

SEPTEMBER 2015

03

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 35

**SCHWEIZER
KREBSBULLETTIN
BULLETTIN SUISSE
DU CANCER**

Titelbild:
Inselspital Bern S. 277

Cancer over the ages

Editorial

- 213 Childhood is the kingdom where nobody dies?
F. Niggli
- 214 Geriatric oncology: a young area for investigations
M. S. Aapro

Pressespiegel

- 219-224 Cancer in the media

Krebs-Politik beleuchtet

- 226 Wahlen 2015 – choose wisely
- 227 Elections 2015: des députés à choisir avec soin!
P. Imbof

Nationale Strategie gegen Krebs

- 228-229 Das Krebsregistergesetz in Griffweite
R. Marti, O. Schipper
- 230 Nationale Strategie gegen Krebs – Ausblick 2015
- 231 Stratégie nationale contre le cancer: tour d'horizon 2015
P. Groux

Ein kontroverses Thema: PSA-Screening

- 233-235 PSA-Screening: Nicht «warum» - sondern «wie»!
M. Randazzo, M. Kwiatkowski, F. Recker
- 236-238 Screening for prostate cancer: we're not quite there yet
R. Cathomas

Schwerpunktthema**Cancer over the ages: Pädiatrische und geriatrische Tumoren**

- 241-242 Hepatoblastoma in Switzerland
M. Ansari, R. Maibach
- 243-244 Pädiatrische Psychoonkologie – Prävention von Traumafolgestörungen bei Kindern, Jugendlichen und ihren Familien
H. Wintsch
- 245-248 Mammakarzinom im Alter
F. Chiesa, U. Hasler-Strub
- 249-256 Trends in the cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Switzerland from 1996 to 2012
M. Lorez, V. Arndt
- 257-260 Herausforderungen und Chancen in der radioonkologischen Behandlung von Patienten im Alter
M. Guckenberger, O. Risterer, G. Theile, N. Andratschke

Spezialartikel

- 263-265 Les cigarettes électroniques au centre du débat public en Suisse
S. Ferrari

Originalartikel

- 268-274 Management of CNS metastases:
Why, when and how to treat
J.J. Stelmes, R. Pereira Mestre, M. Kouros, P. Sanna, M. Dalolio, G. Pesce

Swiss Cancer Center: Bern

- 277-281 Der Patient im Zentrum
D. M. Aebersold, S. Portmann, D. Candinas

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 282-285 SAKK News
C. Herren

KLS Krebsliga Schweiz

- 286 Bessere Früherkennung bei Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko
- 287 Cancer du sein: dépistage amélioré pour les femmes à haut risque
K. Huwiler, O. Schipper
- 287 Das umfassende Handbuch der Palliativmedizin (H. Neuenschwander, C. Cina)
- 288 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Lige suisse contre le cancer

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 289 Fortbildungen – formations continues 2015

Cooperative Groups

- 291-293 Important Contributions from the International Extranodal Lymphoma Study Group at the 13th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)
R. Gianasio Gianocca, E. Zucca

Der seltene Fall

- 295-298 Ascopal complete response with combined radiation therapy and ipilimumab in melanoma
D. S. Thommen, K. Glatz, A. Zippelius

Kongressberichte

- 300-301 13-ICML: a new and bis success!
F. Cavalli

Agenda

302

Childhood is the kingdom where nobody dies?

Das Gedicht von Edna St. Vincent Millay hat leider nicht ganz recht

Jährlich erkranken in der Schweiz ca. 37'500 Personen an Krebs, davon sind ca. 250 Kinder und Jugendliche. Auch wenn diese Erkrankungsanzahl im Vergleich nicht sehr gross erscheint, sind Krebstodesfälle in dieser Altersgruppe doch die zweithäufigste Todesursache.

Die Heterogenität der Krebserkrankungen im Kindesalter ist beträchtlich und sogar bei der häufigsten kindlichen Neoplasie, der akuten lymphatischen Leukämie, gibt es zahlreiche biologische und klinische Unterschiede. Deren Erkennung ist heute von zunehmender Wichtigkeit, da sie prognostisch im Hinblick auf das langfristige Überleben deutliche Unterschiede zeigen. Diesem Umstand müssen wir in der Therapieplanung Rechnung tragen und entsprechend werden diese biologischen Parameter in die Behandlungsstrategie mit einbezogen.

Krebserkrankungen bei Kindern unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von denjenigen bei Erwachsenen. Die grosse Gruppe der Karzinome, welche bei Erwachsenen über 80% der Neoplasien ausmachen, werden bei kindlichen Krebserkrankungen mit ca. 2% extrem selten gefunden. Kinder leiden vor allem an Leukämien, Hirntumoren und den typischen kindlichen Tumoren, welche aus embryonalen Gewebetypen stammen, wie z.B. Neuroblastom, Nephroblastom, Retinoblastom und Hepatoblastom. Aber auch bei gleicher histologischer Entität ist das biologische Verhalten bei kindlichen Tumorerkrankungen häufig anders als bei Erwachsenen.

Die Therapiekonzepte müssen bei Kindern dem wachsenden Organismus Rechnung tragen, was zu beträchtlichen Unterschieden in der Anwendung der zur Verfügung stehenden Therapiemodalitäten führt.

Hinzu kommt, dass ein Grossteil der vorhandenen Zytostatika keine offizielle Zulassung für eine Krebserkrankung im Kindesalter hat. Dennoch hat die Erfahrung im Rahmen klinischer Studien gezeigt, dass viele Medikamente, welche bei adulten Krebskrankheiten angewendet werden, auch eine entsprechende Wirkung bei kindlichen Krebsformen aufweisen. Für die grosse Palette der neueren Substanzen, welche bereits eine Marktzulassung besitzen

oder kurz vor deren Einführung stehen, sind wir mit der zunehmenden Herausforderung konfrontiert, die genauen Indikationsbereiche bei Krebskrankheiten im Kindesalter zu prüfen und definieren.

Trotz ihrer Seltenheit ist es wichtig, Krebserkrankungen bei Kindern in entsprechenden klinischen Studien zu erforschen, um die langfristige Heilungsrate zu optimieren. Die pädiatrische Onkologie kann sich auf eine über 40-jährige Tradition stützen, in welcher Kinder und Jugendliche mit Krebserkrankungen in klinische Behandlungsstudien eingeschlossen wurden. Dies hat dazu geführt, dass die früher fast immer tödlichen Erkrankungen heute in über 75% einer Heilung zugeführt werden können. Bei diesen doch erfreulichen Heilungsraten ist es aber entsprechend wichtig, auch den langfristigen Gesundheitszustand der von Krebs geheilten Patienten zu verfolgen. Spätfolgen einer Krebstherapie im Kindesalter sind zum Teil beträchtlich und müssen frühzeitig erkannt werden, um allenfalls Möglichkeiten zu finden, den langfristigen Nebenwirkungen entgegen zu wirken. Dank dem Schweizerischen Kinderkrebsregister können wir heute in unserem Land diese Spätfolgen erfassen und genauer analysieren.

Eine Krebserkrankung und Behandlung eines Kindes oder Jugendlichen führt nicht nur zu grosser Verzweiflung und Belastung von Patient und Eltern, sondern stellt auch eine enorme Herausforderung für die ganze Familie und das weitere soziale Umfeld des kranken Kindes dar. Es ist deshalb unerlässlich, entsprechende Unterstützungs- und Betreuungsmassnahmen für betroffene Familien zur Verfügung zu stellen, um solche Stresssituationen abzumildern.

Die Durchführung klinischer Studien ist ungeachtet der Seltenheit von kindlichen Krebserkrankungen unerlässlich, damit diese Patienten und Patientinnen nicht zu Stiefkindern der onkologischen Forschung werden. Der Aufwand ist zwar enorm und wird immer noch grösser. Die Schweizerische Pädiatrische Onkologiegruppe SPOG betrachtet es aber als eine ihrer Kernaufgaben, klinische Therapiestudien bei kranken Kindern durchzuführen, um dank weiterem Zuzug an Erkenntnissen, die langfristigen Heilungschancen dieser Kinder weiter zu verbessern.

*Prof. Dr. Felix Niggli, Präsident SPOG
felix.niggli@kispi.uzb.ch*

Geriatric oncology: a young area for investigations

This issue of the Swiss Cancer Bulletin has three papers dedicated to the older segment of our population diagnosed with cancer. Matthias Lorez and Volker Arndt set the scene by reviewing data from Switzerland that show that survival gaps between elderly (75-94) and middle-aged (60-74) patients are rather stable in Switzerland for most cancer sites since 1996, a trend also seen in recent studies elsewhere, contrary to older data showing a worsening.

There are exceptions with a prominent widening of the survival gap selectively for prostate cancer, and clearly decreasing survival gaps for melanoma (in men and women) and oral cavity, pharynx (remarkably in women only). They point out that for prostate cancer it is likely that the effect of increased diagnosis of potentially indolent tumours in younger males rather than real advances in survival time are the reason for the data. On the other hand for melanoma they discuss earlier diagnosis due to improved health behavior and practices in elderly, or physicians judging more elderly fit for complete diagnostics and curative treatments. If only these suggestions were true!

We would for example then also soon observe improvements in breast cancer mortality in the older segment of the population, whereas this is not yet apparent. For head and neck cancer the explanation is not easy. The message is that more efforts are needed to decrease the gap in cancer related mortality among younger and older patient. But the gap is also about fitting to the real needs of the older patient [1]. Let us look at a scenario: a fit 92 year old lady, with minimal issues of high blood pressure well controlled by her medication falls and breaks the left hip. Would anyone debate the fact that emergency surgery is planned and she is able to walk again within a few days, with some cognitive impairment after the anesthesia. But if the same lady presents to the emergency room with an increased abdominal girth and a history of vomiting, what will happen? Will she undergo the needed procedures to diagnose her stage III ovarian cancer? Will she receive standard chemotherapy? Years ago such a lady was sent to the medical ward and it was only her insistence to receive treatment that lead to a call to the oncology team. She had a clinical, radiological and laboratory complete remission and refused the planned surgery. She relapsed 4 years later, and the tumour did not respond to further chemo-

therapy. What our older patients deserve is an appropriate evaluation of their tumour, with an open discussion of the risks and benefits of any procedure. What continues to happen is that age alone leads to comments that are negative and decisions to abstain from interventions without any rational basis.

Federica Chiesa and Ursula Hasler-Strub summarize the present status of breast cancer treatment in the older women. When citing the PRIME II study, they come to the same conclusion as the authors of the study: possibly one can avoid adjuvant radiation in some cases operated conservatively. Yet there are statistically non significant data (maybe because of small numbers and relatively short follow up) showing that the non-irradiated group has more breast cancer related deaths. So who are the really low risk patients? The latest «StGallen consensus» in Vienna has nevertheless also suggested that this option has to be discussed. Matthias Guckenberger and colleagues also debate this point in their review of radiation therapy in the elderly. These authors also indicate that there is a need for further studies and mention the failure of some efforts undertaken in the past.

What have we then achieved in the past 20 years? Awareness about the older patient, nicely discussed by these contributions, has improved. But also awareness that only appropriate studies will define the right answers, and this is a long way to go. Besides all our justified excitement about new therapeutic modalities, we need to learn how best to use all our armamentarium for the benefit of the fit and less fit elderly patients [2].

1. Balducci L, Aapro M. Complicated and complex: helping the older patient with cancer to exit the labyrinth. *J Geriatr Oncol.* 2014;5(1):116-8.

2. Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, Vonminckwitz G, Johnson CD, Wyld L, Timmer-Bonte A, Bonnetain F, Repetto L, Aapro M, Luciani A, Wildiers H; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1922-6.

*Matti S. Aapro, Institut Multidisciplinaire
d'Oncologie IMO, Clinique de Genolier
maapro@genolier.net*

REDAKTION

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

SAKK

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

NICER

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

SPOG

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

KLS

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

KFS

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer
 Verantwortlich: Dr. Ori Schipper, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern
 Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: ori.schipper@krebsforschung.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
 Responsable: Dr. Damien Weber, Paul Scherrer Institut, 5232 Villigen
 Tel. 056 310 58 28, Fax 056 310 35 15, Email: damien.weber@psi.ch

ONCOCAMPUS

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

OPS

Onkologiepflege Schweiz
 Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen
 Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, Email: info@onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch

SGPO

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie
 Sekretariat SGPO, c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
 Tel. 031 389 91 30, Fax 031 389 91 60, Email: kontakt@psycho-onkologie.ch

SGMO

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
 Verantwortlich: Dr. Jürg Nadig, SGMO, Bannhaldenstrasse 7, 8180 Bülach
 Tel. 044 862 73 00, Fax 044 862 73 01, Email: juerg.nadig@hin.ch

SGPath

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

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

Amgen Switzerland AG
 ARIAD Pharmaceuticals
 Astellas Pharma AG
 AstraZeneca AG
 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
 Roche Pharma (Schweiz) AG
 Sandoz Pharmaceuticals AG
 Sanofi-Aventis (Schweiz) AG
 Spectrum Pharmaceuticals
 Takeda Pharma AG
 Teva Pharma AG
 Vifor AG

Doctoring, Without the Doctor

There are just a handful of psychiatrists in all of western Nebraska, a vast expanse of farmland and cattle ranches. So when Murlene Osburn, a cattle rancher turned psychiatric nurse, finished her graduate degree, she thought starting a practice in this tiny village of tumbleweeds and farm equipment dealerships would be easy.

It wasn't. A state law required nurses like her to get a doctor to sign off before they performed the tasks for which they were nationally certified. But the only willing psychiatrist she could find was seven hours away by car and wanted to charge her \$500 a month. Discouraged, she set the idea for a practice aside and returned to work on her ranch.

«Do you see a psychiatrist around here? I don't!» said Ms. Osburn, who has lived in Wood Lake, population 63, for 11 years. «I am willing to practice here. They aren't. It just gets down to that.»

But in March the rules changed: Nebraska became the 20th state to adopt a law that makes it possible for nurses in a variety of medical fields with most advanced degrees to practice without a doctor's oversight. Maryland's governor signed a similar bill into law this month, and eight more states are considering such legislation, according to the American Association of Nurse Practitioners. Now nurses in Nebraska with a master's degree or better, known as nurse practitioners, no longer have to get a signed agreement from a doctor to be able to do what their state license allows – order and interpret diagnostic tests, prescribe medications and administer treatments.

«I was like, 'Oh, my gosh, this is such a wonderful victory,» said Ms. Osburn, who was delivering a calf when she got the news in a text message.

The laws giving nurse practitioners greater autonomy have been particularly important in rural states like Nebraska, which struggle to recruit doctors to remote areas. About a third of Nebraska's 1.8 million people live in rural areas, and many go largely unserved as the nearest mental health professional is often hours away.

«The situation could be viewed as an emergency, especially in rural counties,» said Jim P. Stimpson, director of the Center for Health Policy at the University of Nebraska, referring to the shortage.

Groups representing doctors, including the American Medical Association, are fighting the laws. They say nurses lack the knowledge and skills to diagnose complex illnesses by themselves. Dr. Robert M. Wah, the president of the A.M.A., said nurses practicing independently would «further

compartmentalize and fragment health care,» which he argued should be collaborative, with «the physician at the head of the team.»

Dr. Richard Blatny, the president of the Nebraska Medical Association, which opposed the state legislation, said nurse practitioners have just 4 percent of the total clinical hours that doctors do when they start out. They are more likely than doctors, he said, to refer patients to specialists and to order diagnostic imaging like X-rays, a pattern that could increase costs.

Nurses say their aim is not to go it alone, which is rarely feasible in the modern age of complex medical care, but to have more freedom to perform the tasks that their licenses allow without getting a permission slip from a doctor – a rule that they argue is more about competition than safety. They say advanced-practice nurses deliver primary care that is as good as that of doctors, and cite research that they say proves it.

What is more, nurses say, they are far less costly to employ and train than doctors and can help provide primary care for the millions of Americans who have become newly insured under the Affordable Care Act in an era of shrinking budgets and shortages of primary care doctors. Three to 14 nurse practitioners can be educated for the same cost as one physician, according to a 2011 report by the Institute of Medicine, a prestigious panel of scientists and other experts that is part of the National Academy of Sciences.

In all, nurse practitioners are about a quarter of the primary care work force, according to the institute, which called on states to lift barriers to their full practice.

There is evidence that the legal tide is turning. Not only are more states passing laws, but a February decision by the Supreme Court found that North Carolina's dental board did not have the authority to stop dental technicians from whitening teeth in nonclinical settings like shopping malls. The ruling tilted the balance toward more independence for professionals with less training.

«The doctors are fighting a losing battle,» said Uwe E. Reinhardt, a health economist at Princeton University. «The nurses are like insurgents. They are occasionally beaten back, but they'll win in the long run. They have economics and common sense on their side.»

Nurses acknowledge they need help. Elizabeth Nelson, a nurse practitioner in northern Nebraska, said she was on her own last year when an obese woman with a dislocated hip showed up in the emergency room of her small-town hospital. The hospital's only doctor came from South Dakota once a month to sign paperwork and see patients.

«I was thinking, 'I'm not ready for this,» said Ms. Nelson, 35, who has been practicing for three years. «It was such a lonely feeling.»

Ms. Osburn, 55, has been on the plains her whole life, first on a sugar beet farm in eastern Montana and more recently in the Sandhills region of Nebraska, a haunting, lonely landscape of yellow grasses dotted with Black Angus cattle. She has been a nurse since 1982, working in nursing homes, hospitals and a state-run psychiatric facility.

As farming has advanced and required fewer workers, the population has shrunk. In the 1960s, the school in Wood Lake had high school graduating classes. Now it has only four students. Ms. Osburn and her family are the only ones still living on a 14-mile road. Three other farmhouses along it are vacant.

The isolation takes a toll on people with mental illness. And the culture on the plains – self-reliance and fiercely guarded privacy – makes it hard to seek help. Ms. Osburn's aunt had schizophrenia, and her best friend, a victim of domestic abuse, committed suicide in 2009. She herself suffered through a deep depression after her son died in a farm accident in the late 1990s, with no psychiatrist within hundreds of miles to help her through it.

«The need here is so great,» she said, sitting in her kitchen with windows that look out over the plains. She sometimes uses binoculars to see whether her husband is coming home. «Just finding someone who can listen. That's what we are missing.»

That conviction drove her to apply to a psychiatric nursing program at the University of Nebraska, which she completed in December 2012. She received her national certification in 2013, giving her the right to act as a therapist, and to diagnose and prescribe medication for patients with mental illness. The new state law still requires some supervision at first, but it can be provided by another psychiatric nurse – help Ms. Osburn said she would gladly accept.

Ms. Nelson, the nurse who treated the obese patient, now works in a different hospital. These days when she is alone on a shift, she has backup. A television monitor beams an emergency medicine doctor and staff into her workstation from an office in Sioux Falls, S.D. They recently helped her insert a breathing tube in a patient.

The doctor shortage remains. The hospital, Brown County Hospital in Ainsworth, Neb., has been searching for a doctor since the spring of 2012. «We have no malls and no Walmart,» Ms. Nelson said. «Recruitment is nearly impossible.»

Ms. Osburn is looking for office space. The law will take effect in September, and she wants to be ready. She has already picked a name:

Sandhill Behavioral Services. Three nursing homes have requested her services, and there have been inquiries from a prison.

«I'm planning on getting in this little car and driving everywhere,» she said, smiling, behind the wheel of her 2004 Ford Taurus. «I'm going to drive the wheels off this thing.»

The New York Times, May 25, 2015

Medikamente der Interpharma-Firmen

Potent, aber enorm teuer

Die neusten Krebsmittel zeigen erstaunlich gute Resultate, einige Patienten leben trotz aggressiver Tumore über Jahre weiter. Ungelöst ist das Problem der hohen Preise. Die Präparate kosten bis zu 150 000 Dollar.

Bis vor wenigen Jahren war die Diagnose in den meisten Fällen ein Todesurteil. Erkrankte ein Patient oder eine Patientin an einem metastasierenden schwarzen Hautkrebs, trat der Tod im Schnitt nach sechs Monaten ein - trotz einer Chemotherapie. Nur 25 Prozent der Betroffenen lebten länger als ein Jahr.

Seit 2011 sind neue Medikamente auf dem Markt. Sie haben die Situation der Hautkrebspatienten markant verbessert. Krebs entsteht vereinfacht dargestellt so, indem körpereigene Zellen entarten. Normalerweise werden diese vom Immunsystem mit T-Zellen identifiziert und zerstört. Mit zunehmendem Alter entwischen die Krebszellen den T-Zellen. Es bilden sich Tumore. Die neuen Medikamente bewirken nun, dass die Krebszellen für das Immunsystem wieder sichtbar gemacht und angegriffen werden können.

Einzelne Patienten, welche die Medikamente bereits im Rahmen klinischer Studien eingenommen haben, sind 10 Jahre nach der Diagnose noch immer am Leben. Dennoch sprechen viele Ärzte nicht von Heilung, weil noch keine Langfristdaten existieren.

Die Immuntherapien wirken allerdings nicht bei allen Menschen. Basierend auf den aktuellsten Daten sprechen derzeit nur rund 30 Prozent aller Hautkrebspatienten auf die neuen Präparate an. Insgesamt geht man bei den Immuntherapien je nach Tumorart von Ansprechraten zwischen 10 und 30 Prozent aus.

Krankheit wird kontrollierbar

Dennoch ist die Euphorie unter den Onkologen gross. Bis morgen Dienstag treffen sie sich in Chicago zum weltgrössten Krebskongress Asco. Auch Thomas Cerny, einer der führenden Onkologen in

der Schweiz, ist dabei. «Dank den Immuntherapien können wesentlich mehr Leute mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium behandelt werden, sodass die Krankheit längerfristig gut kontrollierbar wird oder im besten Fall gar geheilt werden kann.»

Alfred Zippelius, stellvertretender Chefarzt Onkologie am Universitätsspital Basel, spricht ebenfalls von einem Durchbruch. Mittlerweile seien die neuen Immuntherapien etabliert, zumindest würden sie gegen schwarzen Hautkrebs standardmässig eingesetzt, zunehmend auch gegen Lungenkrebs.

Im Vergleich zur Chemotherapie sind die Nebenwirkungen der neuen Immuntherapien überschaubar. Dennoch sei die Gefahr nicht zu unterschätzen, sagt Zippelius. Bei den neusten Wirkstoffen, den sogenannten PDL1- und PD1-Antikörpern, erleiden bis zu 5 Prozent aller Patienten schwere Nebenwirkungen. Bei der ersten Generation der Immuntherapien, die sich seit 2011 auf dem Markt befindet, sind es gar zwischen 15 und 20 Prozent. Das Immunsystem überreagiert, und es kann beim Patienten zu Hautausschlag, Müdigkeit, Darmentzündungen oder Hormonstörung kommen.

Einer seiner Patientinnen habe eine schwere Herzmuskelentzündung erlitten, erzählt Zippelius. «Werden die Patienten frühzeitig mit Medikamenten behandelt, bekommen wir die Nebenwirkungen relativ gut in den Griff.» Unbehandelt können die Nebenwirkungen jedoch bis zum Tod führen.

Kampf unter Anbietern

In der Pharmaindustrie ist ein regelrechter Wettkampf um die Vorherrschaft auf diesem Gebiet entbrannt. Führend sind derzeit die beiden amerikanischen Konzerne Merck und Bristol-Myers Squibb. Beide haben seit Ende letzten Jahres eine Zulassung für jeweils eine Immuntherapie in den USA.

Roche als Weltmarktführer in der Onkologie hinkt hinterher. Für das am weitesten fortgeschrittene Präparat wolle der Basler Pharmakonzern im nächsten Jahr die Zulassung in den USA beantragen, erklärt Thomas Büchele, Leiter Global Medical Affairs Hämatologie/Onkologie bei Roche. Zunächst soll der Wirkstoff gegen Blasen- und Lungenkrebs eingesetzt werden. Das Unternehmen prüfe das Medikament Atezolizumab auch für den Einsatz gegen andere Tumorarten wie Nieren- oder Magenkrebs. Roche forsche zudem an weiteren Immuntherapien, sagt Büchele.

Der Konzern betreibt einen enormen Aufwand. «Derzeit laufen neun Studien in der letzten Phase der Entwicklung, zwei weitere werden bis Ende des Jahres noch dazukommen», sagt Büchele. Zudem verfüge Roche über ein umfassendes Studienprogramm in den Phasen I und II. Darunter würden zahlreiche Kombinationen

von Wirkstoffen getestet, auch mit Medikamenten aus dem eigenen Haus.

Markt von 35 Milliarden

Die grossen Bemühungen von Roche erstauen angesichts des riesigen Umsatzpotenzials nicht. Citigroup rechnet für die Immuntherapien mit Verkäufen in den nächsten zehn Jahren von jährlich bis zu 35 Milliarden Dollar. Die US-Bank geht davon aus, dass künftig bis zu 60 Prozent aller Tumorarten mit den neuen Präparaten behandelt werden.

Um solche Umsätze zu erreichen, sind enorm hohe Preise nötig. Die beiden bereits in den USA zugelassenen Präparate von Merck und Bristol-Myers Squibb kosten 150 000 Dollar pro Jahr. Der Preis für das schon seit 2011 zugelassene Hautkrebspräparat Yervoy beträgt in der Schweiz je nach Körpergewicht zwischen 70 000 und 120 000 Franken.

Die hohen Preise sorgen weltweit für Kritik. Selbst in den USA, die als besonders pharmafreundlich gelten, protestieren Onkologen gegen die kaum tragbaren Kosten. Hierzulande ist insbesondere Thomas Cerny als scharfer Kritiker aufgefallen. Er sprach wiederholt von Fantasiepreisen. Nun klingt der Onkologe moderater. «Die Kosten der Krebsmedikamente werden ein grosses Thema bleiben», sagt er. Da viele Pharmakonzerne gleichzeitig an den neuen Immuntherapien forschten, erhoffe er sich einen starken Wettbewerb, der sich dämpfend auf die Preise auswirke.

Preise in der Schweiz noch offen

Kritischer äussert sich Alfred Zippelius vom Universitätsspital Basel: «Sobald einzelne Präparate miteinander kombiniert werden, wird es extrem teuer. Das stellt die Gesellschaft vor neue Probleme.» Zippelius macht ein Beispiel anhand eines Patienten mit schwarzem Hautkrebs. Hier können neben der Chemotherapie mehrere neue Medikamente zum Einsatz kommen. Müsse das ganze Arsenal an verfügbaren Präparaten eingesetzt werden, weil ein einzelnes nicht die gewünschte Wirkung gebracht habe, seien in kurzer Zeit Kosten von mehreren Hunderttausend Franken möglich, sagt Zippelius. Das sei zwar nur eine grobe Schätzung, schränkt er ein, zeige aber die Dimension auf. Genaue Zahlen sind derzeit nicht verfügbar, da die neusten Medikamente in der Schweiz noch nicht zugelassen sind. Folglich sind auch deren Preise nicht bekannt.

«Es kann nicht sein, dass man die Preise der einzelnen Therapien zusammenzählt, sonst sind die Kosten für die Gesellschaft nicht mehr tragbar.» Die Pharmaindustrie, die Krankenversicherer und Onkologen müssten sich deshalb zusammensetzen und einen tragfähigen Kompromiss finden, fordert Zippelius.

Tages-Anzeiger, 1. Juni 2016

«Pour réduire le risque lié au réchauffement, il faut s’attaquer aux inégalités»

Jean-Pierre Dupuy est professeur à l’université Stanford (Californie). Il est notamment l’auteur de *Pour un catastrophisme éclairé. Quand l’impossible est certain* (Seuil, 2004).

...

Le changement climatique est-il la menace majeure?

Quand on examine l’ensemble des menaces: changement climatique, épuisement des ressources fossiles, disparition de la biodiversité, risques technologiques, inégalités monstres, chômage calamiteux, effondrement du système financier mondial, risques de guerre et apparition d’une violence primale qui se répand par mimétisme, on s’aperçoit qu’elles forment un système. Le changement climatique est un nœud important de ce système et ses conséquences seront dramatiques, mais c’est en chaque point qu’il faudrait agir. ...

...

Au sujet du climat, quels changements constatez-vous, ces dernières années, dans l’opinion? Chez les intellectuels? Chez les politiques?

Je vis une partie de l’année en Californie et, ce qui me frappe depuis une bonne décennie, c’est l’éveil spectaculaire de la conscience américaine à ces problèmes. Certes, on trouve encore dans les franges les plus droitières du Parti républicain une résistance farouche à cet éveil, mais elle est moins, comme chez nous, le reflet d’une idéologie scientiste que la manifestation d’intérêts économiques et financiers puissants. Si bien qu’elle est plus grossière et qu’on peut plus facilement la dénoncer. Des livres le font très efficacement, comme celui de Naomi Klein, qui vient d’être traduit en français, *Tout peut changer. Capitalisme et changement climatique* (Actes Sud, 540 p., 24,80 €). La Californie a la chance d’avoir un gouverneur, Jerry Brown, très au fait des questions écologiques. Il vient de prendre des mesures courageuses pour faire face à une sécheresse impitoyable. La fidélité à la pensée d’Ivan Illich nous rapproche depuis une quarantaine d’années et j’étudie pour lui la possibilité de monter là-bas un institut pour la pensée catastrophiste. Pour ce qui est de la France, la volonté de l’exécutif de ne pas faire mauvaise figure lors de la conférence de Paris COP21 semble avoir converti quelques ministres à la cause de l’environnement. Le paradis est parfois pavé d’intentions médiocres. ...

...

Si les risques climatiques ne sont plus invisibles, ils demeurent mal perçus dans leur étendue et leurs conséquences, notamment en Europe. Quelles sont les actions qui vous paraissent prioritaires?

L’information ne suffit pas, même si elle est nécessaire. Car, je l’ai répété sans cesse, nous savons mais nous ne croyons pas ce que nous savons. On n’agira sur le climat qu’en faisant face à toutes les autres menaces dont nous avons dit qu’elles faisaient système.

Il est sans doute plus efficace et plus sûr, pour réduire le risque climatique, de s’attaquer à la question des inégalités mondiales que de lancer dans l’atmosphère des nuages de nanoparticules qui bloqueront les rayons solaires.

Quel changement de regard, ou de mentalité, est nécessaire?

Je crains qu’il ne survienne qu’à l’épreuve des premières manifestations du désastre à venir. Elles existent déjà, même si on ne peut pas prouver qu’un événement extrême comme le cyclone Katrina, ou la sécheresse californienne, résulte du changement climatique. Mais nous n’en sommes qu’au commencement. Le changement le plus radical devra être le renoncement à l’optimisme béat de ceux qui croient qu’il y aura une solution technique, type géo-ingénierie, aux effets du réchauffement, comme il y en a toujours eu dans le passé, chaque fois que l’humanité a eu à affronter des menaces qui provenaient d’elle-même.

Le Monde, 4 juin 2015

Gibt es eine Medizin gegen hohe Preise?

Eine Gruppe bestehend aus Krankenkassen, Pharmafirmen und Ärzten sucht nach einem Weg, die teuren Kombinationstherapien gegen Krebs auf einem bezahlbaren Niveau zu halten.

Die jüngsten Fortschritte in der Onkologie sind beachtlich. Dank den sogenannten Immuntherapien leben einige Patienten trotz aggressiver Tumore über Jahre weiter. Die neuen Medikamente sind jedoch enorm teuer. Hinzu kommt, dass sie häufig mit bestehenden Medikamenten kombiniert werden, was für einen zusätzlichen Kostenschub sorgt. Im Extremfall seien so in kurzer Zeit Kosten von mehreren Hunderttausend Franken möglich, sagt etwa Alfred Zippelius, stellvertretender Chefarzt Onkologie am Unispital Basel. Er sieht die Entwicklung kritisch. «Es kann nicht sein, dass man einfach die Preise der einzelnen Therapien zusammenzählt, sonst sind die Kosten für die Gesellschaft nicht mehr bezahlbar.» Deshalb seien nun tragfähige Modelle gefordert.

Zippelius hat sich einer Gruppe bestehend aus Krankenkassen, Pharmafirmen und weiteren Onkologen angeschlossen. Später sollen auch einzelne Spitäler dazukommen. Die Gruppe hat das Ziel, neue und vor allem bezahlbare Preismodelle für Kombinationstherapien zu erarbeiten. Die Initiative geht auf den Krankenversicherer Helsana und Roche zurück. Mittlerweile sitzen auch die Pharmakonzerne Novartis, MSD, Bristol-Myers Squibb sowie die Krankenkasse CSS mit am Tisch.

Kassen pochen auf tiefere Preise

Neben der Überalterung der Gesellschaft werde die sprunghafte Entwicklung in der Onkologie zu enorm hohen Kosten für das Gesundheitswesen führen, sagt Martina Weiss, verantwortlich für Kooperationen mit der Pharmaindustrie bei Helsana. Ursache dafür sind neben den hohen Preisen der neuen Präparate auch ihre kombinierte Anwendung und wesentlich längere Therapiezeiten. Bereits jene Generation von Krebsmitteln, die vor den neuen Immuntherapien auf den Markt kamen, sind sehr teuer.

Das Ziel von Krankenkassen wie der Helsana ist klar: «Um langfristig den Zugang zu innovativen Therapien garantieren zu können, werden wir nur wirtschaftliche Preise akzeptieren. Folglich müssen die Kosten einer Kombinationstherapie bedeutend tiefer sein als die Summe der einzelnen Medikamentenpreise», sagt Weiss.

Selbst die Pharmaindustrie, die an möglichst hohen Preisen interessiert ist, anerkennt die Problematik. «Der Schub innovativer Krebstherapien, die in vielen Fällen kombiniert werden, stellt das Gesundheitssystem vor eine neue Herausforderung», sagt Sara Käch vom Lobbyverband Interpharma. Ziel sei es, das bestehende, starre Preissystem mit Blick auf die Kombinationstherapien zu flexibilisieren, sodass Patienten vom Fortschritt rasch profitieren.

Die Kompromissbereitschaft der Pharmaindustrie mag auf den ersten Blick erstaunen. Letztlich haben jedoch auch die Hersteller ein Interesse daran, dass die Krebsbehandlungen bezahlbar bleiben. Das Beispiel der neuen Hepatitis-C-Medikamente zeigt eindrücklich, was die Folgen exorbitanter Preise sein können. Um den dadurch verbundenen Kostenanstieg einzudämmen, hat das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Verwendung der neuen Präparate eingeschränkt. Diese dürfen nur an Patienten verschrieben werden, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit befinden.

Was macht das BAG?

Diese Rationierung dürfte auch in der Onkologie zum Thema werden, sollten Kosten von mehre-

ren Hunderttausend Franken pro Patient immer häufiger der Fall sein. Finden die Pharmaindustrie und die Krankenkassen keinen Kompromiss, dürfte sich das BAG gezwungen sehen, auch Krebsmittel in irgendeiner Form zu rationieren. Wird der Zugang der Patienten zu den neuen Therapien eingeschränkt, hat dies letztlich weniger Umsatz für die Firmen zur Folge.

Das BAG weist seinerseits darauf hin, dass bereits heute die Anwendung gewisser Krebsmedikamente eingeschränkt sei, etwa was die Dauer der Behandlung oder die Dosierung anbelange. Auch bei den Kombinationstherapien werde das Amt bei Bedarf passende Auflagen definieren, damit diese wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich seien, sagt eine Sprecherin.

Ob sich die Kassen und die Pharmaindustrie auf neue Preismodelle einigen werden, ist offen. Vertreter beider Branchen betonen, dass man erst am Anfang der Diskussion stehe. Das Feld der Kombinationstherapien in der Onkologie ist weit und komplex. Allein für eine der kürzlich in den USA zugelassenen Immuntherapien laufen derzeit 76 klinische Studien, aber nicht nur vom Hersteller selber, sondern auch von Universitätsspitalern. 20 der 76 Studien betreffen Kombinationstherapien.

Die Industrie will die neuen Immuntherapien in vielen Fällen gleich gegen mehrere Tumorarten einsetzen. Die bisherigen Medikamente richteten sich oft gegen eine oder wenige Krebsarten. Dieser Umstand erhöht die Anzahl möglicher Kombinationen markant. Hinzu kommt, dass ein Medikament je nach Tumorart unterschiedliche Erfolge zeigt, was sich wieder im Preis der einzelnen Kombinationen spiegeln müsste. Bisher erlässt das Bundesamt für Gesundheit lediglich einen einzigen Preis für ein Medikament.

Ein Preismodell zu finden, das der komplexen Materie und den Wünschen der einzelnen Player gerecht wird, dürfte schwierig werden. Auch die administrative Umsetzung in den IT-Systemen der Krankenkassen und Spitäler ist eine Herausforderung. Martina Weiss von Helsana bringt hier einen möglichen Ansatz ins Spiel: «Da derzeit keine verschiedenen Preise für unterschiedliche Anwendungen pro Medikament vorgesehen sind, könnten die Hersteller den Kassen eine Rückvergütung erstatten, sobald eine Kombinationstherapie angewandt wird.»

Ohnehin müsste am Schluss das BAG den Lösungsansatz der Pharmaindustrie und der Krankenkassen umsetzen. Das Amt ist in der Schweiz zuständig für die Preisfestsetzung der Medikamente. Die Behörde sagt, ihr sei bekannt, dass entsprechende Gespräche geführt

würden. «Das BAG befürwortet die Initiative und pflegt den Kontakt mit den genannten Kreisen», sagt eine Sprecherin.

Tages-Anzeiger, 6. Juni 2015

Novartis-Chef kritisiert Rationierung

Der Druck auf den Bund wächst, bei extrem teuren Medikamenten eine neue, bezahlbare Lösung zu finden

Im Kampf gegen das Hepatitis-C-Virus sind seit einem Jahr hochwirksame Medikamente auf dem Markt. Ihr Nachteil: Sie sind sehr teuer. So teuer, dass das Bundesamt für Gesundheit (BAG) deren Anwendung drastisch eingeschränkt hat. Die Pillen dürfen nur an Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung abgegeben werden. Seither reisst die Kritik an diesem aussergewöhnlichen Schritt nicht mehr ab.

Mit Novartis-Präsident Jörg Reinhardt hat sich nun erstmals ein prominenter Pharmavertreter den Kritikern angeschlossen. «Für mich ist das ethisch sehr fragwürdig, wenn nicht alle Patienten von einem Medikament profitieren, das ihnen helfen könnte», erklärt Reinhardt im Interview mit dem TA. Die Folge davon sei, dass es zu einer willkürlichen Auslese kommen könne.

Dass das BAG den medizinischen Nutzen gegen die finanziellen Kosten abwägt, ist für Reinhardt eine «kurzfristige Perspektive, die leider viele im Gesundheitswesen haben». Vollständig kurierbare Patienten würden das Gesundheitssystem jedoch nicht mehr belasten, auch wenn die Heilung kurzfristig nur zu sehr hohen Kosten möglich sei.

Patienten haben eine Petition lanciert

Vor kurzem protestierten führende Hepatitis-Spezialisten aus der ganzen Schweiz in einem öffentlichen Schreiben gegen die Rationierung und forderten von den Herstellern eine Senkung der Preise. Patienten haben eine Petition lanciert, die sie demnächst Bundesrat Alain Berset übergeben wollen.

Der Druck von allen Seiten könnte Wirkung zeigen. Wie der TA in Erfahrung brachte, hat der US-Hersteller Gilead dem BAG Gesprächsbereitschaft signalisiert. Gilead hat mit Sovaldi und Harvoni gleich zwei Medikamente auf dem Markt. Eine Dreimonatstherapie mit Sovaldi kostet 57 624 Franken. Für Harvoni müssen die Krankenkassen 62 363 Franken vergüten.

Dem Vernehmen nach wäre denkbar, dass das BAG die Therapie auf Patienten mit erst relativ geringen Leberschäden (sogenannter Fibrosegrad 2) ausweitet. Laut Gilead könnte eine Mehrheit dieser Patienten in acht statt zwölf Wochen geheilt werden. «Wenn das BAG bereit ist, die Beschränkung auf F2 zu erweitern, dann ist klar, dass man über den Preis diskutieren kann», erklärt Gilead-Schweiz-Chef André Lüscher. Beim angesprochenen Bundesamt heisst es: «Wir schliessen eine Ausweitung der Vergütung nicht aus», sagt BAG-Sprecher Daniel Bach.

Eine Debatte ist dringend nötig

Kommentar von Andreas Möckli, Wirtschaftsredaktor, über die Rationierung im Gesundheitswesen

Es grenzt an Zynismus: In der Schweiz müssen Hepatitis-C-Patienten warten, bis sie schwer erkrankt sind, bevor sie die neuen, hoch wirksamen Medikamente erhalten. Zu verantworten hat diese Rationierung das Bundesamt für Gesundheit (BAG). Die Behörde hat beschlossen, dass das Medikament nicht allen Betroffenen erstattet werden soll, sondern nur jenen, bei denen die Leber bereits stark angegriffen ist.

Der Grund liegt in den enorm hohen Preisen der neuen Präparate. Hersteller wie der US-Pharmakonzern Gilead verdienen damit Milliarden. Würden in der Schweiz alle Patienten behandelt, so entstünden laut BAG Kosten von 4,6 Milliarden Franken. Die Behörde betont allerdings, dass die Rationierung vor allem wegen medizinischer Kriterien erfolgt sei. Es ergebe wenig Sinn, diejenigen zu behandeln, die einmal krank werden könnten, es aber noch nicht seien und allenfalls nie würden.

Ob dies wirklich stimmt, ist unter Medizinern umstritten. Das BAG scheut sich, die echte Auseinandersetzung mit der Industrie zu suchen und tiefere Preise auszuhandeln. Das zeigte sich bereits in früheren Fällen. Das Bundesamt sagt, dass es wegen der hiesigen Gesetze keine tieferen Preise wie in anderen Ländern verfügen kann. Das mag zwar stimmen. Der Bundesrat hat soeben die Festsetzung der Medikamentenpreise neu geregelt. Hier hätte er gegen super-teure Medikamente vorgehen können. Passiert ist aber nichts.

Das Thema Rationierung dürfte die Schweiz in der Zukunft erst recht beschäftigen. Die neuesten Krebstherapien sind nicht nur enorm teuer, sie werden oftmals kombiniert und erst noch länger eingesetzt als bestehende Präparate. Im Extremfall sind Kosten von mehreren Hunderttausend Franken die Folge. Beharrt die Pharmaindustrie auf ihren hohen Preisen, wird das BAG nicht darum herumkommen, auch in der

Onkologie die Behandlungen zu rationieren. Dem Thema wurde in der Öffentlichkeit bislang noch viel zu wenig Beachtung geschenkt. Die Politik, Krankenkassen, Ärzte und die Pharmaindustrie müssen dringend eine Lösung für den Umgang mit diesen enorm teuren Medikamenten finden.

Tages-Anzeiger, 8. Juni 2015

Kampf um die Patienten: Spitäler rüsten auf

Die neue Finanzierung mit Fallpauschalen hat den Wettbewerb unter den Spitälern verschärft

Eigentlich sollten die Kosten sinken und unrentable Betriebe schliessen. Das war das Ziel der Spitalreform von 2012. Eingetreten ist das Gegenteil: Viele Spitäler bauen aus und steigern ihren Umsatz. Fast alle Zürcher Akutspitäler haben 2014 mehr Patienten behandelt und mehr Gewinn gemacht. Auffällig stark zugelegt haben die beiden grössten: Das Unispital behandelte 5,3 Prozent mehr Patienten stationär als im Vorjahr, das Triemli gar 8 Prozent mehr. Bei den meisten anderen lag das Wachstum im Bereich des langjährigen Durchschnitts von rund 2 Prozent.

Heute müssen die Spitäler sowohl den Betrieb als auch die Investitionen mit den Fallpauschalen finanzieren. Das schafft einen Anreiz, möglichst viele Patienten zu behandeln, sprich Fälle abzurechnen. Um diese zu gewinnen, investieren die Spitäler: in Werbung, in moderne Geräte, in neue Infrastruktur. Gesundheitsökonom Willy Oggier stellt eine Intensivierung des Wettbewerbs fest, die sich in einem landesweiten Bauboom äussert: «Öffentliche und private Spitäler haben für die nächsten Jahre Bauvorhaben für mehrere Milliarden Franken angekündigt.» Der Ökonom prophezeit für manche ein böses Erwachen, wenn die Investitionen später nicht amortisiert werden können. Der Druck, noch mehr Patienten zu akquirieren, wird steigen.

Wohin das führen kann, zeigt sich in Deutschland, wo die Fallpauschalen schon früher eingeführt wurden. Dort ist die Zahl der Operationen stark gestiegen, und Chirurgen bekommen Boni, wenn sie besonders oft operieren. Auch in der Schweiz gibt es Anzeichen solcher Entwicklungen. Annina und Christian Hess, Fallpauschalen-Kritiker der ersten Stunde, sehen sich in ihren Befürchtungen bestätigt. Die Apparatemedizin habe zugenommen, und es werde rascher operiert. «Die Überversorgung ist bereits eine Tatsache», sagt Annina Hess im TA-Interview. Christian Hess weiss von Chefärzten, die von der Spitalleitung Umsatzvorgaben erhalten.

Erfüllen sie die Klinikziele, bekommen sie einen Bonus. Auch ist Hess ein Fall von sogenanntem Kickback bekannt: Ein Patient wurde von seinem Hausarzt an ein bestimmtes Spital überwiesen, weil dieser dort «etwas bekommt». Gibt der Arzt den Vorteil nicht an den Patienten weiter, macht er sich strafbar. Noch scheinen Kickback-Zahlungen Einzelfälle zu sein. Weder im Kanton Zürich noch im Aargau haben die Behörden bisher entsprechende Meldungen erhalten, wie sie auf parlamentarische Anfragen antworten. Auch den Versicherern seien keine Fälle von Kickbacks bekannt, schreibt der Bundesrat zu zwei SP-Postulaten. Er will das brisante Thema aber im Auge behalten.

Tages-Anzeiger, 11. Juni 2015

Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group

In November 2014, experts from 16 countries met at the International Agency for Research on Cancer (IARC) to assess the cancer-preventive and adverse effects of different methods of screening for breast cancer. (The members of the working group for volume 15 of the IARC Handbook are listed at the end of the article; affiliations are provided in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org.) This update of the 2002 IARC handbook on breast-cancer screening¹ is timely for several reasons. Recent improvements in treatment outcomes for late-stage breast cancer and concerns regarding overdiagnosis call for reconsideration. The definition of what constitutes the best implementation of mammographic screening programs (e.g., which age groups should be screened and with what frequency) needs to be revisited in light of the results of recent studies. New studies on clinical breast examination and self-examination warrant the reevaluation of these screening practices, and imaging techniques other than mammography, which were not evaluated in the 2002 handbook, now warrant rigorous scientific evaluation. Finally, the screening of women at high risk for breast cancer requires a thorough reassessment, particularly in the context of the improved data that are now available on possible alternative screening methods. In preparation for the meeting, the IARC scientific staff performed searches of the openly available scientific literature according to topics listed in an agreed-upon table of contents; searches were supplemented by members of the working group on the basis of their areas of expertise. Group chairs and subgroup

members were selected by the IARC according to field of expertise and the absence of real or apparent conflicts of interest. During the meeting, care was taken to ensure that each study summary was written or reviewed by someone who was not associated with the study being considered. All studies were assessed and fully debated, and a consensus on the preliminary evaluations was achieved in subgroups before the evaluations were reviewed by the entire working group. During the final evaluation process, the working group discussed preliminary evaluations to reach consensus evaluations. (For details on the process used and on the evaluation criteria, see the working procedures on the IARC handbooks website.) This article briefly summarizes the evaluation of the scientific evidence reviewed at the meeting (Table 1). The full report is presented in volume 15 of the IARC Handbooks of Cancer Prevention. Breast cancer is the most frequently diagnosed cause of death from cancer in women worldwide, the second leading cause of death from cancer in women in developed countries, and the leading cause of death from cancer in low and middle-income countries, where a high proportion of women present with advanced disease, which leads to a poor prognosis. Established risk factors for breast cancer include age, family or personal history of breast cancer or of precancerous lesions, reproductive factors, hormonal treatment, alcohol consumption, obesity (for postmenopausal breast cancer only), exposure to ionizing radiation, and genetic predisposition. Screening for breast cancer aims to reduce mortality from this cancer, as well as the morbidity associated with advanced stages of the disease, through early detection in asymptomatic women. The key to achieving the greatest potential effects from this screening is providing early access to effective diagnostic and treatment services. Comprehensive quality assurance is essential to maintaining an appropriate balance between benefits and harms.

**The New England Journal of Medicine,
June 11, 2015**

Diese sehr ausgedehnte und tiefgründige Stellungnahme sollte endlich einen Schlusstrich unter eine Kontroverse ziehen, die häufig recht oberflächlich geführt wurde... Hoffentlich auch in der Schweiz, wo die Stellungnahme des Swiss Medical Board, die viele für etwas dilettantisch gehalten haben, für unnötige Aufruhr gesorgt hatte.

Die Redaktion

Die Forschung in der Glaubwürdigkeitskrise

Klinische Studien sind zu oft qualitativ ungenügend, werden beschönigt oder bleiben unter Verschluss. Die Ursachen sind nicht nur in Interessenkonflikten zu suchen, sondern auch bei den Forschern selber. Ein Gastbeitrag von Reto Obrist

Kein Zweifel, die wissenschaftliche Forschung hat massgeblich zum Erfolg unserer Gesellschaft beigetragen. Zu Recht wird sie von der öffentlichen Hand, Industrie und Privaten stark gefördert. Doch das hohe Ansehen der Wissenschaft ist bedroht. Fehlentwicklungen der letzten Jahre haben insbesondere im Bereich der biomedizinischen Forschung dazu geführt, dass heute gar von einer Glaubwürdigkeitskrise gesprochen werden muss.

Das Problem: Resultate aus Labor- und klinischen Studien mit Patienten sind oft falsch und nicht reproduzierbar. Die Folge ist eine seit vielen Jahren korrumpierte Datenbasis, die das medizinische Wissen und die Therapierichtlinien verfälscht. Dies schadet der Reputation der medizinischen Wissenschaft. Die Feststellung «wissenschaftlich belegt» ist zu beliebigem Marketing mutiert.

Die Ursachen für die bedauernswerte Situation sind auf verschiedenen Ebenen zu suchen:

- Häufig sind klinische Studien qualitativ schlicht ungenügend, weil sie schlecht konzipiert, durchgeführt und ausgewertet werden.
- Oft gelangen nur die Studien zur Veröffentlichung, deren positive Resultate den Geldgebern oder den Forschern interessant genug oder nützlich erscheinen. Rund die Hälfte aller Studien bleibt heute – meist wegen negativer Resultate – unter Verschluss.
- Bei den schliesslich veröffentlichten Studien führen Interessenkonflikte der finanzierenden Industrie und der profitierenden Forscher dazu, dass Resultate deformiert und beschönigt dargestellt werden.
- Weil Originaldaten in der Regel nicht frei zugänglich sind, besteht kaum Möglichkeit, Studien zu überprüfen. An eine Wiederholung der grossen klinischen Studien für die

Medikamentenzulassung durch unabhängige Forscher ist wegen der enormen Kosten schon gar nicht zu denken.

Millionen vom Publikationen

Die Interessenkonflikte der Pharmafirmen spielen bei diesem Missstand bekanntermassen eine zentrale Rolle. Doch was oft ausgeblendet wird: Auch die Forscher selber lassen sich von falschen Anreizen leiten und tragen dadurch Mitschuld. Weltweit sind Zigtausend klinische Studien aktiv und Hunderttausende inaktive in Registern erfasst. Diese unüberschaubare Forschungsaktivität führt jedes Jahr zu Millionen Fachveröffentlichungen. Die wichtigsten wissenschaftlichen Fortschritte werden aber in nur wenigen Hundert gewichtigen wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht. Geschätzte 85 Prozent der Studien gehen ohne relevante Wirkung in der Menge unter.

Das Geld fliesst dessen ungeachtet. Die klinische Forschung wird weltweit mit rund 200 Milliarden US-Dollar finanziert, wovon der grösste Teil den Wissenschaftlern und ihren Institutionen zufließt. Dies führt zu Interessenkonflikten, die potenziell die Qualität beeinflussen. Verschiedene Spannungsfelder tun sich auf: Forschung gegen Patientenbetreuung, Qualität der Forschung gegen Publikationszahl des Forschers und seiner Institution, Forschung gegen Pharmamarketing und schliesslich Forschung gegen Gesundheitskosten.

Doch es geht nicht nur um Interessenkonflikte durch finanzielle Anreize. Eine Rolle spielen auch der allgegenwärtige Leistungsdruck, der Zwang zur Publikation und auf institutioneller Stufe universitäre Rankings und der Wille zum Wachstum.

Dies alles führt zu nicht immer harmlosen beschönigten Resultaten, deren negative Auswirkungen – oft erst nach Jahren – ihren Weg in die Schlagzeilen finden. Internationale Regeln («Good Clinical Practice») verhindern zwar grobe Fehler und minimieren Schäden für Studienpatienten. Trotzdem werden täglich wegen Verfälschungen und Betrug zurückgezogene Publikationen zitiert (Retractionwatch.com). Die Medien spiegeln diese Fehlentwicklungen, feiern meist kritiklos jede kleine – von Forschern und Universitäten enthusiastisch kom-

munizierte – Erfolgsmeldung als Durchbruch und schlachten andererseits freudig aufgedeckte Skandale aus.

Es gibt Versuche, den bedenklichen Zustand der klinischen Forschung zu verbessern. In der Schweiz könnten dies die Revision des Heilmittelgesetzes und das Humanforschungsgesetz bringen. Die Absicht ist es, alle klinischen Studien zu registrieren, damit klar wird, ob sie abgeschlossen und publiziert wurden. In den USA werden Zahlungen der Pharmaindustrie an die Ärzte zwingend publiziert, in der Schweiz geschieht dies durch freiwillige Publikation auf Internetseiten der Firmen (Pharma-Kooperations-Kodex). Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) hat ins FMH-Standesrecht aufgenommene Richtlinien für die wissenschaftliche Integrität und für Interessenkonflikte zwischen Ärzten und Industrie erarbeitet.

Mehr Bürokratie

Auf einer mehr praktischen Stufe passen sich aktuell die kantonalen Ethikkommissionen an die geänderten gesetzlichen Anforderungen an. Dies führt zu vermehrter Bürokratie und Kosten und stört naturgemäss besonders die betroffenen Forscher. Spürbare Bewegung zeigt sich bei den grossen Verlagen von Fachzeitschriften, welche stringenter Evaluationen bezüglich Statistik, Methodik und Plagiate einführen und so wieder festen Grund erreichen wollen.

Doch die meisten, zweifellos wichtigen Initiativen zielen bislang einzig auf die pharmazeutische Industrie. Die profitierenden Universitäten und akademischen Forscher sind hingegen wenig reguliert, was Interessenkonflikte betrifft. Es fehlt eine systematische Anstrengung, Transparenz in die zahlreichen Geldflüsse zu bringen. Das zuständige Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI), der Nationalfonds als Geldgeber und die Fakultäten wären in der Pflicht. Sie hätten die Aufgabe, analog zum «Office of Research Integrity» (ORI) und seinen universitären Analoga in den USA, einen Kulturwechsel anzustossen. Die Schweiz sollte beispielhaft wegweisende Akzente setzen, um die global deutlich angeschlagene Reputation der klinischen Forschung zu verbessern.

Tags-Anzeiger, 18. Juni 2015

Wahlen 2015 – choose wisely

Patrick Imhof, Beauftragter Politik, Krebsliga Schweiz

Schon bald geht die Legislatur 2011-2015 des eidgenössischen Parlaments zu Ende – Gelegenheit, kurz auf die vergangenen vier Jahre zurückzuschauen. Die eidgenössischen Räte befassten sich unter anderem mit der Strategie gegen Krebs, dem Präventionsgesetz, dem Humanforschungsgesetz, der 6. IV-Revision, dem Epidemienengesetz, der Qualität in der medizinischen Versorgung, der Passivrauchinitiative und zuletzt in der Kommission mit dem Krebsregistrierungsgesetz.

Die Strategie gegen Krebs wurde erfreulicherweise mit grosser Zustimmung lanciert. Ansonsten hinterlässt die Aufzählung einen gemischten Eindruck: Im Bereich der Prävention hat sich das Parlament nicht als Vorreiter gezeigt. Obwohl der Schweiz von internationaler Seite her ein stärkeres Engagement im Bereich der Prävention geraten wird, sind mit Ausnahme des Epidemiengesetzes die Vorstösse für vorsorgliche Gesundheitsmassnahmen gescheitert.

Bei der Forschung konnten im Humanforschungsgesetz insbesondere im Bereich der Pädiatrie Verbesserungen erreicht werden. Aber auch noch nach fast zwei Jahren seit Einführung des Gesetzes hapert es mit der Umsetzung. Weder ist der administrative Aufwand für klinische Studien und Forschungsgesuche verringert, noch ist das Bewilligungsverfahren durch die Ethikkommissionen beschleunigt worden. Wir sind weit davon entfernt, dass eine Leitethikkommission die Studien zügig bewilligt oder ablehnt, wie im Gesetz vorgesehen.

Die vergangenen Jahre standen stark unter dem Einfluss der Kostensteigerung im Gesundheitswesen. Im Bereich der Invalidenversicherung zielte die Debatte stark auf Massnahmen zur Entlastung der Versicherung ab. Die Frage «wieviel darf ein Lebensjahr kosten?» entzündete sich infolge eines Urteils des Bundesgerichts von 2011. Dabei sind die Ausgaben für Krebsmedikamente im Vergleich zu den übrigen Arzneimittelkosten übermässig

angestiegen. Auch der Trend hin zur personalisierten Medizin treibt die Behandlungskosten weiter in die Höhe. Ohne geeignete Massnahmen wird sich die Problematik des «Off-label-Use» verschärfen.

Verschiedene Politikerinnen und Politiker, die sich in der Vergangenheit zugunsten der Krebsbekämpfung und für ein hochstehendes Gesundheits- und Sozialwesen eingesetzt haben, werden bei den Wahlen im Herbst nicht mehr antreten. Speziell zu erwähnen gilt es die Ständeräte Christine Egerszegi und Felix Gutzwiller sowie Nationalrat Stéphane Rossini. Sie haben mit ihrem grossen Knowhow und ihrer Erfahrung viel erreicht. Aber auch Hans Altherr, Motionär und parlamentarischer Initiator der Nationalen Krebsstrategie, und Lucrezia Meier-Schatz, die sich insbesondere auch zugunsten der pflegenden Angehörigen eingesetzt hat, werden nicht zur Wiederwahl antreten. Ihnen allen sei an dieser Stelle für ihr Engagement gedankt.

Am 30. November startet ein neu gewähltes Parlament. Erfahrungsgemäss wird dabei rund ein Drittel der Sitze neu besetzt. Mit grosser Spannung erwarten wir, welche Köpfe die Gesundheits- und Sozialpolitik der nächsten vier Jahre prägen werden. Wir hoffen, dass sie die abtretende Kompetenz würdig und rasch ersetzen können. Es warten mit dem Krebsregistrierungsgesetz (Weiterbehandlung), dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen und dem Tabakproduktegesetz bereits die nächsten relevanten Geschäfte für das Thema Krebs.

Auch Sie werden am 18. Oktober 2015 Gelegenheit haben, bei der Weichenstellung für die nächsten vier Jahre mitzubestimmen. Wählen Sie und – choose wisely!

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

Elections 2015: des députés à choisir avec soin!

Patrick Imhof, responsable politique, Ligue suisse contre le cancer

A l'heure où la législature 2011 à 2015 du Parlement fédéral tire à sa fin, il est temps de dresser le bilan des quatre années écoulées. Les Chambres se sont notamment penchées sur la stratégie de lutte contre le cancer, la loi sur la prévention, la loi relative à la recherche sur l'être humain, la 6e révision de l'AI, la loi sur les épidémies, la qualité des soins médicaux, l'initiative sur la protection contre le tabagisme passif et, finalement en commission, la loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques.

Il est réjouissant de constater que le lancement de la Stratégie nationale contre le cancer a reçu un accueil extrêmement favorable. Pour le reste, un rapide examen des objets énumérés ci-dessus laisse des sentiments partagés: en matière de prévention, le Parlement n'a pas fait œuvre de pionnier. Alors que la communauté internationale préconise un engagement plus marqué dans ce domaine, les interventions en faveur de mesures de santé préventives ont toutes échoué, la loi sur les épidémies constituant la seule exception.

Dans le domaine de la recherche, la loi relative à la recherche sur l'être humain a notamment permis des améliorations dans le domaine de la pédiatrie. Mais près de deux ans après l'entrée en vigueur de la loi, son application laisse à désirer. Les nouvelles dispositions n'ont pas réduit la charge administrative pour les études cliniques et les demandes de subsides pour les projets de recherche, ni accéléré la procédure d'autorisation auprès des commissions d'éthique. Nous sommes loin de ce que prévoyait la loi, à savoir une commission directrice qui se prononce rapidement sur les études.

Les années passées ont été marquées par la hausse des coûts de la santé. Dans le domaine de l'assurance invalidité, les débats ont surtout porté sur l'introduction de mesures en vue de soulager l'assurance. Un arrêt rendu par le Tribunal fédéral en 2011 a soulevé la question de savoir combien une année de vie peut coûter. Le prix des médicaments contre le

cancer a augmenté de façon démesurée en comparaison avec les coûts de la santé en général. La tendance à une médecine personnalisée ne fait qu'amplifier la hausse du coût des traitements. Sans mesures adéquates, les problèmes liés aux médicaments utilisés hors étiquette vont encore s'accroître.

Plusieurs politiciennes et politiciens qui se sont engagés par le passé en faveur de la lutte contre le cancer ainsi que d'un système de santé et d'une couverture sociale de haut niveau ne brigueront pas de nouveau mandat cet automne. A cet égard, il faut mentionner plus particulièrement les conseillers aux Etats Christine Egerszegi et Felix Gutzwiller tout comme le conseiller national Stéphane Rossini. Ils ont obtenu beaucoup grâce à leur vaste savoir-faire et à leur immense expérience. Hans Altherr, auteur de la motion à l'origine de la Stratégie nationale contre le cancer, et Lucrezia Meier-Schatz, qui s'est notamment engagée en faveur des proches soignants, ne se représenteront pas non plus. Que tous trouvent ici l'expression de notre reconnaissance pour leur engagement.

Le 30 novembre, un Parlement nouvellement élu prendra ses fonctions. En général, un tiers environ des sièges sont occupés par de nouveaux députés. Nous attendons avec impatience de voir les figures qui marqueront la politique de la santé et la politique sociale de leur empreinte ces quatre prochaines années, en espérant que la perte de compétences sera rapidement compensée comme il se doit. Avec la loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques, dont le traitement va se poursuivre, la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine et la loi sur les produits du tabac, les prochaines questions importantes en lien avec le cancer attendent déjà.

Le 18 octobre prochain, vous aurez vous aussi l'occasion de définir les grandes orientations des quatre prochaines années. A vous de choisir vos députés avec soin!

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

Umsetzung der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2017

Das Krebsregistergesetz in Griffweite

Rolf Marti, Leiter des Bereichs Forschung,
Innovation & Entwicklung, Krebsliga Schweiz

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

In der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014 – 2017 ist die Schaffung eines Bundesgesetzes über die Krebsregistrierung als Ziel im Handlungsfeld «Epidemiologie und Monitoring» definiert. Die parlamentarische Beratung des Gesetzesentwurfs hat begonnen, das Ziel befindet sich somit in Reichweite.

Krebsregister sind eine unentbehrliche Grundlage, um die Entwicklung von Krebserkrankungen zu verfolgen und etwa Häufungen von Fällen sicht- und erfahrbar zu machen. Nur mit den in den Krebsregistern enthaltenen Daten lässt sich eine wirkungsvolle Krebspolitik in der Schweiz ins Auge fassen. In der Schweiz werden zwar vielerorts kantonale oder regionale Krebsregister geführt. Doch die bisherige Situation ist in mehrfacher Hinsicht unbefriedigend: Da keine Meldepflicht besteht, werden Neuerkrankungen weder umfassend noch mit einheitlichen Methoden erfasst. Daher besteht kein schweizweit vergleichbarer Datensatz. Vielerorts sind auch die Regelungen und rechtlichen Rahmenbedingungen für die Nutzung der Krebsregisterdaten für Forschungszwecke ungenügend.

Für die fünf im Kampf gegen Krebs in der Dachgesellschaft Oncosuisse zusammengeschlossenen Organisationen sind die flächendeckende Krebsregistrierung sowie deren rechtliche Verankerung in einem Bundesgesetz von grosser gesundheitspolitischer Bedeutung. Es gilt, die heute von Kanton zu Kanton unterschiedlichen gesetzlichen Rahmenbedingungen im Umgang mit sensiblen Patientendaten zu harmonisieren und alle Krebs-Neuerkrankungen in der Schweiz vollständig zu erfassen. Einzig aufgrund dieser Datenerfassung können Erfolge und Qualität etwa von systematischen Früherkennungsprogrammen oder Unterschiede in der Behandlungsqualität von Krebserkrankungen quantitativ wie auch qualitativ gemessen werden. Solche Erfolgsindikatoren bilden die Grundlage für verbesserte Perspektiven in der Prävention, Früherfassung und Behandlung von Krebserkrankungen. Der Bundesrat hat am 29. Oktober 2014 den Entwurf des Bundesgesetzes über die Registrierung von Krebserkrankungen (Krebsregistrierungsgesetz, KRG) und die entsprechende Botschaft ans Parlament überwiesen. Der

Gesetzesentwurf regelt im Bereich der Krebsregistrierung die Erhebung, Registrierung und Weiterleitung von Daten für deren Auswertung und Veröffentlichung auf nationaler Ebene. Er sieht die Einführung einer Meldepflicht von diagnostizierten Krebserkrankungen durch Ärztinnen und Ärzte, Spitäler und andere private oder öffentliche Institutionen des Gesundheitswesens vor. In den Augen von Oncosuisse trägt das Gesetz den Anforderungen eines modernen Krankheitsmonitorings weitgehend Rechnung und ist auf seine Zweckbestimmung gut ausgerichtet.

Die parlamentarische Beratung hat Ende Mai 2015 begonnen. Dabei hat die Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit des Nationalrates auch Vertreterinnen und Vertretern der Krebsliga Schweiz, des Nationalen Instituts für Krebs epidemiologie und -registrierung (NICER), des Schweizer Kinderkrebsregisters und des Krebsregisters des Kantons Tessin zur Anhörung eingeladen. Die hier folgenden Fragen und Antworten sind anlässlich dieses Treffens ausgearbeitet worden.

Fragen und Antworten zum Entwurf des Bundesgesetzes über die Registrierung von Krebserkrankungen (KRG)

Weshalb braucht es Daten von Krebsregistern und wem dienen diese Daten?

Die kantonalen und regionalen Krebsregister sammeln Daten zum Auftreten und Verlauf von Krebserkrankungen in der Schweiz. Diese Daten sind eine unentbehrliche Grundlage für eine wirkungsvolle Public-Health-Politik und für eine zukunftsweisende Patientenversorgung. Die Daten helfen, die Versorgungs-, Diagnose- und Behandlungsqualität zu evaluieren und Präventionsmassnahmen zu verbessern. Ärzteschaft, Fachorganisationen, Forschende und Politikerinnen und Politiker müssen auf diese epidemiologischen Daten zurückgreifen können, um die Gesundheitsversorgung zu planen und um evidenzbasierte Entscheide in der Prävention und der Behandlung von Krebserkrankungen fällen zu können.

Weshalb wird die Krebsregistrierung in einem Bundesgesetz geregelt?

Bis anhin fehlt in der Schweiz eine gesetzliche Regelung zur flächendeckenden und standardisierten Erfassung von Krebsdaten und das Vorgehen in den einzelnen Kantonen ist sehr unterschiedlich. Das KRG nimmt Besonderheiten der Krebsregistrierung auf (zum Beispiel Monitoringzweck der Krebsregistrierung, Notwendigkeit der Erfassung von vollständigen Daten) und regelt diese in einem Bundesgesetz. Das KRG ergänzt so in sinnvoller Weise andere Gesetze im Gesundheitsbereich, wie etwa das Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (HFG).

Wie ist die Erfassung von Daten im KRG geregelt?

Bis anhin ist die Meldung von neuen Krebsfällen an die Krebsregister freiwillig. Ausserdem beteiligen sich nicht alle Kantone an der Registrierung von Krebsdaten. Die nationalen Krebsdaten sind daher unvollständig. Ausserdem variieren die Rahmenbedingungen für die Datenerfassung von Kanton zu Kanton. Das geplante Gesetz regelt, wie Daten zu Krebserkrankungen standardisiert erhoben, registriert und weitergeleitet werden, um sie auf nationaler Ebene auswerten und veröffentlichen zu können. Damit wird eine schweizweit einheitliche und vollständige Krebsregistrierung sichergestellt.

Werden Aspekte des Datenschutzes und der Persönlichkeitsrechte angemessen berücksichtigt?

Das KRG legt grossen Wert auf den Persönlichkeitsschutz und auf den sicheren Umgang mit den Krebsregisterdaten. Die Persönlichkeitsrechte werden im Vergleich zur heutigen Situation deutlich ausgebaut (zum Beispiel Veto-, Informations- und Auskunftsrecht der Patienten).

Auf welchen Strukturen und Erfahrungen baut das KRG auf?

Das KRG baut auf den bisherigen Strukturen der Krebsregistrierung auf. Die Registrierung erfolgt weiterhin in den kantonalen Krebsregistern. Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen werden im Schweizer Kinderkrebsregister erfasst. Eine nationale Krebsregistrierungsstelle führt die erhobenen Daten zusammen, wertet sie jährlich aus und informiert die Öffentlichkeit über die Resultate.

Entstehen durch das KRG zusätzliche Kosten und wenn ja, in welcher Höhe?

Der Gesetzesentwurf verpflichtet den Bund, die nationale Krebsregistrierungsstelle und das Schweizer Kinderkrebsregister zu führen und zu finanzieren. Zudem soll er einen Verschlüsselungsdienst (Pseudonymisierungsdienst) und Hilfsmittel zur einheitlichen Datenerfassung und Datenübermittlung bereitstellen. Die daraus resultierenden finanziellen Aufwendungen des Bundes betragen rund 2,5 bis 3,0 Millionen Franken pro Jahr. 2014 betrug der finanzielle Aufwand des Bundes 1,4 Millionen Franken. Es fallen für den Bund somit zusätzliche Kosten in der Höhe von 1,1 bis 1,6 Millionen Franken an.

Korrespondenz:

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

19. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»

01. - 02. September 2016, Universität St. Gallen / Schweiz

Seminarziele und -Leitung:

- Wissen aus onkologischer Forschung und Literatur vermehren und vertiefen
- Eigene Pflegepraxis reflektieren und mit dem existierenden Wissen vergleichen
- Erkennen, welche Veränderungen in der eigenen Pflegepraxis nötig sind

Dr. Agnes Glaus, PhD, Pflege-Expertin, Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, St. Gallen (CH)

Monica Fliedner, MSN, Pflege-Expertin, Inselspital, Bern (CH)

Elke Irlinger, MHSc, Pflege-Expertin, Stuttgart (DE)

Mag. Irene Achatz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Wien (AT)

Akkreditierung durch die EONS



Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, Schweiz
Tel. +41 (0)71 243 00 32 – Fax +41 (0)71 245 68 05
deso@oncoconferences.ch – www.oncoconferences.ch (Rubrik deso)

Nationale Strategie gegen Krebs – Ausblick 2015

Philippe Groux, Gesamtprojektleiter nationale Strategie gegen Krebs

Für 2015 gilt es den positiven Geist des konstruktiven Dialogs von 2014 weiterzuleben und die Erkenntnisse aus den Gesprächen in Aktionen umzumünzen. Die Verbesserung der Rahmenbedingungen für die Projektgruppen ist 2015 ein zentrales Thema. Zusätzlich wird die Interaktivität zwischen den Projektteams gezielt gefördert.

Die Rahmenbedingungen könnten für die Projektgruppen nicht unterschiedlicher sein. Während einige Projektgruppen Rahmenbedingungen vorfinden, die eine wirksame Projektarbeit ermöglichen, begegnen andere Projektgruppen Hürden, die sie behindern, oder daran hindern aktiv zu werden. So können eine ungenügende Datenlage, fehlende gesetzliche Rahmen oder Finanzierungsschwierigkeiten unterschiedliche Auswirkungen auf die Projektarbeit haben. Demzufolge sind unterschiedliche, situative Lösungsansätze gefragt.

Die Behandlungsangebote und Betreuungsmöglichkeiten sind vielfältig und werden lokal den kulturellen und politischen Gegebenheiten angepasst. In dieser Vielfalt die Gemeinsamkeiten kristallisieren und mögliche Synergien formulieren, im Respekt des Ursprungs dieser Vielfalt und der Menschen, die diese Vielfalt tagtäglich leben, ein Klima der wertschätzenden Lösungssuche zu kreieren, ist ein gemeinsames Merkmal aller Projekte des Bereichs «Betreuung». Sie alle stehen vor der Herausforderung, die Themen des Dialogs so zu gestalten, dass sie gleichzeitig relevant sind und eng genug gefasst sind, um alle Akteure in die Diskussion involvieren zu können. Der Weg der Subsidiarität, wie er von der Nationalen Strategie gegen Krebs gewählt wurde, erfordert besonders viel Dialog und viel Zeit. Im Jahr 2015 wird sich der Fortschritt der Projekte im Bereich «Betreuung» primär in der Qualität der Konsenslösung mit allen Akteuren manifestieren.

Im Bereich «Vorsorge» ist die Anzahl Akteure überschaubarer. Die Folge sind bereits erkennbare Wege, die zu beschreiten sind, aber auch eine manifeste Knappheit an Personen, die sich für die NSK-Projekte dieses Bereichs einsetzen können. Die Prävention ist meistens nicht krebspezifisch, sie erfordert ein koordiniertes Vorgehen

gemeinsam mit Akteuren, die die gleichen Ursachen bekämpfen wollen, um andere Krankheiten zu vermeiden. Diese übergeordneten Zusammenhänge führen auch dazu, dass die Nationale Strategie gegen Krebs sich mit der Erarbeitung der Nationalen Strategie zur Prävention nichtübertragbarer Krankheiten koordinieren muss. Die angesprochene Knappheit an personellen Ressourcen manifestiert sich beim Handlungsfeld «Früherkennung» und zwingt das Projektteam, sich auf ein Ziel, die Gründung eines Kompetenzzentrums, zu konzentrieren. Dies wird 2015 unverändert bleiben.

Viel Dynamik ist im Bereich «Forschung» zu erwarten. Das Handlungsfeld «Forschungsförderung» profitiert von der aussergewöhnlichen Plattform, die sich in der Form von Oncosuisse präsentiert. Im Gegensatz zur Zersplitterung von Behandlungs- und Betreuungsangeboten, bilden die Oncosuisse-Gesellschaften Krebsforschung Schweiz, Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung und Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe ein auch im internationalen Vergleich aussergewöhnliches Kompetenzzentrum für Forschungsförderung. Zusätzlich zu diesen exzellenten Rahmenbedingungen gesellen sich finanzielle Möglichkeiten. So wird die Krebsforschung Schweiz finanzielle Mittel zur Verfügung stellen, die gezielt die Versorgungsforschung in der Onkologie fördern wird. Viele der eingangs erwähnten Hürden gelten also für die Forschungsförderung nicht und sie kann sich auf die konkrete Umsetzung fokussieren. Die Schwierigkeiten bei der Umsetzung des Humanforschungsgesetzes bilden jedoch eine wichtige Hürde. Eine weitere Hürde der Forschung in der Schweiz, die uneinheitliche Krebsregistrierung, soll das Bundesgesetz über die Registrierung von Krebserkrankungen beseitigen. Der parlamentarische Prozess wird 2015 starten.

Die Verbesserung der Rahmenbedingungen ist 2015 ein zentrales Thema. Projekte, die sich positiv entwickeln, sollen weiterhin mindestens die Rahmenbedingungen vorfinden, die ihre positive Entwicklung ermöglicht haben, und Projekte, die durch Hürden behindert wurden, sollen im Rahmen des Machbaren von diesen Hürden befreit werden. Zusätzlich wird die Interaktivität zwischen den Projektteams gezielt gefördert. In diesem Zusammenhang kommt dem 2. Krebskongress eine besondere Bedeutung zu. Dieser wird gemeinsam von den Leistungserbringern sowie den Akteuren der Nationalen Strategie gegen Krebs durchgeführt.

Philippe Groux, MPH, Gesamtprojektleiter nationale Strategie gegen Krebs, philippe.groux@krebsliga.ch

Stratégie nationale contre le cancer: tour d'horizon 2015

Philippe Groux, responsable de la Stratégie nationale contre le cancer

Poursuivre le dialogue constructif dans le même esprit positif qu'en 2014 et transformer les résultats des discussions en actions: tels sont les objectifs clés en cette année 2015. L'amélioration des conditions cadres pour les groupes de travail constitue notamment un point essentiel, tout comme les échanges entre les équipes en charge des projets, qu'il s'agit d'encourager de manière ciblée.

Les conditions cadres auxquelles les groupes de projet sont confrontés sont on ne peut plus inégales. Alors que certains évoluent dans un contexte qui permet un travail efficace, d'autres se heurtent à des obstacles qui les freinent, voire les empêchent d'agir. Ces obstacles prennent différentes formes; certains ont la même origine, même s'ils ne se manifestent pas de façon identique pour tous les groupes. Des données insuffisantes, un manque de bases légales ou des difficultés au niveau du financement peuvent par exemple se répercuter de diverses manières sur le travail. D'où la nécessité d'adopter des approches différenciées, en fonction de la situation et des besoins.

Les offres de traitement et les possibilités de prise en charge sont variées et adaptées aux spécificités culturelles et politiques locales. Tous les projets dans le secteur «Prise en charge» ont pour dénominateur commun de chercher à dégager les ressemblances dans cette diversité et de formuler des synergies possibles ainsi que de vouloir instaurer une atmosphère empreinte d'estime pour trouver des solutions dans le respect de cette diversité et des personnes qui la vivent au quotidien. Tous font face à la même difficulté: aménager les sujets de discussion de manière à ce qu'ils soient pertinents et suffisamment bien définis pour que tous les acteurs puissent participer au dialogue. Le principe de subsidiarité adopté dans le cadre de la Stratégie nationale contre le cancer demande beaucoup de discussions et de temps. En 2015, les progrès réalisés par les projets dans le domaine «Prise en charge» se mesureront avant tout à la qualité du consensus trouvé avec l'ensemble des acteurs.

Dans le domaine «Prévention et dépistage», le nombre d'acteurs est plus restreint. En conséquence, les voies à suivre se dessinent déjà. On constate toutefois aussi un manque manifeste de personnes susceptibles de s'engager en faveur des

projets de la SNC dans ce secteur. En principe, la prévention n'est pas spécifique au cancer; elle exige une démarche coordonnée avec les acteurs qui souhaitent combattre les mêmes causes pour éviter d'autres maladies. La collaboration dans le domaine de la prévention du tabagisme en est l'exemple le plus éloquent. Ces interactions impliquent aussi la nécessité de coordonner la Stratégie nationale contre le cancer avec la stratégie nationale de prévention des maladies non transmissibles. Le manque de personnel évoqué plus haut se fait sentir dans le champ d'action «Dépistage» et a obligé l'équipe en charge du projet à se concentrer sur un objectif, à savoir la création d'un centre de compétences. Elle continue sur cette voie en 2015.

Dans le domaine de la recherche, on peut s'attendre à ce que les choses évoluent rapidement. Le champ d'action «Promotion de la recherche» profite de la plateforme exceptionnelle que constitue Oncosuisse. Contrairement au secteur du traitement et de la prise en charge, qui se caractérise par des offres très éparpillées, la Recherche suisse contre le cancer, le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer et le Groupe suisse d'oncologie pédiatrique réunis au sein d'Oncosuisse constituent un excellent centre de compétence pour la promotion de la recherche même en comparaison internationale. A ce cadre favorable s'ajoutent des possibilités financières. La Recherche suisse contre le cancer va en effet mettre à disposition des moyens qui serviront de manière ciblée à promouvoir la recherche sur les services de santé en oncologie. La promotion de la recherche échappe ainsi à un grand nombre des obstacles mentionnés plus haut et peut se concentrer sur la mise en œuvre concrète. Les difficultés que soulève l'application de la loi relative à la recherche sur l'être humain constituent toutefois un écueil important. Autre obstacle à la recherche en Suisse, le manque d'uniformité dans l'enregistrement des cancers, un problème auquel la loi fédérale sur l'enregistrement des maladies oncologiques devrait remédier. Le Parlement se penchera sur la question dans le courant de cette année.

L'amélioration des conditions cadres constitue un point essentiel en 2015. Les projets qui se développent positivement doivent continuer à trouver un cadre favorisant leur évolution. Quant à ceux qui ont été freinés par des obstacles, ils devraient, dans toute la mesure du possible, être libérés de ces écueils. Il s'agit par ailleurs d'encourager de manière ciblée les échanges entre les équipes de projets. A cet égard, le 2e Congrès du cancer revêt une importance particulière. Organisé conjointement par les fournisseurs de prestations et les acteurs de la Stratégie nationale contre le cancer, il sert de vitrine à cette dernière et devrait également éveiller l'intérêt des acteurs qui ne sont pas encore engagés dans le cadre de la SNC.

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

Einladung



6. INTERDISZIPLINÄRES PROSTATAKARZINOMSYMPOSIUM

5. November 2015, Olma Messen, St.Gallen/Schweiz

**Zielpublikum: Urologen, Radioonkologen, Medizinische Onkologen,
Internisten und weitere Fachpersonen**



Privatbesitz, by courtesy of Liner Stiftung Appenzell

linen 80

Mehr Informationen und Registration
www.oncoconferences.ch

PSA-Screening: Nicht «warum» – sondern «wie»!

Marco Randazzo, Maciej Kwiatkowski, Franz Recker

Urologische Klinik, ERSPC- und Prostatazentrum Kantonsspital Aarau, Aarau Schweiz

Wann ist ein Screening gerechtfertigt? Erbringt Screening einen Vorteil? Erbringt das PSA-Screening des Prostatakarzinoms einen Vorteil? Oder gar einen Nachteil?

All das sind Fragen, die Not tun, gestellt zu werden. Screening ist im Allgemeinen nur dann gerechtfertigt, wenn a) die Erkrankung häufig genug in der Bevölkerung auftritt und b) eine effektive Therapie vorhanden ist. Das Prostatakarzinom kann je nach Studie altersabhängig in bis zu 30%, teils sogar bis zu beachtliche 80% lichtmikroskopisch nachgewiesen werden⁽¹⁾. Eine effektive Therapie für das Prostatakarzinom existiert ebenfalls⁽²⁾. Doch ist «das diagnostizierte Prostatakarzinom» (welches als homogenes Krankheitsbild überhaupt nicht existiert!) auch für den Einzelnen klinisch tatsächlich relevant? Sterben Männer mit einem Prostatakarzinom auch an ihrem Krebs?

Hier sieht die Sachlage wie folgt aus: Die Metastasierungspotenz gut differenzierter Tumoren (Gleason Score 3+3) liegt offensichtlich im Promillebereich⁽³⁾. Die meisten im Screening detektierten Prostatakarzinome tragen jedoch ein geringes Risiko für ein Voranschreiten der Krankheit. Die Tumorbiologie des Prostatakarzinoms ist mitnichten als homogen zu bezeichnen. Damit ist PSA-Screening komplexer als wie denken würden. Dies erklärt auch, warum die sogenannte Number needed to Diagnose, also die Anzahl der zu detektierenden Prostatakarzinome, um einen Mann vor dem Krebs Tod zu bewahren, in der jüngsten Screening-Studie 27 beträgt (sog. ERSPC-Studie, siehe weiter unten)⁽⁴⁾.

Somit muss man sich fragen: Welche Vorteile bringt ein PSA-Screening? Hier die Fakten: Obwohl viele Prostatakarzinome in einer Screening-Studie ein «low-risk»-Profil aufwiesen, liegt die Mortalitätsdifferenz gescreenter Männer um 21% niedriger als jene der Kontrollgruppe. Denn ob tatsächlich ein gut differenzierter Tumor vorliegt oder nicht doch ein aggressiver kleiner Befund sich cachiert, kann nicht immer sicher beantwortet werden. PSA-Screening über einen Bluttest detektiert somit eine ausreichende Anzahl aggressiver Tumore, um das Überleben der Männer zu verbessern. Ein PSA-Screening ist zudem effek-



Marco Randazzo



Maciej Kwiatkowski



Franz Recker

tiv, indem Männer mit regelmässigen PSA-Tests weniger Metastasen erleiden⁽⁵⁾, was den Einsatz palliativer Medizin reduziert. Es sei hier insbesondere angemerkt, dass die zitierte Studie ein Populations-basiertes Massenscreening vorgenommen hat: Jeder Studienteilnehmer wird einem PSA-test unterzogen, ganz gleich, welche Lebenserwartung er noch hat. Muss es da nicht erstaunen, dass dennoch ein Überlebensvorteil für Männer, die regelmässig einem PSA-Test unterzogen werden, besteht? PSA-Screening ist auf eine Bevölkerung angewendet damit hoch-effektiv. Doch wer möchte schon die ganze Bevölkerung screenen? Dennoch hat die Anzahl an PSA-Tests weltweit stetig zugenommen⁽⁶⁾. Dabei haben Männer im Alter von 55-70 Jahren zu rund 90% einen PSA-Wert unter 3ng/ml (Zahlen aus dem Schweizer Arm der ERSPC)⁽⁷⁾. Knapp die Hälfte zeigen sogar Werte unter 1ng/ml. Männern mit derart tiefen PSA kann eine hohe Sicherheit für die Nicht-Entwicklung eines Karzinoms gegeben werden, da das Risiko für einen aggressiven Tumor über 6-8 Jahre nur im Promillebereich anzusiedeln ist⁽⁸⁾. Damit könnten Männer anhand ihres Basiswertes problemlos stratifiziert werden, wofür die Evidenz immer klarer wird^(7,9). Denn es macht einen grossen Unterschied, ob ein Mann einen PSA von <1ng/ml, zwischen 2 und 3ng/ml oder über 3ng/ml hat. Ebenso hat es einen Einfluss, ob die Prostata Drüse grossvolumig ist (und viel PSA produziert) oder einen kleinen Volumen hat. Fakten, die beim Screening anderer Tumorentitäten (Mammkarzinom, Kolonkarzinom etc.) üblicherweise nicht in diesem Ausmass unbedingt zu treffen!

Risiko adaptiertes individuelles Screening

Hier leistet die vom Schweizer Arm der ERSPC entwickelte «Prostatecheck» APP für die Grundversorger und Spezialisten gute Dienste⁽¹⁰⁾. Die Daten beruhen auf dem 14-jährigen Schweizer ERSPC Follow up. Es wurden über 50 RISIKO-Kalkulatoren in der APP zusammengefasst, um

1. das individuelle Risiko des Mannes anhand von PSA, freiem PSA, Alter, familiärer Vorgeschichte, digitaler rektaler Untersuchung und Prostatavolumen wesentlich eindeutiger zu beschreiben, ob er an einem relevanten Krebs leidet und dieser frühzeitig zu erfassen wäre.
2. umgekehrt sagt die App vorher, ob der Mann (z.B. bei niedrigen PSA Werten) bezüglich Prostata auch längerfristig «gesund» ist und somit
3. das Intervall bis zur nächsten PSA/fPSA Testung deutlich verlängert werden kann.

Dadurch lässt sich die vielfach geäußerte Kritik der Überdiagnostik und Überbehandlung eindrücklich reduzieren. Dem Hausarzt und Spezialisten werden die Schweizer Langzeit-Daten an die Hand gegeben, um die behandlungswürdigen Tumore frühzeitiger zu entdecken, irrelevante Tumoren aber auszusparen.

Der Screeningprozess kann und sollte smart durchgeführt werden⁽¹¹⁾. Findet sich schlussendlich ein Low risk Tumor, bei dem durch MRI auch aggressivere Anteile ausgeschlossen sind, so qualifizieren diese Männer zu einer kontrollierten Beobachtung (Active Surveillance). Dies sind z.Zt. immerhin ca. 20-35% der entdeckten Tumore.

Screening Studien und ihre Hintergründe

Gibt es weitere PSA-Screening-Studien in der Literatur ausser der oben genannten? Welche Metaanalysen als Zeichen der höchsten Evidenz stehen uns zu Verfügung? Hier lohnt es sich, deren Methodik genauer unter die Lupe zu nehmen. Eine Reihe von PSA-Studien wurde in der Vergangenheit durchgeführt. Leider zeigen viele dieser Studien ausgesprochene methodische Mängel. So z.B. die Quebec-Studie (1988-1999); sie hatte neben einer zu tiefen Teilnehmerrate eine enorme Altersspanne der Teilnehmer von sage und schreibe 45-80 Jahren^(12, 13). Man kann sich leicht vorstellen, dass weder Männer mit 45 Jahren noch jene von 80 Jahren einen Vorteil von einem PSA-Test in einer Studie haben werden. Denn bei dem jüngeren ist die Prävalenz zu tief, und umgekehrt die Lebenserwartung bei den Älteren zu kurz, um einen Effekt zu beweisen.

Die Stockholm-Studie unterzog Männer einer Prostatabiopsie ab einem PSA-Wert von 10ng/ml^(12, 13)! Hier würde bei jedem 2. ein Prostatakarzinom verpasst werden. Die Anzahl übersehener Tumore ist damit exorbitant. Die Norrköping-Studie hatte zu wenig Teilnehmer, um

eine Aussage zu machen und die die US-Amerikanische Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening-Studie (PLCO) wird zwar gerne zitiert, bot eine «Kontamination» der Kontrollgruppe; naturgemäss zeigt sich kein Mortalitäts-Effekt, wenn beide Gruppen dem selben Test unterzogen werden^(12, 13). Es fällt somit auf, dass ein Grossteil der heute zitierten PSA-Screening-Studien methodische Mängel aufweisen.

Doch Metaanalysen zum PSA-Screening erkennen dies leider nicht: Laut der Cochrane-Collaboration erbringt ein PSA-Screening keinen Vorteil für den Mann⁽¹⁴⁾. Wie auch, wenn die Evidenz auf methodischen Mängel beruht? Man muss sich vergegenwärtigen, dass eine Metaanalyse nur so gut wie die in ihr analysierten Studien sein kann. Anfänglich fiel es den PSA-Kritikern schwer, dies einzugestehen. Mit dem Laufe der Zeit und der Erhärtung der Datenlage können sich jedoch auch hartgesottene PSA-Kritiker der tatsächlichen Evidenz offensichtlich nicht mehr verschliessen⁽¹⁵⁾.

Die einzige PSA-Studie weltweit, die von Seiten der Methodik als solide zu bezeichnen ist, ist die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Sie hatte eine ausreichende Teilnehmergrösse (rund 160.000 Männer), eine ausreichende hohe Compliance, eine bekannte Kontamination als auch ein ausreichendes Follow-up (zuletzt 13 Jahre)⁽⁴⁾. Es wurden Männer von 50-74 Jahren einem PSA-Test unterzogen. Die ERSPC-Studie wurde aufgrund ihrer hohen Qualität von der Society for Clinical Trials als Trial of the Year ausgezeichnet⁽¹⁶⁾. Die Schweiz nahm ab 1998 an dieser Multicenterstudie teil⁽¹⁶⁾. Erstmals wurden ihre Ergebnisse der ERSPC im Jahre 2009 im New England Journal of Medicine publiziert⁽¹⁸⁾. Weitere Publikationen folgten^(4, 19), wobei die Mortalitätsdifferenz der gesamten Kohorte zuletzt 21% betrug⁽⁴⁾. Mittlerweile sind knapp 600 Publikationen aus dem gesammelten Wissen entsprungen⁽²⁰⁾. Damit ist die Frage nicht, ob man screenen soll, sondern vielmehr wie dies vonstatten gehen sollte, um den Screening-Schaden, der allen Screeningverfahren innewohnt, so gering wie möglich zu halten. In der Göteborg Studie zeigte sich, dass das opportunistische Screening durch Hausärzte in der Kontrollgruppe (immerhin 70% höhere Inzidenz an Karzinomen) so gut wie keine Mortalitätsreduktion nach 18 Jahren ergab, u.a. weil einerseits Unsicherheiten bestanden, in welchen Kontrollintervallen die Patienten wieder einzubestellen wären, andererseits wann die Indikation zur Biopsie bei höheren Prostatavolumen und PSA Werten stattzufinden hätte. Wenn man mit einem Patienten die Entscheidung Screening trifft, dann sollte dies nach den Erfahrungen und Regeln des effektiven organisierten Screenings erfolgen, d.h. Benutzung eines aus der ERSPC hervorgegangenen Kalkulators.

Welche Auswirkungen hat ein PSA-Screening auf die Lebensqualität? Diese Frage wurde in der ERSPC eben-

falls analysiert und im New England Journal of Medicine publiziert⁽¹⁹⁾. Welche Einschränkungen erfährt ein Mann nach einer Prostatabiopsie? Welche psychologischen Belastungen ergeben sich während der Zeit, in der ein Mann auf die histologische Besprechung wartet? Wenn man Quantität und Qualität des PSA-Screening bei Männern im Alter von 55–69 Jahren gegenseitig abwägt, ergibt sich dennoch ein Benefit von 56 «Quality adjusted life years». Es sollte damit deutlich werden, dass im Vergleich zu anderen Screeningverfahren das PSA-Screening bzgl. seiner Qualität als auch Quantität intensiv untersucht worden ist. Deswegen: wie sollte ein PSA-Screening nun vonstatten gehen? Das oberste Gebot muss lauten: *Screen Smarter!* Ein starrer Grenzwert des PSA's nach dem Motto *One size fits all* ist nicht mehr zeitgemäss.

Fazit

PSA-Screening reduziert die Mortalität eindrücklich, ist jedoch aufgrund der hohen altersabhängigen Prävalenz mit einer hohen Rate an Überdiagnosen verbunden. Dichotome Entscheidungen anhand eines starren PSA Cut-off Wertes können diesem Problem nicht Herr werden. Wichtig ist damit die Kombination von Kofaktoren wie oben beschrieben, wobei die «Prostatecheck» App ein erster Weg ist. Der Schweizer Arm der ERSPC hat seine Daten nach einer Beobachtungszeit von 14 Jahren publiziert und daraus unter anderem wichtige Information zur gezielten Reduktion der Screening-Intensität anhand des Basis-PSA, freien PSA, Alter, Familiengeschichte, DRU und Prostatavolumen gegeben^(7, 21). Die Kalkulatoren der Schweizer «Prostatecheck» App (für iPhone und Android verfügbar) beruhen im Gegensatz zum Sunnybrook und PCPT Kalkulator auf einer echten Screening Situation und nicht auf vorselektioniertem Patientengut, was zu überhöhten unnötigen Diagnosen in Canada und USA führt. Das Ziel ist ein «smarter Screening». Dies auf dem Boden der organisierten effektivsten Screening Ergebnisse mit Endpunkt Mortalität (ProstateCheck/SWOP) anstelle eines opportunistischen weniger effektiven Screenings. Nicht «warum», sondern «wie»? muss die Frage lauten. Findet sich trotzdem «nur» ein low risk Tumor, so ist die Qualifikation für eine Active Surveillance Strategie nahezulegen.

Literatur

- Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer*. 2014.
- Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1708-17.
- Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(9):1346-52.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
- Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015.
- Van der Meer S, Lowik SA, Hirdes WH, Nijman RM, Van der Meer K, Hoekstra-Weebers JE, et al. Prostate specific antigen testing policy worldwide varies greatly and seems not to be in accordance with guidelines: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2012;13:100.
- Randazzo M, Beatrice J, Huber A, Grobholz R, Manka L, Chun FK, et al. A „PSA Pyramid“ for Men with Initial Prostate-specific Antigen ≤ 3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening. *Eur Urol*. 2014.
- Randazzo M, Beatrice J, Huber A, Grobholz R, Manka L, Chun FK, et al. Is further screening of men with baseline PSA < 1 ng ml⁻¹ worthwhile? The discussion continues—Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer*. 2015;137(3):553-9.
- Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2296.
- Recker F, Randazzo M, Wyler St, Cornelius A, Kwiatkowski Maciej: Individuelles Risiko-adaptiertes PSA Screening Swiss Medical Forum 2015;15(33)719-722.
- Nordstrom T, Aly M, Clements MS, Weibull CE, Adolfsson J, Gronberg H. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, Despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003–2011. *Eur Urol*. 2013;63(3):419-25.
- Roobol MJ. Prostate cancer: Rescreening policies and risk calculators. *Nature reviews Urology*. 2014;11(8):429-30.
- Roobol MJ, Carlsson SV. Risk stratification in prostate cancer screening. *Nat Rev Urol*. 2013;10(1):38-48.
- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:CD004720.
- Ilic D, Dahm P. Although the evidence is not clear, decreases in prostate cancer mortality in specific subgroups of men may be due to screening. *Evidence-based medicine*. 2015.
- <http://www.sctweb.org/public/about/toty.cfm>.
- Schroder FH, Denis LJ, Roobol M, Nelen V, Auvinen A, Tammela T, et al. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU international*. 2003;92 Suppl 2:1-13.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1320-8.
- Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012;367(7):595-605.
- <http://www.erspc.org/publications/>.
- Randazzo M, Beatrice J, Huber A, Grobholz R, Manka L, Chun FK, et al. Is further screening of men with baseline PSA < 1 ng ml worthwhile? The discussion continues—Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer*. 2015.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Franz Recker
Urologische Klinik, ERSPC- und Prostatazentrum
Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, CH-5001 Aarau
franz.recker@ksa.ch

Screening for prostate cancer: we're not quite there yet

Richard Cathomas, Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Graubünden, Chur

«Don't confuse me with the facts.» (1)

This quote from Willet F. Whitmore, longstanding former Chairman of the Urology Service at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York and one of the founders of the subspecialty of urologic oncology shall serve as a leading light in the following critical discussion of screening for prostate cancer.



Richard Cathomas

When discussing screening for malignant diseases one should be reminded that by definition the aim of screening is to reduce the risk of health impairment by the tumor in question. A major problem in this regard is the over-detection of a malignant disease by screening defined as a screening-detected tumor that would never have caused symptoms. Unfortunately in the case of prostate cancer, the rate of over-detection by prostate-specific antigen (PSA) screening as performed today amounts to 50%-70% of all detected cancers (2). Over-detection may result in overtreatment with potential side effects and impairment of quality of life counteracting the goal of screening. In fact at least part of the potential life-years gained by screening for prostate cancer are counterbalanced by a loss in quality of life as has recently been shown (3).

In the following some basic assumptions and the results of PSA screening trials will be critically discussed.

Background about PSA, prostate cancer epidemiology and treatment of early stage prostate cancer

PSA was discovered in the late 1960's and by 1980, it was for the first time possible to measure PSA quantitatively

in the serum. In 1986 PSA testing was approved by FDA for the monitoring of patients following treatment – the originally intended use for PSA. Only in 1994 the FDA approved the PSA test for screening of asymptomatic men. PSA has several important drawbacks that need to be reminded of:

a) PSA is not specific for prostate cancer, only for prostate tissue. Therefore increased levels and changes of the level can have different reasons other than prostate cancer including very common findings such as benign prostate hyperplasia and prostatitis.

b) Apart from not being specific for prostate cancer there is no established threshold level that can reliably discriminate prostate cancer from benign findings. Taken together these two points produce high false-positive rates when using PSA as a screening test. Depending on the threshold (the lower the threshold the higher the false positive rate) this can amount to false positive rates of up to 80% (4).

c) PSA doesn't distinguish indolent from aggressive prostate cancer. This is worrisome since the rate of men carrying a prostate cancer increases sharply with higher age but many of these cancers are indolent: according to a recent very large review of autopsy series prostate cancer prevalence doubles every 14 years and can be found in 33% in men age 60 – 70 and in 46% age 70-80 years (5). Prostate cancer specific mortality however is only around 4.5% suggesting that many prostate cancers will never cause problems.

Taking together the shortcomings of the PSA test and the epidemiological data it is easy to imagine the most important problems faced with general PSA screening: on one hand a considerable number of men will have a false positive PSA and undergo further evaluations to no avail and on the other hand over-detection of indolent prostate cancers with subsequent overtreatment will occur. Based on the most recent publication of the European screening trial (6) the following statistical numbers can be deducted: In a population of 1000 men at the age of 55 – 69 years screened over a 13-year period 720 will have a negative test, 178 will have a false positive test (with 4 of them

developing severe complications on biopsy), 102 will be diagnosed with prostate cancer of which 33 would never have experienced symptoms. Five men will die of prostate cancer despite the screening program and one (1 out of 1000 over 13 years) will survive due to PSA screening.

Another important point to remember is the fact that treatment of early detected localized prostate cancer is associated with a very small improvement in overall survival and this effect is only found at least 10 years after treatment: in the largest randomised trial comparing radical prostatectomy (78.8% had prostatectomy) to observation (10.1% had prostatectomy) in men diagnosed in the PSA era with small tumors (T1-T2NxM0) the overall mortality rate at 12 years was 47% in the prostatectomy group and 49.9% in the observation group (7). The deaths attributed to prostate cancer were 8.8% in the prostatectomy and 9.8% in the observation arm, respectively.

The evidence for PSA screening: the published data

Two large randomized trials have been conducted regarding PSA screening: the US-based PLCO trial (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) and the European ERSPC trial (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer). Both trials were published in the same issue in the New England Journal of Medicine in 2009 (8, 9). The PLCO trial didn't show any impact on overall survival (OS) for PSA screening but this trial has been highly criticized for different flaws (including a 44% «pre-screening» rate and a high contamination rate of 38% with PSA screening in the control group). Therefore I will concentrate on the European ERSPC trial published in 2009 (with a 9-year follow up), in 2012 (with 11 years follow up) and recently in November 2014 with a 13-year follow up (6, 8, 10). In this trial asymptomatic men aged 50 – 74 years were included. Of note however, the reported prostate cancer specific mortality included only the patients aged 55 – 69 years. A total of 162'388 men were randomised in 7 different countries. In the screening arm a PSA test was performed every 4 years (every 2 years in Sweden) and continued for 3 screening rounds (with differences from country to country). The primary endpoint was prostate cancer specific mortality. Overall mortality was assessed but no reduction on overall mortality was expected «in view of the small proportion of all deaths caused by prostate cancer» (quote from the Lancet paper, 6). After 11 years of follow up a significant reduction of prostate cancer deaths was noted and this was confirmed at the 13-years follow up: the relative risk reduction was 21% (Rate ratio 0.79, 95%CI 0.69-0.91). The absolute difference per 1000 person-years was -0.11 (reduction from 0.54 to 0.43 deaths of prostate cancer in

1000 person years). The absolute difference per 1000 men for 13 years of screening was -1.28 deaths. In other terms this amounts to an absolute risk reduction of 0.128% or for 13 lifes saved per 10'000 men invited for screening. In this updated analysis the number needed to invite to screening (NNI) to avert one prostate cancer death was 781, the number needed to detect (NND) was 27, these numbers were improved compared to the previous reports (11-years: NNI 979, NND 35; 9-years: NNI 1410, NND 48). No statistical benefit was found for the age groups <55 and ≥70 years. The all-cause mortality did not differ between the two groups. The authors concluded that «despite our findings further quantification of harms and their reduction are still considered a prerequisite for the introduction of population-based screening».

Are there other explanations for the positive results in the European trials?

A recent publication in the renowned Journal of National Cancer Institute (11) critically reexamined the three most important screening papers PLCO, ERSPC and the Göteborg study (9, 10, 12). Some points have to be highlighted:

- a) ERSPC is essentially a meta-analysis of 7 trials in different countries and only the Dutch and the Swedish trial were positive (12, 13) (for the Swiss cohort with 10'309 men no benefit for screening was detected, in fact mortality was even higher in the screening cohort with 0.33 deaths per 1000 person years compared to 0.29 in the control cohort; appendix Ref. 6).
- b) There is a question mark about the validity of death certificates in certain countries, a bias towards the screening population is possible
- c) In ERSPC (at least in Scandinavian countries) only the screening population was consented for the trial and then followed and treated in large academic centers. Patients in the control group diagnosed with cancer were however often treated in a community setting.
- d) No apparent difference between the percentage of prostatectomies between the three trials in the respective arms is found so that improved prostate cancer mortality doesn't appear to be the result of local treatment. The authors demonstrate a highly increased rate of treatment with ADT in the control arm of the ERSPC and Göteborg trials (but not in PLCO) and they hypothesize that this difference in management might in fact have been the reason for the improved outcome in the screening arm.

The authors conclude that «the claims of lives saved as a result of PSA screening of asymptomatic men is both clinically and statistically unconvincing.»

The «informed patient»: does he exist?

Based on the ERSPC and Göteborg data discussed above several organisations have recommended against PSA screening including the US Preventive Task Force in 2011, the Swiss Medical Board and most recently (based on the updated report of 2014) the Canadian Task Force on Preventive Health Care (14). The American Urology Association (AUA) recommends shared decision making in patients aged 55 – 69. The Swiss Urology Association (SGU) similarly suggests in her statement of 2012 that men aged 50 – 70 years should have a PSA test if they wish so and have been informed adequately (15). *The question remains, who is informing the patient and how.* It has been shown that there is a general lack of understanding of the screening concept and that men greatly overestimate the benefits of screening (16). Moreover it appears that the promise of the «informed patient» is often unfulfilled since most information material completely lacks information on the absolute risk reduction and an adequate discussion of the potential harms of screening (17).

Conclusions

Given the outlined limitations of PSA screening all organisations and guidelines agree that a general mass screening with PSA is not recommended. Moreover everyone agrees that men with a life expectancy below 10 years should NOT undergo a PSA measurement for screening purpose. In general this means that no PSA measurements in asymptomatic men with life-limiting comorbidities and in men above the age of 75 years should be performed – also according to the SGU statement. By following these two simple principles quite a few unnecessary procedures could be avoided. Performing PSA measurement in men <50 without a family history of prostate cancer is also not recommended. Healthy men at the age of 50 – 75 should only have their PSA measured if they have been appropriately informed about the benefits and harms including the absolute risk reduction rate of 0.1%.

Currently a great effort of identifying biomarkers that are more cancer-specific is ongoing and there is hope that it will be possible to replace the insufficient biomarker PSA in the not too distant future.

References

1. Kaswick JA. Whitmoreisms. *Urology* 2004;64: 189.
2. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Inst* 2010;102:605 – 613.
3. Heijnsdijk EAM et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367:595 – 605.
4. Brawer MK. Prostate-specific antigen: Current status. *CA Cancer J Clin* 1999;49:264 – 281.
5. Bell KJ et al. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015, March 26, epub ahead of print.
6. Schröder FH et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSCP) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384: 2027 – 2035.
7. Wilt TJ et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203 – 213.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320 – 1328.
9. Andriole GL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360: 1310 – 1319.
10. Schröder FH et al. Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-990.
11. Haines IH, Gabor Miklos GL. Prostate-specific antigen screening trials and prostate cancer deaths: the androgen deprivation connection. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1534 – 1539.
12. Hugosson J et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725 – 732.
13. Bokhorst LP et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:329 – 336.
14. Bell N et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the Prostate-Specific Antigen Test. *CMAJ* 2014;186: 1225 – 1234.
15. Gasser T et al. PSA Bestimmung – Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie (SGU). *Schweiz Med Forum* 2012;12:126-128.
16. Gigerenzer G et al. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1216 – 1220.
17. Lin GA et al. Patient decision aids for prostate cancer treatment: a systematic review of the literature. *CA Cancer J Clin* 2009;59:379 – 390.

Correspondence:

Dr. med. Richard Cathomas
Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital Graubünden
Loenstrasse 170, CH-7000 Chur
richard.cathomas@ksgr.ch

Hepatoblastoma in Switzerland

Marc Ansari^{1,2,4}, Rudolf Maibach^{3,4} on behalf of the Kids Liver CANSEARCH Group⁴ on behalf of the Swiss Paediatric Oncology Group SPOG⁵

¹ Cansearch research laboratory, Geneva Medical School, Geneva University

² Department of Paediatrics, onco-hematology unit, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

³ International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Coordinating Center, Berne, Switzerland

⁴ Member of the Kids Liver CANSEARCH Group are: Mehrak Anooshiravani-Dumont, Fabienne Gumy-Pause, Valérie Mc Lin, Anne-Laure Rougemont-Pidoux, Barbara Wildhaber, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

⁵ The SPOG is the sponsor for the conduct of the SIOPEL-6 study in Switzerland. Heads of the SPOG member clinics are: R. Angst, Aarau; M. Ansari, Geneva; M. Beck-Popovic, Lausanne; P. Brazzola, Bellinzona; J. Greiner, St.Gallen; K. Leibundgut, Berne; F. Niggli, Zurich; J. Rischewski, Lucerne; N. von der Weid, Basel

Introduction

After neuroblastoma and nephroblastoma, primary epithelial tumors of the liver are the third most common intraabdominal neoplasms in children. Hepatoblastoma (HB) is a malignancy of the liver with a fairly constant annual incidence of 1.2-1.5 cases per million children younger than 15 years of age in Western countries with a small increase reported in the USA, Europe and Japan during the last 30 years. HB comprises 1% of all paediatric malignancies and affects mostly infants and young children between 6 months and 3 years, but cases in neonates and adolescents have also been reported. With survival rates increasing from 20% to 80% over the past decades, the treatment of HB has been one of the great success stories in paediatric oncology. In Switzerland, 14 cases of this rare paediatric tumor have been registered in the past 10 years. The Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) has focused on the treatment of this disease for the past 25 years and since 1994, 37 children in Switzerland were included in these protocols.

The SIOPEL program for hepatoblastoma

SIOPEL 1 was the first international clinical trial run by the SIOPEL group from 1990 to 1994 and was based on pre-operative chemotherapy using the Cisplatin-Doxorubicin (PLADO) combination regimen for all patients [1]. An important part of the trial was the development of the pre-treatment extent of disease (PRETEXT) classification, which proved to be a significant prognostic factor regarding event free and overall survival. PRETEXT was used for the identification of two prognostic risk groups, stan-

dard risk and high-risk hepatoblastoma. The standard risk group consists of patients with tumor completely confined to the liver with up to three sections involved (PRETEXT 1, 2 and 3) and the high-risk group consists of patients with large tumors extending into all four sections (PRETEXT 4) and/or with extension beyond the liver into large blood vessels, the abdomen or with distant metastases. This stratification into risk groups made it possible to plan trials with intensified treatment for high risk patients with worse prognosis and on the other hand trials aiming to reduce chemotherapy and risk for short- and long term toxicity for standard risk patients with relatively good prognosis. The SIOPEL 2 pilot study was the first step in this concept and introduced Cisplatin monotherapy for standard risk patients and a three drug («Super-PLADO») intensification regime for high-risk patients. The results were encouraging [2], and therefore the SIOPEL 3 protocol compared Cisplatin monotherapy with PLADO for standard risk patients in a randomized trial which proved that Cisplatin alone was non-inferior to PLADO with a 3 years overall survival (OS) rate of 95% [3].

SIOPEL 6 trial: prevention of hearing loss

With the achievement of such a high survival rate, testing of new drugs that could prevent long-term toxicity of Cisplatin becomes very important for the quality of life of patients. In SIOPEL 2 and 3, children were treated with a cumulative dose ranging from 320mg/m² to 560 mg/m², and audiology was carefully monitored. Results showed that 60% of children had permanent high-frequency hearing loss of Brock grade ≥1, defined as ≥ 40 dB loss at 8'000 Hz alone or also in lower frequencies. Sodium thiosulfate (STS) may reduce the risk of ototoxicity. There are however concerns that STS could reduce the anti-tumor efficacy of Cisplatin.

Based on this rationale, the group developed the SIOPEL 6 trial to assess efficacy of STS to reduce hearing impairment caused by Cisplatin, and to carefully monitor potential impact of STS on response to Cisplatin and OS. The primary endpoint is centrally reviewed absolute hearing threshold, at the age of ≥3.5 years, by pure tone audiometry, graded by Brock criteria. Secondary endpoints are response, resection, event free survival (EFS), OS and long-term renal function.

The trial is run in 11 countries from 4 continents (Europe, Australia/New Zealand, Asia, North America). Between Dec 2007 and Dec 2014, 45 sites have randomized 109 patients. The trial has no central funding, therefore for each country, the necessary funding for the activation and conduct had to be raised locally. In Switzerland, the Swiss Oncology Group (SPOG) coordinates the trial; activation took a long time, therefore only two patients could be randomised successfully. CINECA, a non-profit computing

consortium of 70 Italian universities and the Italian Ministry of Health host the database. Statistical support comes from Rudolf Maibach at the IBCSG Coordinating Centre, and is supported by a grant from Cancer Research Switzerland. An Independent Data Monitoring Committee composed of two oncologists and one statistician accompanies the trial and issues yearly recommendations.

At the ASCO Annual Meeting 2015, the trial chair Penelope Brock, MD, from Great Ormond Street Hospital London, presented a poster with the first results on the anti-tumour efficacy of the treatment. Fifty-two patients were randomised to the Cisplatin (Cis) alone arm, 57 to the Cis+STS arm. The short-term response after 2 cycles of Cis plus or minus STS was 50.0% in the Cis alone arm, and 40.4% in the Cis+STS arm. After 4 cycles, response rates were 76.9% and 70.2%, and in each arm 3 patients had shown progressive disease. After resection of the tumor and an additional 2 cycles of chemotherapy, the rates of complete remission were 84.6.3% (Cis) and 91.2% (Cis+STS). Nine patients randomised to Cis and 10 patients in the Cis+STS arm who did not achieve a response during chemotherapy received the PLADO combination therapy and stopped STS. At the time of the most recent follow-up, 92.3% (Cis) and 91.2% (Cis+STS) of the patients were tumor free; 4 were alive with disease (Cis: 1, Cis+STS: 3), and 4 had died (Cis: 3; Cis+STS: 1). Both regimens were well tolerated with comparable rates of acute toxicities. The authors concluded that it is safe to treat standard risk hepatoblastoma with six cycles of Cisplatin monotherapy with the addition of the chemoprotectant Sodium Thiosulphate, provided that protocol instructions to add doxorubicin and stop STS in the case of a rise in alfa-feto protein during treatment are followed.

It is too early to evaluate the primary endpoint of hearing loss. Pure tone audiometry will not yield a reliable result before the age of 3.5 years. Due to the median age at diagnosis of only 13 months, the majority of patients have not had this assessment yet. The trial is powered to detect a reduction in hearing loss from 60% in the control arm to 35% in the experimental arm with a significance level of 5% and power of 80%. Two interims and one final analysis are planned with early stopping for efficacy, and 102 fully evaluable patients are needed. In January 2015, the first interim analysis on 34 patients was presented to the IDMC, who concluded that the trial should continue as planned. The final analysis is expected for early 2017, when all children will have reached 3.5 years of age.

Conclusion

Because it is a rare tumor, obtaining data on a large cohort of patients to define prognostic factors for di-

recting risk-adapted therapy has been challenging. Recent collaboration between the four major international groups studying HB - the SIOPEL, the Children Oncology Group, the national study groups from Germany (GPOH) and Japan (JPLT) - has led to the Children's Hepatic tumor International Collaboration (CHIC) initiative. This way, data from 1605 patients could be brought together, numbers large enough to provide for analysis with adequate statistical power. The combination of several factors will be analyzed and will enable an in-depth description of subgroups of patients with widely different clinical presentation. A group of clinicians and statisticians are currently involved in a unique cooperation that will formulate the basic risk stratification needed for the next-generation clinical trial with the acronym PHITT (Paediatric Hepatic Malignancy International Therapeutic Trial), to be conducted by all four collaborative groups. These developments are the starting point of a new worldwide cooperation that will be of eventual benefit for the children with liver tumors. Switzerland through the SPOG is actively participating in these collaborations. Moreover, in order to help clinicians in all aspects of the management of liver tumor in Switzerland a multidisciplinary group has been set up, the Kids Liver CANSEARCH Group.

Acknowledgements

Shelagh Redmond and Claudia Kuehni for the Swiss Childhood Cancer Registry. Marc Ansari and Rudolf Maibach are supported by a grant from the Cancer Research Switzerland foundation. Marc Ansari's research is supported by the CANSEARCH foundation.

References

1. Pritchard J et al. Cisplatin, Doxorubicin, and Delayed Surgery for Childhood Hepatoblastoma: A Successful Approach-Results of the First Prospective Study of the International Society of Paediatric Oncology. *J Clin Oncol* 18(2000), 3819-3828
2. Perilongo G et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 40 (2004), 411-421
3. Perilongo G et al. Cisplatin versus Cisplatin plus Doxorubicin for Standard-Risk Hepatoblastoma. *N Engl J Med* 361 (2009), 1662-1670

Correspondence:

Dr Marc Ansari, PD, Department of Paediatrics
Onco-Hematology Unit
Geneva University Hospital, CH-1205 Geneva
marc.ansari@hcuge.ch

Pädiatrische Psychoonkologie – Prävention von Traumafolgestörungen bei Kindern, Jugendlichen und ihren Familien

Hanna Wintsch, Leitende Psychologin
Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

Die grossen onkologischen Fortschritte ermöglichen heute ein Überleben für ca. 75% der kreberkrankten Kinder und Jugendlichen. Der Fortschritt hat allerdings seinen Preis mit wiederkehrenden Hospitalisationen, invasiven Behandlungen sowie langer Isolation von SchulkollegInnen und altersentsprechenden Aktivitäten. Viele Kinder und Jugendliche leiden psychisch schwer oder sind sogar traumatisiert. Nach überstandener Krankheit besteht nicht nur das Risiko für körperliche, sondern auch für psychische Spätfolgen. Das Ziel der pädiatrischen Psychoonkologie ist daher die Vermeidung psychischer Begleit- und Folgeerkrankungen von Patient *und* Angehörigen sowie von sozialen, emotionalen und kognitiven Spätfolgen

Systemische Perspektive

Eine Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter stellt für das ganze Familiensystem eine lang anhaltende hohe Belastung dar. Der Vertrauensaufbau bildet die zentrale Voraussetzung für eine hilfreiche Begleitung, deshalb ist ein kontinuierliches Beziehungsangebot für die gesamte Familie nötig. Selbst wenn nicht zu allen Familienmitgliedern ein direkter Kontakt möglich ist, müssen alle im Auge behalten werden.

Die Eltern nehmen gewissermassen eine *Doppelrolle als Haltgebende und Haltsuchende* ein. Die lebensbedrohliche Erkrankung löst bei ihnen massive Ängste aus, was häufig eine Destabilisierung des familiären Systems zur Folge hat. Dies wiederum erhöht die Ängste der Kinder und Jugendlichen erheblich.

Gleichzeitig ist die Familie für die Patienten *die* wesentliche Unterstützungsquelle für die Bewältigung der Erkrankung und deren Behandlung. Die Entwicklung von Copingstrategien im Familiensystem ist daher vorrangig und von entscheidender Bedeutung.

Vorgeschichte, Belastungsfaktoren und Leitlinien

Pädiatrische Psychoonkologie erfolgt innerhalb eines komplexen medizinischen Behandlungssettings, wirksame Interventionen setzen eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit voraus. Die Exploration der Vorgeschichte zeigt,

ob und welche traumatisierenden Ereignisse es bereits im Vorfeld gab und welche weiteren (Vor-) Belastungen von Kind und Eltern existieren. Es ist notwendig zu wissen, in welchem individuellen und systemischen Kontext die Krebserkrankung steht, da dies für Art und Dringlichkeit der Interventionen bedeutsam ist. Zudem sind Krankheitsverständnis und Krankheitsphantasien altersabhängig. Nach den seit 2008 geltenden Leitlinien¹ für die psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie sollen die Reaktionen eines Kindes oder dessen Angehörigen auf die schwerwiegende lebensbedrohliche Erkrankung prinzipiell nicht als psychische Störung verstanden werden. Dies entspricht der *nicht pathologisierenden Haltung* vieler pädiatrischer Psychoonkologinnen. Es können durchaus heftige Reaktionen auftreten, sie sind aber meist vorübergehend.

Resilienz orientierter Ansatz

Im klinischen Alltag der pädiatrischen Psychoonkologie werden während der intensiven Phase der stationären Behandlung in der Regel supportive, nicht aufdeckende Methoden angewandt. Es gilt, funktionale Krankheitsbewältigungsmechanismen von Patient und Familie zu fördern. Die langfristige familiäre Krisensituation in der Onkologie erfordert bei den Interventionen vor allem Stabilisierung, Ressourcenaktivierung und Förderung der Resilienz. Der Resilienz orientierte Ansatz hat zum Ziel, Widerstandskräfte gegenüber den krankheits- und behandlungsbedingten Belastungen zu aktivieren und zu stärken.

Ressourcen, Kreativität und subjektive Bewertung

Unbestritten stellt eine onkologische Erkrankung und die damit verbundene Lebensbedrohung eine hohe Belastung für Kinder, Jugendliche und ihre Angehörigen dar.

Umso wichtiger ist die Suche nach Ressourcen und Erfolgserlebnissen: Wo liegen die Stärken der Patienten, was können sie gut? Welche Aktivitäten sind von der Krankheit nicht oder nicht so stark beeinträchtigt? Wo und wie können sie ihre Selbstwirksamkeit erfahren? Welcher kreative Ausdruck entspricht ihnen?

Für das Individuum, unabhängig ob Kind oder Erwachsener, ist die *subjektive Bewertung* der Situation entscheidend für das emotionale Erleben. Diese subjektive Bewertung umfasst kognitive, emotionale und körperliche Aspekte. Die oft schwierige *Compliance* beispielsweise bei der Tabletteneinnahme erfordert viele hilfreiche Tricks und Kreativität. Manchmal gelingt aber bereits durch die Änderung der subjektiven Bewertung eine Verbesserung. Für einen 17-jährigen, der an einem Hodgkin Lymphom litt, war die Imagination der Zukunft zentral, er entwickelte folgende Bewertung: Jede der ekelhaften Tabletten bringt ihn seinem Ziel, wieder Fussball in der Juniorenmannschaft der Nationalliga A zu spielen, einen Schritt näher. Für einen 13-jährigen war es hingegen befreiend,

seine Wut und Ohnmacht über die Krankheit mit dem Boxsack auszudrücken. Besonders bei Jugendlichen ist es zwingend, herauszufinden, welches ihr Ausdrucksmittel ist und welche Stärken und Fähigkeiten ihnen helfen können, diese schwierige Zeit zu überstehen.

Stabilisierende Interventionen und 'sicherer Ort'

Bei Kindern werden alle bewährten psychotherapeutischen Methoden wie Spielen, Zeichnen, Malen, Geschichten-Erzählen, Musik, Imaginationen und (manchmal) Verbalisierung eingesetzt. Bei Eltern können neben unterstützenden Gesprächen auch stabilisierende Körperübungen Stress reduzierend wirken. Dies ist aufgrund des hohen Risikos für Erschöpfungszustände sehr wichtig, da Eltern sich infolge der vielfachen komplexen Anforderungen und Belastungen oft zu wenig um sich selber kümmern.

Sowohl bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist der sogenannte «sichere Ort» beliebt. Der «sichere Ort» ist eine Technik aus der Psychotraumatologie und bedeutet die Imagination eines realen oder fantasierten Ortes. Je nachdem, ob notwendiger Schutz oder Mobilisierung der Kräfte erforderlich sind, kann das Konzept modifiziert und entsprechend differenziert angeleitet werden. Die zu Beginn der Imagination eingeleitete Entspannung erweist sich ebenfalls als sehr hilfreich. Dieser «sichere Ort» kann in der Psychoonkologie in vielfältigen Varianten auf allen Altersstufen eingesetzt werden und hat sich klinisch sehr bewährt.

Angst und Schmerz

Angst und Schmerz sind oft gekoppelt, denn bei der Schmerzverarbeitung haben Ohnmachtsgefühle entscheidenden Einfluss. Deshalb sollten möglichst oft Situationen geschaffen werden, in denen Kinder, Jugendliche oder ihre Eltern aktiv sein und sich selbstwirksam erleben können. Bei der Angst- und Schmerzbewältigung können Ablenkungs- und Belohnungstechniken sowie hypnotherapeutische Elemente hilfreich sein. Mutperlen² sind ein Belohnungssystem, das die Krankheitsgeschichte mit behandlungsspezifischen Perlen als dekorative Kette dokumentiert und von allen Kindern geliebt und auch von Jugendlichen sehr geschätzt wird.

Geschwister, Eifersucht und Schuldgefühle

Während der Krankheitsphase wird der Alltag der gesunden Geschwister geprägt durch Verlust von Regelmässigkeit, Sicherheit und elterlicher Zuwendung, oft auch Trennung von Familienmitgliedern bzw. Fremdunterbringung. Dies kann zu tiefgreifender Verunsicherung führen, viele Kinder und Jugendliche fühlen sich dadurch ungeliebt und bedeutungslos. Sowohl positive wie auch negative Gefühle können Schuldgefühle auslösen. Sich in der bedrückten Atmosphäre trotzdem über den gewonnenen Fussballmatch oder die bestandene Prüfung zu freuen ist schwierig. Viele haben ein schlechtes Gewissen, weil sie eifersüchtig oder

wütend sind, da ‚er/sie‘ so viel Aufmerksamkeit erhält und sich alles um ihn/sie dreht. Altersabhängiges Krankheitsverständnis, Belastungsfaktoren, Geschwisterdynamik, Ressourcen und vertraute Bezugspersonen spielen eine wichtige Rolle. Eine offene, ehrliche Kommunikation mit und innerhalb der Familie wirken unterstützend. Gesunde Geschwister sollen hör- und auch *spürbar* die Erlaubnis erhalten, ihr eigenes Leben zu leben.

Palliative Care

Palliative Care in der pädiatrischen Psychoonkologie würde einen eigenen Beitrag erfordern. Hier sei lediglich ein Fallbeispiel geschildert, da in der Palliativphase die Arbeit mit den Geschwistern für die Prävention von Traumafolgestörungen besonders bedeutsam ist (Wintsch 2011).

Der fünfjährige Robin verstarb innerhalb von vier Monaten an einem Pongliom. Sein jüngerer Bruder Kai erlebte sowohl die familiären Umstellungen als auch die gravierenden Krankheitsveränderungen mit Cushing und Palliativphase intensiv mit. In Einzelsitzungen zeichnete der dreieinhalbjährige Kai einen Vulkan, und in einem Sandbild stellte er alle Figuren mit dem Kopf in den Sand – es stand buchstäblich alles Kopf! Mit Hilfe von Bilderbüchern konnte ein altersentsprechendes Verständnis von Krankheit und Tod vermittelt werden. Als Robin starb, wollten die Eltern Kai unbedingt den Anblick seines toten Bruders ersparen. Die Information, dass ein (gut begleitetes) Abschiednehmen eine bessere Verarbeitung ermöglicht, half den Eltern, ihre Meinung zu ändern. Kai brachte Spielsachen für seinen Bruder mit und streichelte Robin mit Kuscheltieren über den Kopf und den ganzen Körper und wagte schliesslich auch direkte Berührungen. Sein zärtlich-unbefangener Umgang mit Robin, begleitet von innig-liebvollen Kommentaren, bewirkte bei den Eltern und anwesenden Verwandten eine tief berührende Erfahrung, die im grossen Schmerz der Trauer auch eine Art Geschenk war.

Literatur

1. Leitlinie Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-002.html>
2. Mutperlen: <http://www.mutperlen.ch>

Wintsch, H.: Psychoonkologie – Traumaprävention bei Kindern und ihren Angehörigen. *Leading Opinions Neurologie & Psychiatrie* 2/2011 S.30-33. Universimed Wien (2011)

Korrespondenz:

Dr. phil. Hanna Wintsch, Leitende Psychologin
Ostschweizer Kinderspital, Leitung Psychoonkologie
und Psychotraumatologie / Fachpsychologin für
Psychotherapie / Kinder- und Jugendpsychologie FSP
Claudiusstr. 6, CH-9006 St. Gallen
hanna.wintsch@kispisg.ch

Mammakarzinom im Alter

Federica Chiesa, Ursula Hasler-Strub
Brustzentrum St. Gallen

Einleitung

In der Schweiz ist Brustkrebs die häufigste Krebsart bei Frauen und macht über ein Drittel der jährlichen Krebsneuerkrankungen aus. Das Mammakarzinom ist vorwiegend eine Erkrankung der älteren Frau. Zirka 50% der Neudiagnosen betreffen über 65-jährige und 30% über 70-jährige Frauen (1). Wenn man zusätzlich berücksichtigt, dass in den nächsten Jahrzehnten die Gruppe der älteren Frauen mehr als 1/3 der Bevölkerung darstellen wird, ist in Zukunft mit einer noch grösseren Anzahl betagter Brustkrebspatientinnen zu rechnen (2).

Nichtsdestotrotz sind Therapie-Empfehlungen für diese Altersklasse bis zum heutigen Zeitpunkt insgesamt unklar. Sie werden weitgehend aus Daten extrapoliert, die fast nur bei jüngeren Studien-Teilnehmerinnen erhoben wurden (3).

Das Interesse an älteren Tumorpatienten wächst deutlich und viele Bemühungen um verbesserte Therapien sind im Gang. So haben die SIOG (International Society of Geriatric Oncology) und die EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) breit abgestützte Empfehlungen abgegeben (4).

Ältere Patientinnen sind unterversorgt – warum?

Die Therapie des Mammakarzinoms der älteren Frau ist eine medizinische Herausforderung, da Komorbiditäten und Gebrechlichkeit diese Gruppe zu einem besonderen Patientengut machen. Das Alter setzt oft natürliche Grenzen. Dementsprechend werden betagte Patientinnen häufiger als jüngere Frauen nicht nach den üblichen Standards behandelt. Die alters- und brustkrebspezifische Mortalität ist daher insgesamt höher und steigt überproportional mit fortschreitendem Alter. Die SEER-Datenbank des Amerikanischen National Cancer Institute (Surveillance, Epidemiology and End Results) zeigt, dass in den letzten zwei Dekaden die Sterberate von Frauen zwischen 50-64 Jahre um das Doppelte im Vergleich zu derjenigen von über 75-Jährigen gesenkt werden konnte (15,3% bzw. 7,5%) (5). Kann man daraus schliessen, dass

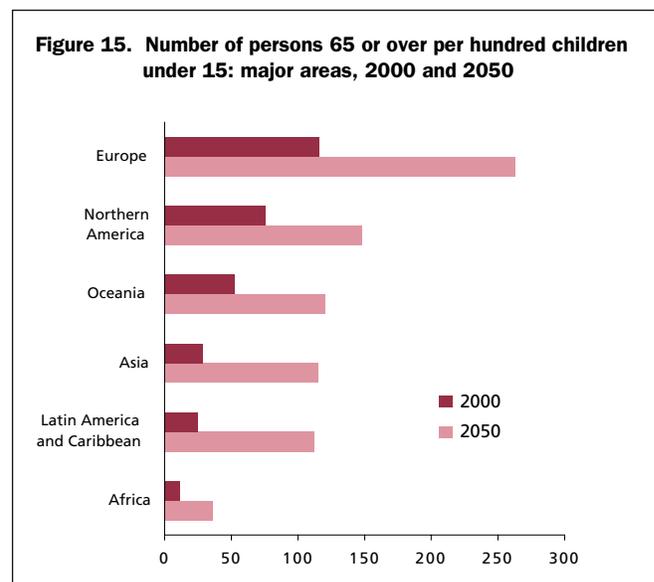


Abb. 1 aus (2)

trotz eingeschränktem Allgemeinzustand wahrscheinlich eine Subgruppe von betagten Mammakarzinom-Patientinnen unterversorgt ist?

Im MD Anderson Cancer Center wurde diese Fragestellung retrospektiv untersucht. Die adjuvante Behandlung von mehr als 200 über 80-jährigen Brustkrebs-Patientinnen wurde evaluiert. Das Durchschnittsalter war 83 Jahre und das Gesamtüberleben betrug über 7 Jahre. Im Vergleich zu den hausinternen und nationalen Leitlinien wurden fast 60% der Frauen untertherapiert. Da mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit zunimmt, an anderen Ursachen als an Brustkrebs zu versterben, überrascht es nicht, dass zwar das *Gesamtüberleben* nicht signifikant mit der erhaltenen Therapie korrelierte, die *lokale Kontrolle* und das *krankheitsspezifische Überleben* hingegen schon. Die Tumorkontrolle nach Monotherapie (Chirurgie bzw. endokrine Therapie bzw. Chemotherapie) war signifikant schlechter als diejenige nach multimodaler Therapie (6). Dies ist nur eine von mehreren Studien über die möglichen Folgen einer erheblichen Unterbehandlung betagter Mammakarzinom-Patientinnen. Solche Studien sind leider meistens retrospektiv und klein. Dennoch zeigen sie deutlich auf: unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und veränderten Organfunktionen sollten ältere Frauen mit Brustkrebs möglichst wie jüngere Patientinnen behandelt werden.

Loko-regionäre Therapie

Weltweit unterscheidet sich die loko-regionäre Behandlung alter Brustkrebspatientinnen deutlich von derjeni-

gen jüngerer Patientinnen. Alte Frauen werden insgesamt seltener operiert, erhalten mehr Mastektomien als brusterhaltende Eingriffe, weniger Axillachirurgie sowie weniger adjuvante Bestrahlung (7). Ärzte schätzen die betagten Mammakarzinom-Patientinnen oft als unfit für die Chirurgie ein oder zweifeln am Benefit der üblichen loko-regionären Therapien in diesem Patientengut. Ferner möchte man mittels radikaler Chirurgie eine adjuvante Bestrahlung vermeiden. Eine verbreitete Annahme ist dabei, dass das kosmetische Resultat für betagte Patientinnen nicht relevant sei. Dem widerspricht folgende Untersuchung bei betagten Patientinnen bezüglich einer Brustamputation: Wenn die Frauen frei wählen dürfen, entscheiden sie sich genauso oft wie jüngere Patientinnen für eine brusterhaltende Operation mit nachfolgender Bestrahlung (8).

Ältere Frauen leiden häufig an hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen. Die alleinige endokrine Therapie könnte eine attraktive Alternative zur Chirurgie sein. Diesbezüglich wurden in einer Cochrane Review mehrere randomisierte Studien untersucht (9). Bei hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen ist bei über 80% der Fälle ein Tumoransprechen unter endokriner Therapie zu erwarten. Die Überlebensrate ist im Vergleich zur Chirurgie vergleichbar. Die Lokalrezidivrate hingegen ist deutlich höher. Daher haben die SIOG und EUSOMA in ihren Leitlinien empfohlen, jede betagte Mammakarzinom-Patientin zu operieren, die genügend fit für eine Operation ist und mindestens 2 Jahre Lebenserwartung hat (4).

Die adjuvante Bestrahlung wird von älteren Frauen prinzipiell gut vertragen und senkt das loko-regionäre Rückfallrisiko ebenso wie in den anderen Altersklassen. Da aber keine Unterschiede im Gesamtüberleben bestehen und in Anbetracht einer zwar signifikanten, aber nur geringen Senkung der Lokalrezidivrate (ca 3%), kann erwogen werden, bei älteren Patientinnen mit kleinen, biologisch besonders günstigen Tumoren auf eine adjuvante Bestrahlung zu verzichten (10).

Adjuvante Systemtherapie

Gleich wie bei jüngeren Patientinnen, sollen sich Therapieentscheide stark an der Tumorbiologie orientieren. Die Möglichkeit einer *neo-adjuvanten Therapie* (bei lokal fortgeschrittenem oder grossem Tumor im Verhältnis zur Brustgrösse) besteht ebenso wie bei jüngeren Patientinnen. Dabei muss in Betracht gezogen werden, dass die meisten älteren Patientinnen einen Hormonrezeptor-positiven und Her2-negativen Tumor haben und somit auch eine neoadjuvante endokrine Therapie in Frage kommt. Für optimale lokale Kontrolle ist Chirurgie (mit oder ohne Radiotherapie) plus eine adjuvante endokrine Therapie

besser als die primäre endokrine Therapie.

Neoadjuvante Chemotherapie alleine oder in Kombination mit Anti-Her2-gerichteter Therapie sollen bei triplen-negativem respektive Her2-positivem Mammakarzinom in Erwägung gezogen werden. Spezifische Daten für ältere Patientinnen fehlen allerdings.

Adjuvante endokrine Therapie

Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen wurden in verschiedenen Studien untersucht, darin waren ältere Frauen in nur ca. 5-20% vertreten (11).

In der BIG 1-98 Studie zeigte Letrozol eine alters-unabhängige bessere Wirksamkeit gegenüber Tamoxifen (12). Hier ebenso wie bei jüngeren Patientinnen gilt es, die zu erwartenden Nebenwirkungen der jeweiligen Substanz in den Therapieentscheid miteinzubeziehen.

Adjuvante Chemotherapie

Die meisten Patientinnen über 70 Jahre können chemotherapiert werden, mit zunehmendem Alter, eingeschränkten Organfunktionen und Komorbiditäten allerdings mit Dosisreduktionen oder Intervallverlängerungen (13). In einer CALGB-Studie wurden Patientinnen ab 65 Jahren randomisiert zu Standard-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil [CMF] oder Cyclophosphamid plus Doxorubicin [AC]) oder Capecitabine (14). Das rückfallfreie Überleben (RFS) und Gesamtüberleben waren nach 3 Jahren signifikant schlechter mit Capecitabine als mit Standard-Chemotherapie (RFS 68% vs 85%; Gesamtüberleben 86% vs 91%, respektive).

Zwei grosse internationale, randomisierte Studien (CASA (mit Teilnahme der Schweizer SAKK-Zentren) und ACTION), welche adjuvante Chemotherapie versus *keine* Chemotherapie verglichen, wurden frühzeitig geschlossen wegen ungenügendem Accrual. Immer muss bedacht werden, dass viele ältere, fragile Patientinnen wegen erhöhten Risiken schon gar nicht in Studien eingeschlossen werden.

Welche Chemotherapie?

Wegen potentieller Kardiotoxizität der Anthrazykline können Taxane diese ersetzen. Bei über 65-Jährigen konnte gezeigt werden, dass Docetaxel und Cyclophosphamid gegenüber Doxorubicin und Cyclophosphamid besser bezüglich disease free survival (DFS) und Gesamtüberleben war (15). Es gibt keine Daten zur sequentiellen Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen bei den Älteren. Somit sollten diese Therapien nur bei gesunden betagten Frauen mit aggressiver Tumorbiologie erwogen werden.

Adjuvante Immuntherapie mit Herceptin® (Trastuzumab)

Auch beim Her2-positiven Mammakarzinom fehlen Daten zu älteren Patientinnen. Die SIOG empfiehlt stark, dass gesunde Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs und ohne kardiale Begleiterkrankung Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten sollen. In speziellen Situationen kann evtl. Trastuzumab alleine oder in Kombination mit endokriner Therapie verabreicht werden (Konsensus St. Gallen 2011).

Palliative Systemtherapien

Das Gleichgewicht zu finden zwischen palliativer Therapie und dadurch möglicher Einschränkung der Lebensqualität sollte oberstes Ziel in dieser Situation sein. Ältere Patientinnen profitieren in ähnlicher Weise von einer palliativen Chemotherapie wie jüngere. Auch hier gilt, dass Monotherapien bevorzugt werden (z.B. wöchentlich Paclitaxel oder Epirubicin) (16).

Ab Herbst 2015 wird die SAKK eine Phase II-Studie durchführen (SAKK 25/14), die die palliative Erstlinien-Chemotherapie mit Eribulin (Halaven®) bei über 70-jährigen Brustkrebspatientinnen untersucht. Halaven® ist in der Schweiz zugelassen nach Versagen mindestens einer palliativen Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs und wird im Allgemeinen gut vertragen.

Die palliative Immuntherapie mit Trastuzumab sollte ebenfalls keiner kardial gesunden Brustkrebspatientin vorenthalten werden. In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass diese Art Behandlung sicher und mit Benefit verabreicht werden konnte bei über 60- und über 70-Jährigen (17).

Vorsicht ist geboten bei der Kombinationsbehandlung mit Lapatinib/Capecitabine wegen vermehrten Auftretens von Diarrhoe im Alter (18).

Bei Patientinnen, welche nicht fit für Chemotherapie sind, kann eine Trastuzumab-Monotherapie, gegebenenfalls plus endokrine Therapie, angezeigt sein.

Die Clinical Benefit Rate (CBR) ist um 40% (19).

Geriatrisches Assessment

Im Zeitalter der personalisierten Medizin sind molekulare Biomarker und zunehmend genetische Untersuchungen im Hinblick auf gezielte Therapien führend. In der geriatrischen Onkologie spielen jedoch im Vergleich zu den Tumoreigenschaften der Gesundheitszustand und die psychosozialen Aspekte wahrscheinlich die bedeutendere Rolle.

Das geriatrische Assessment verhilft zu einer angemessenen Risikoeinschätzung (20). Da aber ein komplettes geriatrisches Assessment zeitintensiv ist, wird es in der täglichen onkologischen Praxis selten angewendet. Es

gibt aber einige einfache, schnelle und dennoch robuste Geriatrische Screening Tools, die gut in der Routine angewendet werden können. Diese wurden von der SIOG untersucht und empfohlen. Die G8 Screening Methode zum Beispiel wurde in einer grossen französischen Studie prospektiv untersucht und wird von der EORTC als Screening Tool in den EORTC-Studien verwendet (22). Die prognostische Aussagekraft dieser Tests in der Behandlung des Mammakarzinoms ist jedoch nicht untersucht (21).

Zusammenfassung

Wir werden in den kommenden Jahren mit einer deutlichen Zunahme älterer Brustkrebspatientinnen konfrontiert. Nach wie vor werden diese häufig untertherapiert, gleichzeitig sind sie untervertreten in Studien. Dies hat negative Auswirkungen sowohl auf loko-regionärer wie auf systemischer Ebene und kann vermieden werden, wie neuere Untersuchungen zeigen. Es sollten gemeinsame Anstrengungen unternommen werden, dies mit Hilfe internationaler Empfehlungen umzusetzen – die SAKK hat hier schon länger einen ihrer Schwerpunkte gesetzt.

Referenzen

1. Kimmick GG, Balducci L. Breast cancer and aging: clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14: 213–234 (<http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/81chapteriii.pdf>)
2. Scher, Kevin S., and Arti Hurria. «Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress.» *Journal of Clinical Oncology* 30.17 (2012): 2036-2038
3. Biganzoli, L., et al., Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*, 2012. 13(4): p. e148-60
4. Smith, Benjamin D., et al. «Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out?.» *Journal of Clinical Oncology* (2011): JCO-2011
5. Van Leeuwen, Barbara L., et al. «The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older.» *Critical reviews in oncology/hematology* 79.3 (2011): 315-320
6. Schonberg M A et al. *JCO* 2010;28:2038-2045
7. Sandison, A. J. P., et al. «Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older.» *British journal of surgery* 83.7 (1996): 994-996
8. Hind, Daniel, et al. «Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus).» *Cochrane Database Syst Rev* 1.1 (2006)
9. Kunkler, Ian H., et al. «Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial.» *The Lancet Oncology* 16.3 (2015): 266-273
10. Biganzoli L, Licitra S, Claudino W, et al. Clinical decision making in breast cancer: TAM and aromatase inhibitors for older patients – a jungle? *Eur J Cancer* 2007; 43: 2270-78
11. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1972-79

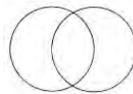
13. Garg P, Rana F, Gupta R, Buzaiyanu EM, Guthrie TH. Predictors of toxicity and toxicity profile of adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients. *Breast J* 2009; 15: 404–08
14. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–65
15. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–83
16. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1882–90
17. Brunello A, Monfardini S, Crivellari D et al. Multicenter analysis of activity and safety of trastuzumab plus chemotherapy in advanced breast cancer in elderly women (>70 years). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): (Abstr 1096)
18. Crown JP, Burris HA 3rd, Boyle F, et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 317–25
19. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61: 37–42
20. Audisio, Riccardo A. «Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help A SIOG surgical task force prospective study.» *Critical Reviews in Oncology and Hematology* 2008)
21. Decoster, L., et al. «Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations.» *Annals of Oncology* 26.2 (2015): 288–300
22. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol* 2011; abstr 9001

Korrespondenz:

Dr. med. Ursula Hasler-Strub
Kantonsspital St. Gallen
Brustzentrum
CH-9007 St. Gallen
ursula.hasler-strub@kssg.ch



FÜNFTES SYMPOSIUM INTEGRATIVE ONKOLOGIE UND FORSCHUNG SchwerpunkttHEMA Integrative Kinderonkologie



30. / 31. Oktober 2015 am Kantonsspital St. Gallen

Leitung: Prof. T. Cerny, Prof. P. Heusser, Dr. M. Schlaeppli, Prof. U. Wolf

Vorträge

Integrative Kinder- und Jugendmedizin: Modeerscheinung oder Notwendigkeit?

Prof. A. Längler, Universität Witten/Herdecke

Trends und Highlights in der Integrativen Onkologie

Dr. A. Templeton, Kantonsspital St. Gallen

Moderne Kinderonkologie: Gibt es überhaupt Bedarf für Komplementärmedizin?

Dr. J. Greiner, Ostschweizer Kinderspital

Der ganzheitliche Blick: Medizin, Naturwissenschaften und die Pädiatrische Onkologie

Prof. G. Henze, Charité Universitätsmedizin Berlin

Meet the Experts

Sinnvolles und Bedenkliches in der Komplementärmedizin bei Kindern mit Krebserkrankung, Musiktherapie in der Kinderonkologie – Fallbeispiele, Indikationen von äusseren Anwendungen in der Pflege Säuglinge – Kleinkinder – Jugendliche, Arzt – Patient – Angehörige und Komplementärmedizin: Die kommunikative Herausforderung

Projekt-Workshops

Mistel und Fieber, Achtsamkeitstraining für das Personal, Heileurythmie – Mammakarzinom, Pflegeanwendungen – Schlaffördernde Interventionen, Integrative Pädiatrische Hämato-Onkologie

Weitere Informationen:

www.integrative-oncology.ch / Ermina Zecic, Tel +41 (0)71 494 64 30, mailto: ermina.zecic@kssg.ch

Trends in the cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Switzerland from 1996 to 2012

Matthias Lorez and Volker Arndt

Introduction

The proportion and the number of persons around and above pension age, and especially persons above 80, have increased strongly during the last decades in Switzerland as in many other countries, a trend which will continue in the future [1]. Addressing the specific problems involved in healthcare for older cancer patients is of growing concern.

The known fact that prognosis tends to worsen with age for adult cancer patients is related to a number of mechanisms. Older adults do not only have a higher risk for cancer, but also for other diseases that may affect cancer treatment, care, and recovery. Regarding the issue whether tumours diagnosed in late age are more aggressive or more often at an advanced stage, the answer is not uniform and depends on the type of cancer [2,3]. Elderly persons are less frequently screened for cancer and they receive fewer tests that help determine the stage of cancer, important for optimal treatment decisions [4,5]. In some cases, they receive milder treatments or no treatment at all [6,7], even though several studies have shown that cancer treatment can be equally beneficial for older people [8]. Elderly cancer patients are under-represented in clinical trials [9], and therefore the evidence base for safety and efficacy of therapeutic regimens in this group is weaker. Older people with cancer are less likely to have a social support system, also playing a role in survival [10].

Many epidemiological and clinical studies have shown that survival from cancer has been improving for most types of cancer over the last decades in Switzerland and world-wide [11,12]. The survival experience of elderly patients was, however, not often the focus of these studies. Extension of clinical and epidemiological studies to older cancer patients is needed to optimize prevention and treatment strategies. As a result, a number of epidemiological studies have appeared, reporting that relative survival for many forms of cancer is poorer among older patients and that they shared less in the survival improvements achieved during the last decades [13-18]. Thus, the survival gap between younger and older cancer patients has widened.

The present study compares the survival of elderly (75-94) and middle aged (60-74) cancer patients in Switzerland, with an emphasis on the question whether age-related survival gaps have changed over time.

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. For this report, we combined data from all nine cantons registering cancer from 1996 up to 2012 and providing vital status follow-up information: Zurich (ZH), St. Gallen (SG), Appenzell Ausserrhoden (AR), Appenzell Innerrhoden (AI), Geneva (GE), Graubünden (GR), Glarus (GL), Ticino (TI), and Valais (VS).

Cases included in this study were all invasive primary cancers (excluding non-melanotic skin cancer), diagnosed 1996-2012, and with age at diagnosis 60-94 (N= 273'948 diagnoses, 251'249 patients). The vital status was actively and/or passively followed-up until the end of the year 2012. We excluded diagnoses at death or with a death certificate as the only source of information (N= 5'715, 2.1%). Patients with multiple primary tumours were included (N= 37'642). Excluded were 9'049 cases (3.3%) because no active follow-up had been performed. Recent active follow-up was lacking for 16'757 cases (6.1%), i.e. the last date of follow-up was before December 2012 with vital status alive. 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 31.12.2012 in the absence of reported death, our survival estimates are conservative. Using the assumption of survival in the absence of reported death could overestimate survival due to incomplete registration of deaths. The final study included 259'184 diagnoses or 236'934 patients.

The relative survival (RS) was derived for consecutive time intervals after diagnosis, during which the mortality hazard ratios were assumed to remain constant. RS was calculated as the ratio of the observed survival of cancer cases and the

expected survival of persons in the general population after matching for age, sex, calendar year of death, and cantonal pool [19]. Expected cancer survival was estimated using the Ederer II method applied to all-cause mortality tables for the cantons combined [20]. All-cause death probabilities, transformed from age-, sex- and calendar year-specific death rates, were interpolated and smoothed using the Elandt-

Johnson formula [21]. RS was estimated using the `strs` command (version 1.4.0) written for the Stata Statistical Software [22,23]. Period survival analysis was used, which defines cases by follow-up dates [24]. Confidence intervals at 95% (95% CI) were estimated by the delta method applied to a transformation of the cumulative hazard. Relative excess risk of death due to cancer (RER) was calculated as the ratio of the logarithm of RS in elderly divided by the logarithm of RS in middle-aged persons [15]. A value of > 1 indicates that mortality in older cancer patients is disproportionately higher than in younger cancer patients, after accounting for age specific baseline mortality.

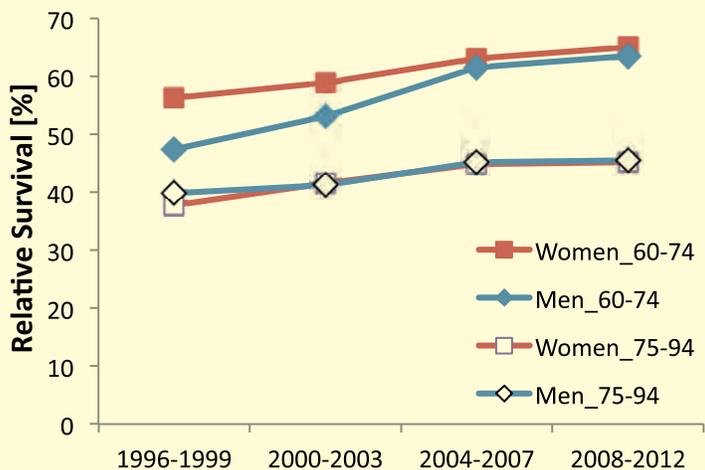


Fig. 1. Improvement of five year relative survival over time in Switzerland, for elderly (75-94) and middle-aged (60-74) men and women. All cancer sites combined, excluding non-melanotic skin cancer.

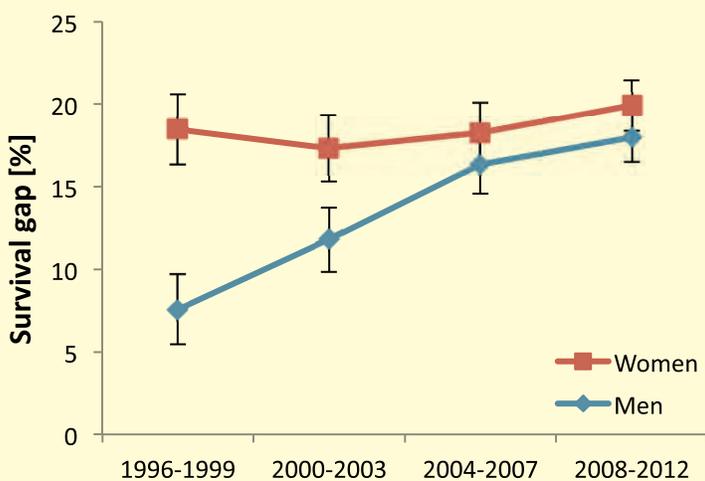


Fig. 2. Trends in the difference between five-year relative survival of elderly and middle-aged men or women in Switzerland (survival gaps). All cancer sites combined, excluding non-melanotic skin cancer.

Results

All cancers combined

Survival gap

Fig. 1 shows relative survival (RS) trends in age groups for men and women at five years after a diagnosis of cancer. There is a clear survival disadvantage of elderly (75-94) as compared to middle-aged persons (60-74). Survival in the elderly was very similar in men and women, but middle-aged women survived better than middle-aged men (Fig.1). The trend in the difference between survival of elderly and middle-aged patients (survival gap) was gender-specific (Fig. 2). The survival gap in women was larger as compared to men at all points in time, and remained stable over time, because elderly women gained similarly in RS as middle-aged women: the survival gap in women was 18.5% [95% CI 16.4%,20.6%] in the first time period (1996-1999) and 19.9% [18.4%,21.4%] in the last time period (2008-2012) (Tab. 1). The survival gap between elderly and middle-aged men was relatively small during 1996-1999: 7.6% [5.5%,9.7%], and increased steeply until 2008-2012, reaching 18.0% [16.5%,19.5%], almost the same value as in women (Tab. 1). The increasing survival gap was due to higher survival gains of middle-aged men: RS ranging from 47.4% [46.2%,48.6%] in 1996-1999 to 63.5% [62.7%,64.3%] in 2008-2012, as compared with lesser survival gains of elderly men, ranging from 39.8% [38.1%,41.6%] in 1996-1999 to just 45.5% [44.3%,46.8%] in 2008-2012 (Tab. 1).

Relative excess risk of death

Elderly women had significantly higher five-year relative excess risks of death due to cancer (RERs) as compared with men (Tab. 2). While the RER trend was only slightly increasing in women, ranging from 1.69 [1.63,1.75] in 1996-1999 to 1.85 [1.80,1.90] in 2008-2012, the trend in men was more pronounced, ranging from a small value of 1.23 [1.17,1.29] in 1996-1999 to 1.73 [1.69,1.78] in 2008-2012 (Tab. 2).

CANCER OVER THE AGES: GERIATRISCHE TUMOREN

Site	Sex	Age	1996-1999			2000-2003			2004-2007			2008-2012		
			RS [95% CI]	Survival gap [95% CI]	RS [95% CI]	Survival gap [95% CI]	RS [95% CI]	Survival gap [95% CI]	RS [95% CI]	Survival gap [95% CI]	RS [95% CI]	Survival gap [95% CI]	RS [95% CI]	Survival gap [95% CI]
All cancer*	Men	60-74	47.4 [46.2,48.6]	7.6 [5.5,9.7]	53.0 [51.9,54.1]	11.8 [9.8,13.7]	61.5 [60.5,62.5]	16.4 [14.6,18.1]	63.5 [62.7,64.3]	18.0 [16.5,19.5]	63.5 [62.7,64.3]	18.0 [16.5,19.5]	63.5 [62.7,64.3]	18.0 [16.5,19.5]
	Women	75-94	39.8 [38.1,41.6]	18.5 [16.4,20.6]	41.3 [39.6,42.9]	17.3 [15.3,19.3]	45.1 [43.6,46.6]	18.2 [16.4,20.1]	45.5 [44.3,46.8]	19.9 [18.4,21.4]	45.1 [43.6,46.6]	18.2 [16.4,20.1]	45.5 [44.3,46.8]	19.9 [18.4,21.4]
All cancer#	Men	60-74	35.8 [34.5,37.1]	9.4 [7.2,11.6]	36.7 [35.5,37.9]	8.2 [6.1,10.3]	42.6 [41.4,43.7]	10.0 [8.0,12.0]	45.3 [44.3,46.3]	10.3 [8.6,11.9]	42.6 [41.4,43.7]	10.0 [8.0,12.0]	45.3 [44.3,46.3]	10.3 [8.6,11.9]
	Women	75-94	26.4 [24.6,28.2]	10.5 [6.3,14.7]	28.5 [26.8,30.2]	18.3 [14.6,22.0]	32.5 [30.9,34.2]	19.7 [16.5,22.9]	35.0 [33.7,36.4]	21.8 [19.1,24.5]	32.5 [30.9,34.2]	19.7 [16.5,22.9]	35.0 [33.7,36.4]	21.8 [19.1,24.5]
Prostate	Men	60-74	78.5 [76.2,80.6]	12.9 [8.4,17.5]	87.6 [85.8,89.3]	8.6 [4.5,12.7]	94.1 [92.8,95.2]	10.6 [6.9,14.2]	95.1 [94.2,96.0]	11.9 [8.9,14.9]	94.1 [92.8,95.2]	10.6 [6.9,14.2]	95.1 [94.2,96.0]	11.9 [8.9,14.9]
Breast	Women	60-74	78.6 [76.2,80.7]	12.9 [8.4,17.5]	84.3 [82.5,86.0]	8.6 [4.5,12.7]	88.0 [86.5,89.4]	10.6 [6.9,14.2]	88.0 [86.5,89.4]	11.9 [8.9,14.9]	88.0 [86.5,89.4]	10.6 [6.9,14.2]	88.0 [86.5,89.4]	11.9 [8.9,14.9]
	Women	75-94	65.6 [61.6,69.5]	14.4 [8.3,20.5]	75.7 [71.9,79.3]	8.3 [2.6,13.9]	77.4 [74.0,80.7]	13.4 [8.5,18.4]	76.1 [73.3,78.8]	10.0 [5.7,14.3]	76.1 [73.3,78.8]	10.0 [5.7,14.3]	76.1 [73.3,78.8]	10.0 [5.7,14.3]
Colon, rectum	Men	60-74	57.9 [54.4,61.3]	12.5 [6.6,18.4]	58.5 [55.2,61.6]	13.9 [8.6,19.3]	64.6 [61.8,67.3]	5.4 [2.6,8.2]	64.6 [61.8,67.3]	8.7 [6.3,11.1]	64.6 [61.8,67.3]	5.4 [2.6,8.2]	64.6 [61.8,67.3]	8.7 [6.3,11.1]
	Women	75-94	43.5 [38.6,48.6]	8.9 [3.6,14.3]	50.2 [45.5,54.9]	5.9 [0.7,11.0]	51.2 [47.1,55.3]	9.5 [5.5,13.4]	54.9 [51.3,58.4]	10.3 [6.7,14.0]	51.2 [47.1,55.3]	9.5 [5.5,13.4]	54.9 [51.3,58.4]	10.3 [6.7,14.0]
Lung	Men	60-74	61.4 [57.5,65.1]	19.8 [6.6,33.1]	58.3 [54.6,61.8]	18.5 [5.9,31.1]	68.0 [64.7,71.2]	3.6 [-6.5,13.8]	68.0 [64.7,71.2]	2.0 [-5.2,9.3]	68.0 [64.7,71.2]	3.6 [-6.5,13.8]	68.0 [64.7,71.2]	2.0 [-5.2,9.3]
	Women	75-94	48.9 [44.4,53.4]	25.5 [13.5,37.6]	44.4 [40.4,48.4]	15.0 [3.8,26.2]	52.7 [48.9,56.5]	10.4 [0.8,20.0]	83.0 [76.4,89.3]	7.8 [0.7,14.8]	52.7 [48.9,56.5]	10.4 [0.8,20.0]	83.0 [76.4,89.3]	7.8 [0.7,14.8]
Corpus uteri	Men	60-74	12.6 [10.8,14.5]	14.5 [4.7,24.4]	13.3 [11.6,15.0]	19.4 [10.7,28.2]	14.8 [13.1,16.6]	16.6 [8.7,24.5]	17.5 [15.9,19.2]	17.0 [10.2,23.7]	14.8 [13.1,16.6]	16.6 [8.7,24.5]	17.5 [15.9,19.2]	17.0 [10.2,23.7]
	Women	75-94	4.4 [2.8,6.5]	25.2 [14.6,35.9]	7.9 [5.9,10.3]	14.9 [4.4,25.3]	8.3 [6.5,10.5]	30.2 [20.9,39.6]	61.5 [55.6,67.3]	21.6 [13.7,29.5]	8.3 [6.5,10.5]	30.2 [20.9,39.6]	61.5 [55.6,67.3]	21.6 [13.7,29.5]
Non-Hodgkin Lymphoma	Men	60-74	80.2 [73.6,85.9]	15.6 [5.2,26.0]	86.1 [80.0,91.2]	29.1 [19.7,38.5]	82.1 [77.2,86.3]	5.8 [-5.7,17.3]	85.0 [81.6,88.1]	2.0 [-5.2,9.3]	82.1 [77.2,86.3]	5.8 [-5.7,17.3]	85.0 [81.6,88.1]	2.0 [-5.2,9.3]
	Women	75-94	60.4 [48.8,72.0]	15.6 [5.2,26.0]	67.6 [56.2,78.7]	18.6 [8.3,28.9]	78.4 [69.2,87.2]	11.3 [-1.4,17.8]	83.0 [76.4,89.3]	28.0 [21.0,34.9]	78.4 [69.2,87.2]	11.3 [-1.4,17.8]	83.0 [76.4,89.3]	28.0 [21.0,34.9]
Oral cavity, pharynx	Men	60-74	92.4 [87.0,96.5]	-5.5 [-20.4,9.3]	89.9 [84.3,94.1]	18.6 [8.3,28.9]	91.3 [86.7,94.8]	40.9 [35.6,46.2]	48.2 [43.9,52.4]	-4.5 [-14.7,5.7]	91.3 [86.7,94.8]	40.9 [35.6,46.2]	48.2 [43.9,52.4]	-4.5 [-14.7,5.7]
	Women	75-94	66.9 [55.7,77.7]	27.7 [9.4,46.0]	74.9 [64.4,84.6]	11.3 [-1.4,17.8]	80.9 [71.8,89.2]	35.1 [25.4,45.7]	52.7 [43.5,62.0]	2.1 [-11.0,15.3]	80.9 [71.8,89.2]	35.1 [25.4,45.7]	52.7 [43.5,62.0]	2.1 [-11.0,15.3]
Kidney	Men	60-74	70.6 [65.7,75.0]	18.9 [5.0,32.7]	78.1 [73.6,82.1]	14.4 [-0.6,29.3]	79.2 [75.2,82.8]	63.0 [56.6,68.9]	71.0 [66.0,75.7]	10.8 [1.1,20.5]	79.2 [75.2,82.8]	14.4 [-0.6,29.3]	71.0 [66.0,75.7]	10.8 [1.1,20.5]
	Women	75-94	56.1 [47.4,64.7]	35.8 [22.2,49.4]	58.6 [50.9,66.2]	24.4 [9.9,38.9]	62.6 [55.5,69.4]	63.7 [52.7,74.3]	60.3 [51.8,68.6]	27.3 [16.1,38.4]	62.6 [55.5,69.4]	24.4 [9.9,38.9]	60.3 [51.8,68.6]	27.3 [16.1,38.4]
Ovary	Men	60-74	53.2 [46.3,59.8]	17.8 [9.6,26.0]	55.2 [49.5,60.7]	17.1 [11.7,23.6]	66.6 [60.8,71.9]	32.2 [27.2,37.3]	34.4 [30.0,38.9]	13.1 [6.4,19.8]	66.6 [60.8,71.9]	32.2 [27.2,37.3]	34.4 [30.0,38.9]	13.1 [6.4,19.8]
	Women	75-94	28.0 [20.3,36.7]	17.8 [9.6,26.0]	40.4 [31.9,49.4]	23.4 [15.2,31.6]	36.3 [29.1,44.1]	20.3 [14.8,26.5]	21.4 [16.7,26.6]		36.3 [29.1,44.1]	20.3 [14.8,26.5]	21.4 [16.7,26.6]	

Tab.1. Time trends in five-year relative survival (RS) for elderly (75-94) and middle-aged (60-74), and survival difference (gap) between age-groups, by sex and cancer site.

RS: Relative survival. CI: Confidence interval

*: All sites combined, except non-melanotic skin cancer

#: All sites combined, except non-melanotic skin cancer and prostate cancer

		1996-1999	2000-2003	2004-2007	2008-2012
Site	Sex	RER [95% CI]	RER [95% CI]	RER [95% CI]	RER [95% CI]
All cancer*	Men	1.23 [1.17,1.29]	1.40 [1.34,1.45]	1.64 [1.58,1.69]	1.73 [1.69,1.78]
	Women	1.69 [1.63,1.75]	1.66 [1.60,1.72]	1.74 [1.68,1.80]	1.85 [1.80,1.90]
All cancer#	Men	1.30 [1.23,1.36]	1.25 [1.19,1.31]	1.31 [1.26,1.37]	1.33 [1.28,1.37]
Prostate	Men	1.59 [1.41,1.77]	2.77 [2.57,2.96]	4.85 [4.61,5.09]	6.22 [6.00,6.44]
Breast	Women	1.75 [1.56,1.93]	1.64 [1.42,1.85]	2.01 [1.80,2.22]	2.14 [1.97,2.31]
Colon, rectum	Men	1.52 [1.35,1.70]	1.28 [1.11,1.45]	1.53 [1.38,1.69]	1.39 [1.25,1.52]
	Women	1.47 [1.29,1.65]	1.51 [1.35,1.66]	1.66 [1.49,1.83]	1.49 [1.35,1.64]
Lung	Men	1.51 [1.36,1.66]	1.26 [1.13,1.39]	1.30 [1.19,1.42]	1.39 [1.30,1.49]
	Women	1.43 [1.20,1.67]	1.24 [1.04,1.43]	1.43 [1.27,1.58]	1.41 [1.28,1.53]
Melanoma	Men	2.29 [1.77,2.81]	2.62 [2.01,3.23]	1.23 [0.68,1.78]	1.15 [0.67,1.63]
	Women	5.11 [4.34,5.88]	2.71 [2.02,3.40]	2.32 [1.62,3.02]	2.27 [1.62,2.93]
Corpus uteri	Women	1.66 [1.33,1.99]	2.16 [1.83,2.49]	2.01 [1.69,2.32]	2.01 [1.74,2.27]
Non-Hodgkin Lymphoma	Men	2.02 [1.71,2.33]	1.53 [1.23,1.82]	2.49 [2.20,2.78]	2.19 [1.91,2.47]
	Women	1.56 [1.26,1.86]	2.43 [2.13,2.73]	2.01 [1.73,2.29]	3.00 [2.71,3.29]
Oral cavity, pharynx	Men	0.86 [0.44,1.27]	1.69 [1.38,1.99]	1.17 [0.86,1.49]	0.88 [0.58,1.18]
	Women	2.31 [1.75,2.87]	1.38 [0.91,1.85]	1.05 [0.54,1.56]	1.07 [0.66,1.47]
Kidney	Men	1.69 [1.31,2.08]	1.58 [1.12,2.04]	0.98 [0.54,1.41]	1.48 [1.14,1.82]
	Women	2.81 [2.39,3.24]	2.04 [1.61,2.47]	1.91 [1.44,2.37]	2.60 [2.20,3.01]
Ovary	Women	1.70 [1.44,1.96]	1.95 [1.70,2.20]	1.41 [1.18,1.64]	1.45 [1.26,1.64]

Tab. 2. Time trends in five-year relative excess risks of death (RER) for elderly (75-94) compared with middle-ages patients (60-74) by sex and cancer site.

RER: Relative excess risks of death. CI: Confidence interval

*: All sites combined, except non-melanotic skin cancer

#: All sites combined, except non-melanotic skin cancer and prostate cancer

Survival gaps and RERs for ten common cancers

Prostate cancer

The strongest increase in survival disadvantage of elderly men was seen in prostate cancer. The survival gap doubled from 10.5% [6.3,14.7] in 1996-1999 to 21.8% [19.1,24.5] in 2008-2012, due to larger survival gains of middle-aged men as compared with elderly men (Tab. 1). The RER almost quadrupled from 1.59 [1.41,1.77] in 1996-1999 to 6.22 [6.00,6.44] in 2008-2012 (Tab. 2). The trend in prostate cancer was mainly responsible for the all cancer trend observed in men. If prostate cancer is removed from the all cancer group, the survival gap in men remained stable over time: ranging from 9.4% [7.2%,11.6%] in 1996-1999 to 10.3% [8.6%,11.9%] in

2008-2012 (Tab. 1). There was also no longer an increase in relative excess risk of death over time for elderly men after removal of prostate cancer diagnoses from the all cancer group, with RERs ranging from 1.30 [1.23,1.36] in 1996-1999 to 1.33 [1.28,1.37] in 2008-2012 (Tab. 2).

Breast cancer, uterine cancer, large bowel cancer, lung cancer, non-Hodgkin lymphoma

The survival gaps in elderly versus middle-aged women remained relatively stable for breast cancer and uterine cancer (Tab. 1, Tab. 2). Due to the improving prognosis both in elderly and middle-aged women with breast cancer, the RERs for elderly women with breast cancer tended to increase over time. Survival gaps and RERs also remained stable in both sexes for cancer of the large

bowel, lung, and non-Hodgkin lymphoma. It is noteworthy that survival-gaps in non-Hodgkin lymphoma were comparably large (15-30%) and in lung cancer comparably small (5-10%) at all calendar periods and for both genders (Tab. 1).

Melanoma

In melanoma, strongly decreasing survival gaps and RERs were found. The survival gap of 19.8% [6.6%,33.1%] in 1996-1999 in men, and the large gap of 25.5% [13.5%,37.6%] in women, decayed to a mere 2.0% [-5.2%,9.3%] in men, no longer significantly different from zero, and to 7.8% [0.7%,14.8%] in women (Tab. 1). This was caused by very little improvement in the already high RS values of middle-aged patients, especially in women (90-93%), but larger survival gains over time in the elderly. Corresponding RERs of 2.29 [1.77,2.81] in men in 1996-1999 decayed to 1.15 [0.67,1.63] in 2008-2012, which was no longer significantly different from equal RS for elderly versus middle-aged men (Tab. 2). The RER in women developed from a very high value of 5.11 [4.34,5.88] in 1996-1999 to 2.27 [1.62,2.93] in 2008-2012 (Tab. 2).

Oral cavity, pharynx

For oral and pharyngeal cancers, the trend was gender-specific. While age-specific RS as well as survival gaps indicated no clear difference between elderly and middle-aged men (with an unexplained high value 2000-2003), there was a clear reduction of survival gaps, as well as the RERs, in women between 1996-1999 and 2008-2012: the survival gap in women decayed from 27.7% [9.4%,46.0%] in 1996-1999 to 2.1% [-11.0%,15.3%], no longer significantly different from zero, in 2008-2012 (Tab. 1), and the RER from 2.31 [1.75,2.87] down to non-significant 1.07 [0.66,1.47] (Tab. 2). Elderly women have gained more in RS than middle-aged women over calendar periods: from 38.3% [24.5%,53.5%] in 1996-1999 to 55.6% [44.1%,66.9%] in 2008-2012 in elderly, and 65.9% [54.2%,75.8%] to 57.7% [51.2%,63.9%] in the middle-aged.

Kidney

There was a large and persistent gender-specific survival disadvantage for elderly women compared with elderly men diagnosed with renal cancer, while survival of middle-aged women was slightly better than for middle-aged men. Thus, age-related survival gaps were about twice as wide in women as compared to those of men, and also large if compared with other cancer sites (with the exception of non-Hodgkin lymphoma). The survival gap in women was 35.8% [22.2%,49.4%] in 1996-1999 and remained as high as 27.3% [16.1%,38.4%] in 2008-2012 (Tab. 1). The gap decreased slightly in men from 18.9%

[5.0%,32.7%] to 10.8% [1.1%,20.5%]. Age-specific RS values, on the other hand, have clearly improved over time in men and in women (Tab. 1). Correspondingly, RERs in women were significantly larger compared with men, with minor temporal change in RER for both genders (Tab. 2).

Ovary

Age-related survival gaps also seemed to decrease in ovarian cancer, but less prominently. Survival gaps between elderly and middle-aged women decreased from 17.8% [9.6%,26.0%] in 1996-1999 to 13.1% [6.4%,19.8%] in 2008-2012 (Tab. 1), and RERs from 1.70 [1.44,1.96] to 1.45 [1.26,1.64] (Tab. 2).

Discussion

We have presented data on the differential survival of elderly (75-94) and middle-aged (60-74) cancer patients in Switzerland during 1996-2012. The survival experience of patients was expressed as relative survival (RS), which is the ratio of observed survival in cancer patients and expected survival in a group of people of similar age without cancer. This approach adjusts for the much higher comorbidity in the elderly, thus making comparisons with persons of middle age more meaningful. We have measured the survival disadvantage of the elderly using two approaches: as difference in age-specific RS (survival gap) and as relative excess risk of death due to cancer (RER). Survival gaps are intuitively easier to understand, but a ratio measure such as RER is weighted for severity of the disease, i.e. a certain survival difference will generate higher RER, if RS in the reference level is good as compared to poor reference survival. For example, the survival gap of 21.8% in prostate cancer (period 2008-2012) corresponds to RER 6.2, while the survival gap of 21.6% in non-Hodgkin lymphoma in men (period 2008-2012) corresponds to RER of 2.2, because the RS in the reference level (i.e. age 60-74) is much better in prostate cancer.

Our main finding is that survival gaps between elderly and middle-aged patients have been rather stable in Switzerland for most cancer sites since 1996. We observed, however, a prominent widening of the survival gap selectively for prostate cancer, and clearly decaying survival gaps for melanoma (in men and women) and oral cavity/pharynx (in women only).

The international studies reporting increasing RERs in elderly (70-84) women for all cancers combined, breast cancer, and uterine cancer, and increasing RERs also for prostate cancer [16,17] were based on the data collected through the EURO CARE projects which included information on patients diagnosed between 1988-1999 in 16 European countries. Our different findings for Switzerland, except for

prostate cancer, suggest that either the age-specific trends have stabilized since 1999 in Europe as a whole, or that the Swiss pattern deviates from the average pattern of the European pool. A recent study from Germany also reported stable five-year RS gaps for breast cancer between 1993 and 2004, if ages 70+ were compared with 50-69 [25]. Only in the time period 2005 – 2008, the age group 50-69 experienced a larger survival gain as compared with age group 70+, presumably because organized mammography screening for women between 50 and 69 years of age started in 2003 [25]. In Switzerland, organized mammography screening started 1999 in two Swiss cantons GE and VS, among the nine cantons contributing data to this report. It may be assumed that mammography usage and screening, either opportunistically as well as organized, was lower in Switzerland as compared with other countries over the whole study period (1996-2012), thus survival gains in middle-aged versus elderly women were more even.

Increase in prostate cancer incidence was marked in Switzerland especially for men of 50-69 years of age until 2007 [26], most likely due to opportunistic Prostate Specific Antigen (PSA)-screening. Because of the high probability of the PSA test to identify slowly growing tumours that would otherwise have remained undiagnosed during life (overdiagnosis), part of the survival gain, especially in middle-aged men, is likely the effect of increased diagnosis of potentially indolent tumours rather than real advances in survival time.

In melanoma, we have found prominent temporal improvements regarding survival gaps as well as RERs in both genders. Survival disadvantages for the elderly were most pronounced around the year 2000 in Switzerland, as reported also for numerous other countries [27]. Furthermore, the Swiss data corroborate the known survival advantage of women [28]. Age was associated with poor prognostic factors in many studies, but seemed to play also an independent prognostic risk factor [28]. The situation in Switzerland around 2010 has changed. Because gains in survival occurred almost exclusively on the part of the elderly, their survival disadvantage has almost disappeared. Also elderly men survived equally well as women. Several factors may have been involved: earlier diagnosis due to improved health behavior and practices in elderly [29], or physicians judging more elderly fit for complete diagnostics and curative treatments [30]. The role of earlier detection without true prolongation of life time seems to play a minor role in melanoma [31].

We report decreasing survival gaps for women with oral and pharyngeal cancer due to stagnation in survival in middle-aged persons and gains in survival in the elderly. A number of epidemiological studies in the United States

have reported that survival rates in younger females, though younger (<35 years) than in our study, do not share the improvements observed in older women [32]. Different trends in tobacco and alcohol use, together with changing sexual mores and increasing orogenital sexual practices, fostering the transmission of human papillomavirus and potentially other sexually transmitted carcinogenic vectors have been discussed as possible causes for stagnation of survival in younger women with oral and pharyngeal cancer [33].

For the interpretation of our findings, a number of limitations should be considered. Data completeness and accuracy represent a major source of bias in the analysis of older populations. In particular the incomplete ascertainment of diagnoses at a late stage and receiving only palliative care outside the hospital may lead to a selective loss of poor prognosis patients and overestimation of survival. Age specific differences, and temporal trends, in the proportion of diagnoses without known date of diagnosis (DCO) are another source of bias affecting survival time estimation (Tab. 3). We always observed higher DCO percentages in the elderly, but the values remained $\leq 7\%$ for all types of cancer and periods (Tab. 3). Thus, selection bias caused by DCO cases would have slightly underestimated actual existing survival gaps. We have also assessed whether diagnoses for the elderly were based on a lesser level of certainty, probably associated with less aggressive forms of treatment [34]; i.e. the smaller proportion of diagnoses based on microscopic (cytologic or histologic) verification (MV). The proportion was $\geq 95\%$ in middle-aged patients for all cancer sites and periods, and systematically smaller in the elderly, ranging from 20%-30% difference in renal cancer to just 0%-1% in melanoma. Age-related differences in %MV decreased over time for cancer of the breast, large bowel, oral cavity/pharynx (especially in women), and ovary. It is possible that the reduction of age-related difference in %MV diagnoses from 8.3% to 0.6% between 1996-1999 and 2008-2012 for oral and pharyngeal cancer in women is related to the observed reduction in the survival gap, possibly due to more aggressive treatments. Finally, the interpretation of trends for all sites combined has to consider changes in the composition of tumour sites, as can be seen from the comparison of trends in RER for all sites with and without prostate cancer. Similarly, differences in the case mix, i.e. the proportions of diagnoses with good and bad prognosis, have to be considered as described for the example of prostate cancer.

Overall, our analysis reveals that prognosis for most types of cancer has increased over time at a similar rate for elderly and middle-aged patients. Nevertheless, survival gaps still exist and further efforts are necessary to improve earlier diagnosis and optimize cancer care, especially among the elderly.

CANCER OVER THE AGES: GERIATRISCHE TUMOREN

Site	Sex	Age	DCO [%]				MV [%]			
			1996-1999	2000-2003	2004-2007	2008-2012	1996-1999	2000-2003	2004-2007	2008-2012
All cancer	Men	60-74	1.5	0.8	0.5	0.4	94.7	95.3	96.3	96.8
		75-94	4.7	4.2	2.2	2.4	84.3	83.4	84.6	86.2
	Women	60-74	1.2	1.0	0.4	0.5	96.5	96.4	97.5	97.7
		75-94	6.8	5.4	2.8	2.9	81.3	83.4	85.4	86.3
Prostate	Men	60-74	0.6	0.5	0.1	0.1	97.0	98.0	98.9	99.1
		75-94	4.0	4.6	2.7	2.8	84.7	81.7	81.3	84.5
Breast	Women	60-74	0.7	0.8	0.2	0.2	98.6	98.6	99.6	99.6
		75-94	4.1	4.5	1.7	1.7	89.5	90.4	94.5	95.8
Colon, rectum	Men	60-74	1.5	0.6	0.3	0.2	98.0	98.8	99.3	99.2
		75-94	3.0	3.3	1.0	1.4	92.7	93.5	95.2	95.8
	Women	60-74	1.1	1.1	0.1	0.3	98.2	97.9	99.3	99.0
		75-94	6.0	4.7	1.6	2.1	86.8	89.6	92.2	92.3
Lung	Men	60-74	1.9	1.1	1.2	0.9	94.5	93.9	94.9	96.1
		75-94	5.0	4.8	2.0	2.6	81.2	79.0	80.5	80.6
	Women	60-74	1.6	1.9	0.6	0.9	95.1	93.6	96.2	95.8
		75-94	7.3	5.6	2.7	3.5	78.5	73.2	79.3	78.8
Melanoma	Men	60-74	0.0	0.0	0.2	0.1	99.7	100.0	99.7	99.6
		75-94	0.8	0.0	0.5	0.3	98.8	99.3	98.6	99.4
	Women	60-74	0.0	0.3	0.0	0.0	99.7	99.7	100.0	100.0
		75-94	1.3	0.0	0.6	0.4	98.2	100.0	98.9	99.4
Corpus uteri	Women	60-74	0.5	0.0	0.0	0.3	98.7	99.7	99.7	99.5
		75-94	4.5	2.7	1.6	0.2	91.8	94.2	95.9	95.1
Non-Hodgkin Lymphoma	Men	60-74	1.9	0.5	0.0	0.0	97.6	98.6	99.1	99.5
		75-94	2.8	2.5	1.2	1.3	94.5	95.6	97.1	94.7
	Women	60-74	1.5	0.0	0.2	0.2	98.2	100.0	99.8	99.4
		75-94	3.9	1.7	1.5	1.6	94.1	95.8	96.3	95.7
Oral cavity, pharynx	Men	60-74	0.0	0.5	0.4	0.4	98.7	99.0	98.8	98.8
		75-94	2.7	1.4	0.0	1.5	94.7	96.6	98.6	98.1
	Women	60-74	0.7	0.7	0.0	0.7	99.3	98.0	99.5	98.3
		75-94	4.5	2.7	3.6	0.6	91.0	94.6	93.8	97.7
Kidney	Men	60-74	1.0	0.9	0.0	0.0	93.6	92.1	96.3	96.9
		75-94	5.7	5.5	3.0	2.8	71.5	80.1	69.6	79.8
	Women	60-74	1.7	0.6	0.6	0.4	95.5	97.4	94.2	96.0
		75-94	5.8	4.4	5.2	3.7	70.8	67.9	58.4	68.2
Ovary	Woman	60-74	1.3	0.0	0.5	0.8	98.5	98.6	97.7	97.9
		75-94	7.0	2.3	0.7	3.8	80.6	81.8	84.0	86.3

Tab. 3. Trends in proportions of diagnoses registered as DCO (death certificate only) and proportions of diagnoses based on microscopic verification (MV).

References

- Kohli R, Cotter S. Demografische Entwicklung in den Kantonen von 2002 bis 2040. Nach dem Szenario «Trend» AR-00-2002. Swiss Federal Statistical Office (SFSO). Neuchâtel, 2004.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104:1258-1265, 2004.
- Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al: Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly. Results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 23:3127-3137, 2005.
- Gurney J, Sarfati D, Stanley J, Dennett E, Johnson C, Koea J, Simpson A, Studd R. Unstaged cancer in a population-based registry: prevalence, predictors and patient prognosis. *Cancer Epidemiol.* 37(4):498-504, 2013.
- Seneviratne S, Campbell I, Scott N, Shirley R, Peni T, Lawrenson R. Accuracy and completeness of the New Zealand Cancer Registry for staging of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol.* 38(5):638-44, 2014.
- Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *Journal of Clinical Oncology* 21, 3580–3587, 2003.
- Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, van der Geest LG, Janssen-Heijnen ML, Dekkers OM, van de Velde CJ, Westendorp RG. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat.* 124(3):801-7, 2010.
- Balducci L, Ershler WB. Cancer and ageing: A nexus at several levels. *Nat Rev Cancer* 5:655-662, 2005.
- Denson AC, Mahipal A. Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions. *Cancer Control*, 21: 209-14, 2014.
- Rose JH, Bowman KF, Deimling G, Stoller E. Health maintenance activities and lay decision-making support: A comparison of young-old and old-old long-term survivors. *J Psycho Oncol.* 22:21-44, 2004
- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, et al., and the CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 9: 730–56, 2008.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, et al., and the CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 385: 977–1010, 2015.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, et al., and the EURO-CARE Working Group. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 45: 931–991, 2009.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, et al., and the EURO-CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 15: 23–34, 2014.
- Vercelli M, Quaglia A, Casella C, Parodi S, Capocaccia R, Garcia CM, and The EURO-CARE Working Group. Relative Survival in Elderly Cancer Patients in Europe. *Eur J Cancer*, 34: 2264–2270, 1998.
- Vercelli M, Capocaccia R, Quaglia A, Casella C, Puppo A, Coebergh JWW, and the EURO-CARE Working Group. Relative survival in elderly European cancer patients: evidence for health care inequalities. *Critical Reviews in Oncology: Hematology* 35 (2000) 161–179, 2000.
- Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, et al., and the EURO-CARE Working Group. *Eur J Cancer* 45: 1006-16, 2009. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening.
- Brenner H, Arndt V. Recent increase in cancer survival according to age: higher survival in all age groups, but widening age gradient. *Cancer Causes and Control* 15: 903-910, 2004.
- Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 6: 101-121, 1961.
- Ederer F, 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.
- Elandt-Johnson RC, Johnson NL. Survival Models and Data Analysis. New York: John Wiley&Sons 1980.
- Dickman PW, Coviello E. Estimating and modelling relative survival. *The Stata Journal* 15, 186-215, 2015.
- StataCorp LP: Data Analysis and Stata Statistical Software. Release 12: 2011. College Station, TX (USA), StataCorp.
- Brenner H, Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer* 78(9): 2004-2010, 1996.
- Holleczeck B, Brenner H. Trends of population-based breast cancer survival in Germany and the US: Decreasing discrepancies, but persistent survival gap of elderly patients in Germany. *BMC Cancer* 12:317ff, 2012.
- Bouchardy C, Lutz JM, Kühni C. Cancer in Switzerland. Situation and development from 1983 to 2007. Swiss Federal Statistical Office (SFSO), Neuchatel, 2011.
- Lasithiotakis KG, Petrakis IE, and Garbe C. 2010. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Research* 2010, 20: 163-170.
- De Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML and Coebergh JWW. Superior survival of females among 10 538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol* 19 (3): 583-589, 2008.
- Terushkin V, Halpern AC. Melanoma early detection. *Hematol Oncol Clin North Am.* 23:481-500, 2009.
- Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, et al. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 60:872-875, 2009.
- Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res.* 20(3):240-6, 2010.
- Bleyer A. 2009. Cancer of the oral cavity and pharynx in young females: increasing incidence, role of human papilloma virus, and lack of survival improvement. *Semin Oncol.* 36(5):451-9, 2009
- Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kruger Kjaer S. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int. J. Cancer* 129, 733–741, 2011.
- Wymenga ANM. 2001. Treatment of cancer in old age, shortcomings and challenges. *The Netherlands Journal of Medicine* 59:259–266, 2001.

Correspondence:

Matthias Lorez
 Foundation National Institute for Cancer
 Epidemiology and Registration (NICER)
 c/o University Zürich, Seilergraben 49
 CH-8001 Zürich
 matthias.lorez@nicer.org

Herausforderungen und Chancen in der radioonkologischen Behandlung von Patienten im Alter

Matthias Guckenberger, Oliver Riesterer, Gudrun Theile, Nicolaus Andratschke
 Universitätsspital Zürich

Das Phänomen einer alternden Bevölkerung wird in allen entwickelten Staaten beobachtet: in der Schweiz verlängerte sich zwischen 1993 und 2013 die durchschnittliche Lebenserwartung bei Frauen um 3,3 Jahre auf 84,8 Jahre und bei Männern sogar um 5,6 Jahren auf 80,5 Jahre. Da bei sehr vielen Tumorentitäten die Erkrankungsinzidenz mit dem Alter ansteigt, müssen wir in Zukunft mit zwei parallelen Entwicklungen rechnen: wir werden eine höhere absolute Zahl an Krebserkrankungen sehen und gleichzeitig wird die Diagnose zunehmend bei Patienten in fortgeschrittenem Alter gestellt werden. In den USA wird damit gerechnet, dass die Anzahl der Krebserkrankungen zwischen 2010 und 2030 um 45% zunehmen wird und dieser Anstieg wird fast ausschließlich in der Altersgruppe >65 Jahren zu beobachten sein [1].

Obwohl wir alle Evidenz-basierte Medizin betreiben wollen, so sind wir in unserer täglichen Praxis tatsächlich oft alleingelassen: für 47% aller Patienten müssen wir eine Behandlungsentscheidung treffen, ohne dass Level I Evidenz basierend auf randomisierten Studien vorhanden (36%) oder im speziellen Patienten anwendbar (11%) ist [2]. Hier ist das Alter unserer Patienten ein wesentlicher Grund, warum passende Studien fehlen oder nicht anwendbar sind. In Tabelle 1 sind die Charakteristika von aktuellen rando-

misierten radioonkologischen Studien zusammengefasst: in 3 / 6 Studien waren Patienten mit einem Alter >75 Jahre ausgeschlossen und das mediane Alter der Studienpatienten lag mit Ausnahme des Prostatakarzinoms >5 Jahre unter dem medianen Erkrankungsalter.

Eine direkte Übertragbarkeit solcher Studienergebnisse auf ein älteres Patientenkollektiv ist aus vielerlei Gründen nicht möglich [9, 10]. Für zahlreiche Tumorentitäten konnte gezeigt werden, dass das Alter der Patienten und die begleitende Komorbidität einen Einfluss haben auf: 1) die Überlebensprognose sowie den natürlichen Krankheitsverlauf; 2) die Verträglichkeit von Radiotherapie oder multimodaler Behandlung bezüglich Lebensqualität, Morbidität und Mortalität; 3) die Wirksamkeit von Radiotherapie und multimodaler Therapie bezogen auf Überleben und Rezidivfreiheit; 4) die Indikationsstellung von uns Onkologen und Radio-Onkologen [11-13].

Assessment des älteren Patienten

Ab wann gilt ein Patient als alt und wird das «Alter» alleine durch das Geburtsdatum definiert? Geriater wählen im Allgemeinen die Altersgrenze von 70 Jahren, weil

Charakteristika randomisierter radioonkologischer Studien				Medianes Erkrankungsalter bei Erstdiagnose (SEER)
Tumorentität	Medianes Alter	Maximales Alter	Fragestellung	
Mamma Karzinom [3]	54 Jahre	75 Jahre	Bestrahlung der regionären Lymphabflusswege	61 Jahre
Mamma Karzinom [4]	54 Jahre	84 Jahre	Bestrahlung der regionären Lymphabflusswege	61 Jahre
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [5]	64 Jahre	83 Jahre	Intensivierung der Bestrahlungsdosis; Zusätzliche Gabe von Cetuximab zur Radiochemotherapie	70 Jahre
Prostata Karzinom [6]	72 Jahre	85 Jahre	Dauer einer antihormonellen Therapie zusätzlich zur Radiotherapie	66 Jahre
Prostata Karzinom [7]	71 Jahre	75 Jahre	Hypofraktionierung der definitiven Radiotherapie	66 Jahre
Rektum Karzinom [8]	62 Jahre	68 Jahre	Adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie	68 Jahre

davon ausgegangen wird, dass dann eine vermehrte Vulnerabilität in Hinblick auf den Erhalt des Gesundheitszustandes besteht. Komorbiditäten werden zwar häufig zur besseren Beurteilung des älteren Patienten herangezogen. Eine aktuelle prospektive Studie an ≥ 80 jährigen Patienten (auch mit onkologische Erkrankungen) hat allerdings gezeigt, dass der häufig verwendete Charlson Comorbidity Index nur schwache Vorhersagekraft in Bezug auf Versterben und Tod und gar keine auf die Funktionalität eines alten Menschen haben [14].

Anders als ein Komorbiditätsindex berücksichtigt ein comprehensives geriatrisches Assessment (CGA) daher auch funktionelle, psychische und soziale Aspekte. Diese Assessments sind allerdings meist sehr zeitaufwändig und deren Akzeptanz und Praktikabilität sind in der klinischen Routine daher nur gering. Aktuelle Strategien versuchen sowohl zeiteffiziente geriatrische Assessments zu konstruieren als auch «Screening-Tools» für die Durchführung geriatrischer Assessments zu entwickeln [15].

Zum jetzigen Zeitpunkt kann daher kein allgemeingültiges Vorgehen empfohlen werden. Auf jeden Fall müssen der Performance Status sowie die Komorbiditäten exakt erfasst werden und bei Zweifel über die Verträglichkeit einer Therapie sollte ein geriatrisches Assessment erfolgen, durch die behandelnden (Radio-) Onkologen oder interdisziplinär durch die Kollegen der Geriatrie.

Radioonkologische Primärtherapie beim älteren Patienten

Im Folgenden wird für die vier häufigsten Tumorerkrankungen exemplarisch aufgezeigt, wie das Alter in aktuelle klinische Entscheidungen miteinflusst.

Beim Mammakarzinom senkt die Radiotherapie der Restbrust inklusive lokaler Tumorbettaufsättigung (Boost) die Lokalrezidivrate unabhängig vom Alter deutlich, wobei mit zunehmendem Alter und günstigen Tumorparametern der Einfluss der lokalen Kontrolle auf das Überleben in den Hintergrund tritt [16]. So sollte der Nutzen einer Bestrahlung bei älteren Patientinnen ohne tumorspezifische Risikofaktoren und gleichzeitig relevanten Begleiterkrankungen individuell geprüft werden [16]. Generell sollte die Bestrahlung hypofraktionierte in nur noch 15 statt in 25 Behandlungssitzungen erfolgen. Da das lokale Rezidivrisiko mit dem Alter stark abnimmt, kann bei älteren Patientinnen ohne Risikofaktoren ausserdem auf die Tumorbettaufsättigung verzichtet werden [17]. Ein anderer Ansatz könnte bei dieser Risikogruppe eine Teilbrustbestrahlung sein, Langzeitergebnisse stehen zu dieser Frage aber noch aus [18].

Ältere Patienten mit moderater bis schwerer Komorbidität sterben nur sehr selten am Prostatakarzinom, wenn dieses ohne Risikofaktoren (hoher PSA Wert, hoher Gleason Score, Kapselüberschreitendes Wachstum) detektiert wird [19]: In diesem Fall ist eine «active surveillance» Strategie sinnvoll. Auf der anderen Seite profitieren ältere Patienten mit milder Komorbidität und einem intermediären oder Hochrisiko-Tumorstadium von einer Radiotherapie in Kombination mit Kurzzeit-Hormontherapie (HT). Bei schwerer Komorbidität verschwindet der Benefit durch die HT in der intermediären und Hochrisikogruppe [20].

Bei älteren Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchuskarzinom hat die RT einen hohen Stellenwert, da diese Patienten oft nicht operabel sind. Eine simultane Strahlentherapie und Chemotherapie verbessert zwar das Gesamtüberleben, ist aber mit erheblich gesteigerter akuter Toxizität assoziiert. Bei ausgesuchten Patienten kann die RT dennoch mit einer niedrig dosierten konkomittierenden Chemotherapie kombiniert werden [21]: in einer japanischen Studie konnte die Lebenserwartung durch die kombinierte Behandlung deutlich verbessert werden ohne erhöhte therapiebedingte Mortalität.

Beim Rektumkarzinom verbessert die präoperative Radiotherapie die lokoregionäre Rezidivrate unabhängig von Tumorstadium und insbesondere Alter. Bei älteren Patienten in sehr gutem Performance-Status sollte also ohne triftigen Grund nicht auf eine multimodale Therapie verzichtet werden [22]. Kommen jedoch relevante Komorbiditäten hinzu, sollte ein differenziertes Vorgehen gewählt werden, das bei klinisch kompletter Remission nach Radio(chemo-)therapie im MRT und der Rektoskopie durchaus einen Verzicht auf eine Rektumresektion erlaubt [9]. In der Klinik wird bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die kombinierte Radiochemotherapie (45-50 Gy in 1.8 Gy Fraktionen kombiniert mit Capecitabine p.o.) oder alternativ das Kurzschema bestehend aus 5 Sitzungen à 5 Gy verwendet. Bei gleichem onkologischen Ergebnis und vergleichbarer Lebensqualität sollte bei älteren Patienten das Kurzschema bevorzugt werden [23].

Stellenwert der Präzisions-Strahlentherapie beim älteren Patienten

Technische und methodische Weiterentwicklungen der Radio-Onkologie erlauben es heute, die Strahlendosis auf den Tumor zu fokussieren und dabei das umgebende Normalgewebe zu schonen. Die stereotaktische Strahlentherapie im Körperstammbereich (SBRT) bündelt diesen technischen Fortschritt und ermöglicht eine hochpräzise

tumorizide Bestrahlung innerhalb weniger Behandlungssitzungen. Eine solche Therapie bietet sich aufgrund des günstigen Toxizitätsprofils, der fehlenden Invasivität und der ambulanten, kurzen Therapie gerade für ältere Patienten an.

Beim NSCLC im Stadium I hat die SBRT bereits heute einen festen Stellenwert in den internationalen Guidelines (ESMO, NCCN), wenn eine chirurgische Lappenresektion aufgrund Alter und Komorbiditäten nicht sicher möglich ist (Abbildung 1). Die SBRT kann selbst bei Patienten im Alter von >80 Jahren sicher und effektiv angewendet werden: in >300 Patienten mit medianem Alter von 79-85 Jahren ist keine einzige SBRT-induzierte Grad V Toxizität aufgetreten und Grad III-IV Toxizitäten waren bei <3% der Patienten die Folge [24-26]. Sehr gute Verträglichkeit verbunden mit hoher lokaler Tumorkontrolle haben dazu geführt, dass die Prognose von diesen Patienten trotz hohen Alters oder Komorbiditäten durch die SBRT signifikant verbessert werden konnte [27, 28]. In einer kürzlich hochrangig publizierten Analyse von 2 Phase-III-Studien konnte die SBRT sogar in der operablen Situation als mögliche Alternative zur Operation etabliert werden [29]. Wesentlich ist auch, dass diese exzellenten Ergebnisse der SBRT außerhalb von prospektiven Studien im deutschsprachigen Raum bei 582 Patienten bestätigt werden konnten [30].

Auch wenn solche hohe Evidenz bisher nur für das NSCLC im Frühstadium vorliegt, können diese Erfahrungen durchaus extrapoliert werden, wenn aufgrund der onkologischen Bewertung grundsätzlich eine Lokaltherapie indiziert ist. Im Kontext der sogenannten Oligometastasierung stellt die SBRT eine schonende, nicht-invasive und lokal hocheffektive Therapie dar, die erfolgreich bei Lungen-, Leber-, Nebennieren- und Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird [31, 32]. Weitere Indikationen wie die primäre stereotaktische Bestrahlung des Prostatakarzinoms, von primären Lebertumoren und von kleinen Nierenzellkarzinomen bei Inoperabilität werden aktuell evaluiert.

Zusammenfassend ist der ältere, geriatrische Patient vermutlich ebenso kein «alter Erwachsener» wie auch der pädiatrische Patient kein «kleiner Erwachsener» ist. Trotz bekannter und dramatischer demographischer Entwicklung wissen wir oft noch zu wenig, ob und wie wir die Therapie in dieser Situation adaptieren und individualisieren sollen. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und enge Einbeziehung des Patienten und seiner Familie in die Entscheidungsprozesse sind folglich unbedingt notwendig. Neue technische Weiterentwicklungen der Radio-Onkologie stellen aber gerade für die Patientengruppe in höherem Alter und mit relevanten Komorbiditäten eine gut verträgliche, nicht-invasive und ambulante Therapieoption dar.

Stereotaktische Bestrahlung

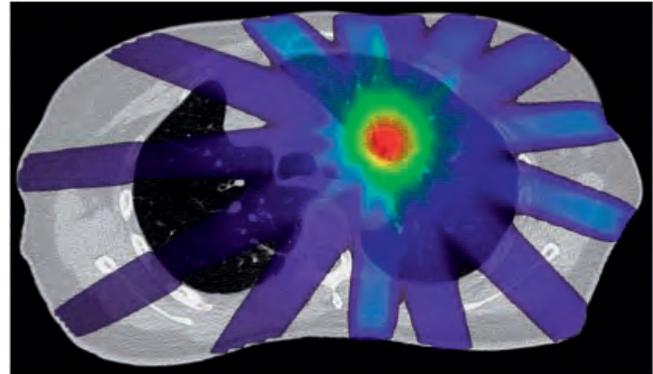


Abbildung 1: Körperstereotaktische Bestrahlung eines 75 Jahre alten Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im frühen Stadium, der aufgrund von Komorbiditäten inoperable war. Die Strahlentherapie erfolgte ambulant in Form von 3 hochfokussierten Sitzungen.

Referenzen

1. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA: Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009, 27(17):2758-2765.
2. Apisarnthanarax S, Swisher-McClure S, Chiu WK, Kimple RJ, Harris SL, Morris DE, Tepper JE: Applicability of randomized trials in radiation oncology to standard clinical practice. *Cancer* 2013, 119(16):3092-3099.
3. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M *et al*: Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015, 373(4):317-327.
4. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A *et al*: Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015, 373(4):307-316.
5. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A *et al*: Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015, 16(2):187-199.
6. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, Macias V, Pedro Olive A, Casas F, Boladeras A *et al*: High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015, 16(3):320-327.
7. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, Dirkx M, Alemany WG, Heijmen B *et al*: Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015, 16(3):274-283.
8. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB *et al*: Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)ra-

- diotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015, 16(2):200-207.
9. Smith GL, Smith BD: Radiation Treatment in Older Patients: A Framework for Clinical Decision Making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014, 32(24):2669-2678.
 10. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, Betz M, Gore E, Hoffe S, Kirova Y, Koper P, Lagrange JL, Markouizou A *et al*: Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol* 2014, 25(11):2134-2146.
 11. Elomrani F, Zine M, Afif M, L'Annaz S, Ouziane I, Mrabti H, Errihani H: Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015, 7:165-171.
 12. Blanco R, Maestu I, de la Torre MG, Cassinello A, Nunez I: A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015, 26(3):451-463.
 13. Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, Dickinson L, Efstathiou E, Emberton M, Fitzpatrick JM *et al*: Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *The lancet oncology* 2014, 15(9):e404-414.
 14. Boeckxstaens P, Vaes B, Van Pottelbergh G, De Sutter A, Legrand D, Adriaensen W, Mathei C, Dalleur O, Degryse J: Multimorbidity measures were poor predictors of adverse events in patients aged ≥ 80 years: a prospective cohort study. *J Clin Epidemiol* 2015, 68(2):220-227.
 15. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C *et al*: Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015, 26(2):288-300.
 16. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM: Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2015, 16(3):266-273.
 17. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Boogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W *et al*: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001, 345(19):1378-1387.
 18. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C *et al*: Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014, 383(9917):603-613.
 19. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L, Labo J, Palvolgyi R, Dash A, Greenfield S, Litwin MS: Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity. *Cancer* 2011, 117(10):2058-2066.
 20. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Lofredo M, McMahon E, Kantoff PW, D'Amico AV: Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 77(4):1046-1052.
 21. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, Sawa T, Ishikura S, Shibata T, Fukuda H *et al*: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012, 13(7):671-678.
 22. Bhanu A, Kiran RP, Audisio R, Tekkis P: Survival outcome of operated and non-operated elderly patients with rectal cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2014, 40(11):1510-1516.
 23. Guckenberger M, Saur G, Wehner D, Sweeney RA, Thalheimer A, Germer C-T, Flentje M: Comparison of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft (et al)* 2012, 188(7):551-557.
 24. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, Slotman BJ, Senan S: Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged $>$ or $= 75$ years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer* 2010, 116(2):406-414.
 25. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kaneko T, Morita S, Handa H, Aoki Y, Oku Y, Kunieda E: Stereotactic ablative body radiation therapy for octogenarians with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, 86(2):257-263.
 26. Sandhu AP, Lau SK, Rahn D, Nath SK, Kim D, Song WY, Gulaya S, Fuster MM, Bazhenova L, Mundt AJ: Stereotactic Body Radiation Therapy in Octogenarians With Stage I Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2013.
 27. Louie AV, Rodrigues G, Hannouf M, Lagerwaard F, Palma D, Zaric GS, Haasbeek C, Senan S: Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: outcomes of a Markov model analysis. *Radiother Oncol* 2011, 99(2):161-165.
 28. Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S: Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012, 23(10):2743-2747.
 29. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, Groen HJ, McRae SE, Widder J, Feng L *et al*: Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015, 16(6):630-637.
 30. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, Nestle U, Nevinny-Strickel M, Semrau S *et al*: Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 2013, 8(8):1050-1058.
 31. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P: Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 83(3):878-886.
 32. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA: Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013, 107(3):409-413.

Korrespondenz:

Prof. Matthias Guckenberger
Radio-Onkologie
Universitätsspital Zürich (USZ)
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
matthias.muckenberger@usz.ch

Les cigarettes électroniques au centre du débat public en Suisse

Sergio Ferrari, Fribourg

Alternative à la nicotine? Mode juvénile? Effets préventifs?... Les cigarettes électroniques (e-cigarettes) devraient être considérées comme des produits du tabac, interdits dans les lieux publics, dont la vente est réglementée et dont il faut informer les jeunes que leur usage n'est pas aussi inoffensif qu'on aime à le présenter.

Telles sont quelques-unes des recommandations d'une récente étude qualitative sur l'usage des cigarettes électroniques par les jeunes, présentée au début 2015. Les chercheurs Christina Akre et Joan-Carles Suris, de l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive (IUMSP) à Lausanne, ont mené cette enquête auprès d'un groupe de 42 jeunes, de 16 à 24 ans.

Cinq mois auparavant, en août 2014, une étude de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait sonné l'alarme. L'OMS souligne que, depuis 2005, l'industrie de la cigarette électronique est passée à un chiffre d'affaires mondial estimé à 3 milliards de dollars US, pour 466 marques. Selon cette institution internationale, «l'industrie du tabac est de plus en plus présente sur ce marché».

Une porte vers le tabagisme pour les jeunes

Les conclusions du rapport, présenté en février 2015 par Akre et Suris, ont suscité un débat public en Suisse sur cette nouvelle manière de fumer.

Pour ces deux experts, il n'y a aucun doute: «Les cigarettes électroniques devraient être considérées comme des produits du tabac. Ceci impliquerait de les bannir des lieux publics, car elles tomberaient sous le coup de la loi fédérale sur la protection contre le tabagisme passif. La conséquence de cette mesure serait que les cigarettes électroniques ne soient plus utilisées n'importe où».

Selon le rapport, il faudrait transmettre aux jeunes un message clair: contrairement à ce qu'ils pensent, ces cigarettes électroniques ne sont pas inoffensives. Même



si aucune preuve de nocivité n'existe en ce qui concerne les produits utilisés, le lien et la possibilité de tremplin vers la cigarette traditionnelle représentent un danger. L'effet des cigarettes électroniques comme porte d'entrée au tabagisme doit être assumé: des mesures de prévention urgentes doivent être mises en place auprès des jeunes non fumeurs qui s'initient aux cigarettes électroniques.

Par conséquent, il faudrait réglementer la vente et empêcher les très jeunes adolescent-e-s d'en acheter et d'en consommer. «L'incertitude quant aux effets à moyen et à long terme des cigarettes électroniques, ainsi que du vapotage passif, sur les consommateurs, devrait être mis en avant», souligne l'étude.

La recherche relève que le manque d'évidence sur l'efficacité des cigarettes électroniques comme moyen de sevrage au tabagisme devrait également être mentionné. La publicité pour les cigarettes électroniques (en particulier sur les arômes) devrait être interdite à l'échelle nationale, tout comme la publicité pour les produits du tabac et visant les jeunes est interdite à la télévision et à la radio. L'emballage des cigarettes électroniques devrait s'inspirer du modèle de mise en garde des consommateurs de cigarettes traditionnelles.

«Fantastique promesse du point de vue de la santé»

De manière générale, la cigarette électronique est considérée comme moins nuisible que la cigarette conventionnelle. Son utilisation a progressé de manière significative ces dernières années. Notamment, indique l'étude, grâce à une politique marketing très agressive.

Dans 27 pays de l'Union européenne, on considère que 29 millions de personnes âgées de 15 ans ou plus l'ont essayée. Une étude sur la présentation des marques de cigarettes électroniques indique qu'au début 2014 il existait 466 marques et plus de 7700 saveurs, vendues par Internet, soit une augmentation régulière de 10,5 marques et 242 saveurs par mois, durant une période de 17 mois.

L'un des sites web qui diffusent ces produits sur le marché suisse (www.freevap.ch/fr) fonde les «vertus» des cigarettes électroniques sur l'appui de personnalités du monde scientifique. «Selon le professeur en santé publique, Jean-François Etter (Genève), le succès de la cigarette électronique n'est pas lié à une stratégie de marketing, mais bien aux mérites du produit», souligne le site freevap.

En moins de 10 ans, le marché de la cigarette électronique s'est envolé et affiche une croissance exponentielle, au point d'inquiéter les fabricants de tabac, ajoute ce même site. « Les fumeurs suisses s'intéressent à l'e-cigarette, car elle est porteuse d'une fantastique promesse du point de vue de la santé. D'après les experts, il se vendra bien plus de vapoteuses que de cigarettes à tabac d'ici 10 ans », toujours selon le même site.

La vision officielle suisse

«Il est pour l'heure impossible de savoir dans quelle mesure, ce produit est susceptible, à terme, d'inciter au tabagisme, en particulier chez les jeunes», souligne l'information officielle la plus récente de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), du 21 mai 2014. Cette affirmation semble contredire les conclusions de l'étude récemment présentée par les chercheurs lausannois.

Les indications de l'OFSP suisse restent descriptives et souffrent d'une certaine pusillanimité dans leur analyse. Elles expliquent qu'actuellement les e-cigarettes entrent dans le champ d'application de la loi sur les denrées alimentaires, où elles sont qualifiées d'«objets usuels».

Les e-cigarettes dépourvues de nicotine peuvent être vendues librement en Suisse. Le commerce de celles qui contiennent de la nicotine est en revanche interdit dans notre pays. Leur importation pour usage personnel est autorisée jusqu'à concurrence de 150 ml.

De plus, ces produits ne tombent pas sous le coup de la loi fédérale sur la protection contre le tabagisme passif. Les cantons peuvent cependant édicter une interdiction les concernant. En l'absence de dispositions légales, les propriétaires de lieux ouverts au public (par exemple les restaurants) ont le droit d'adopter une réglementation interne à leur établissement.

«En l'état actuel des connaissances, les cigarettes électroniques sont nettement moins nocives que celles qui contiennent du tabac», souligne l'OFSP, qui recommande toutefois la prudence dans leur consommation. «En effet, la composition des produits inhalés manque souvent de précision et leurs répercussions à long terme sur la santé sont très mal connues. De plus, la vapeur émise par certaines d'entre elles renferme des substances cancérigènes (aldéhydes)». L'OFSP reconnaît que «la consommation régulière de cigarettes électroniques contenant de la nicotine peut, tout comme celle des cigarettes traditionnelles, induire une dépendance (...) et que des erreurs de manipulation au moment de recharger la cartouche, ou une inhalation incorrecte du liquide contenant de la nicotine, recèlent en outre un risque d'intoxication qui, dans le pire des cas, peut conduire au décès».

Elle souligne que «les avis des experts divergent sur la manière d'évaluer les chances et les risques de la cigarette électronique en matière de prévention. En renonçant totalement au tabac au profit de la cigarette électronique, les fumeurs peuvent certes réduire les risques pour leur santé, sans pour autant résoudre le problème de dépendance à la nicotine. Pour ceux qui choisiraient une consommation mixte (tabac et e-cigarettes), les risques sanitaires ne diminueraient que faiblement».

Correspondance:

Sergio Ferrari, Journaliste RP
Rue St-Pierre 10, CH-1700 Fribourg
s.ferrari@e-changer.ch, www.e-changer.ch

Points communs avec l'OMS

Les conclusions de la recherche de l' IUMSP vont dans le même sens que celles du Rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'août 2014 sur l'e-cigarette.

Ce rapport de la plus importante institution mondiale dans le domaine, souligne que les cigarettes électroniques et les dispositifs apparentés, souvent commercialisés par les fabricants comme des aides au sevrage tabagique ou comme des substituts du tabac moins nocifs pour la santé, doivent être réglementés au niveau mondial dans l'intérêt de la santé publique.

Le rapport précise que si les cigarettes électroniques se situent «sur une frontière mouvante entre promesse et menace pour la lutte antitabac», leur réglementation n'en est pas moins indispensable pour:

- empêcher la promotion des cigarettes électroniques auprès des non fumeurs et des jeunes;
- réduire au maximum les risques potentiels que présentent les cigarettes électroniques pour les utilisateurs et les non utilisateurs;
- interdire les allégations sanitaires infondées au sujet des cigarettes électroniques;
- veiller à ce que les mesures de lutte antitabac existantes ne soient pas influencées par les intérêts commerciaux et autres de l'industrie du tabac.

Le rapport explique que, même si des recherches supplémentaires s'imposent sur de nombreux aspects de l'utilisation des cigarettes électroniques, il faut dès maintenant réglementer ces produits pour des considérations de santé publique, et plus particulièrement:

- La publicité: un organisme public compétent doit réglementer la publicité en faveur des cigarettes électroniques, la promotion et le parrainage, afin qu'ils ne visent pas les jeunes et les non fumeurs ou les personnes qui ne consomment pas de nicotine actuellement.
- L'utilisation dans les espaces fermés: des mesures juridiques devraient être prises pour mettre un terme à l'utilisation des cigarettes électroniques dans les espaces fermés, aussi bien dans les lieux publics que sur les lieux de travail. D'après les données dont on dispose, l'aérosol exhalé par le vapoteur augmente la concentration de fond de certaines substances toxiques, de nicotine et de particules dans l'air.

Le rapport conclut notamment que les données sont actuellement insuffisantes pour pouvoir dire si les cigarettes électroniques aident ou non les fumeurs à arrêter de fumer. Par conséquent, l'OMS recommande pour le moment d'inciter tout d'abord les fumeurs à renoncer au tabac et à se libérer de la dépendance nicotinique en ayant recours à une panoplie de traitements déjà approuvés.

Il précise en outre que, d'après les données existantes, l'aérosol produit par les cigarettes électroniques n'est pas simplement de la «vapeur d'eau», comme le prétendent souvent les stratégies de marketing de ces produits. Même si elles sont probablement moins toxiques que les cigarettes classiques, les cigarettes électroniques présentent un danger pour les adolescents et pour les fœtus dont la mère utilise ces produits.

Il indique par ailleurs que les cigarettes électroniques accroissent l'exposition des non fumeurs et des tiers à la nicotine et à plusieurs substances toxiques.

Sergio Ferrari

Management of CNS metastases: Why, when and how to treat

Stelmes Jean Jacques¹, Pereira Mestre Ricardo², Kouros Michail², Sanna Piero³, Dalolio Martina⁴, Pesce Gianfranco¹

¹ Radiotherapy, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

² Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

³ Palliative Care, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

⁴ Neurosurgery, NSI EOC Lugano

Introduction

Metastases to the brain represent the most frequent malignancies affecting the Central Nervous System (CNS) and are detectable in 20%-40% of all patients with solid tumours.

About 5000 patients in Switzerland are yearly interested by this major clinical problem, a well-known challenge by specialists seriously affecting survival and quality of life of patients.

Theoretically every malignancy can generate metastasis to the brain. The most frequent primaries responsible for brain metastases are lung (36-64%), breast (15-25%), melanomas (5-20%), kidney (19%) and gastrointestinal cancers (7%)⁽¹⁾. The prognosis may evolve very differently among patients, ranking from 1-2 months without any oncological treatment up to 12-18 months in some selected situations. Young patients in good clinical conditions (Karnofsky \geq 70) with a satisfying control of the underlying systemic disease have statistically the best chance to survive over a longer period of time. Unfortunately most patients will rapidly develop complex and disabling symptoms with both neurological and somatic accents that will oblige them to some levels of clinical impairment and to frequent medical consultations and even hospital admissions.

Neurosurgery, whole-brain radiotherapy (WBRT), stereotactic radiosurgery (SRS) and chemotherapy, used as single modality or combined treatment, still represent the standard approach in these first years of the third millennium. In the following review we will summarize the current available evidence in a daily practice-oriented manner.

Pathophysiology

Since the central nervous system lacks of a lymphatic system, the only possibility for cancer cells to reach the

brain is via the blood stream to pass the Blood Brain Barrier (BBB). The mechanism of interaction of tumour cells with the BBB is largely uncharacterized and subject of preclinical research⁽²⁾.

Anatomically, we can distinguish between cranial, parenchymal, dural, leptomeningeal and hypophysarian metastases. The number of brain metastases depends on the primitive histologic type. Gastrointestinal, mammary and renal cancers mostly have their presentation as single brain metastases while melanoma and lung primaries determine multiple lesions. Localisation is roughly proportional to the blood flow and the volume of each brain region. Eighty percent of brain metastases are upside the tentorium but localisation depends also on the primary as 50% of abdominal tumors are localised in the posterior fossa⁽³⁾.

Diagnosis and imaging

Imaging plays an important role in the diagnosis and follow up of brain metastases. The characteristics in MRI are not very specific: clear borders, hypointense in T1, hyperintense in T2 and contrast enhancing because of a high level of vascularisation⁽⁴⁾. Melanoma metastases are frequently hyperintense in T1 and hypointense T2 due to the paramagnetic effect of melanin. Bleeding alterations are principally found in melanoma, choriocarcinoma, kidney, thyroid and retinoblastoma and are visible in form of a spontaneous hyperintensity in T1 if bleeding is recent. In diffusion MRI, the majority of necrotic lesions have an increase of the Apparent Diffusion Coefficient (ADC)⁽⁵⁾. In follow up after Radiotherapy, a decrease of the ADC is in favour of a recurrence rather than radionecrosis. In perfusion MRI, rCBV (Relative Cerebral Blood Volume), which represent neoangiogenesis, is mostly increased in metastases⁽⁶⁾.

PET/CT and in particular the use of C11 methionine or fluorethyl-L-tyrosine (FET) tracer, is used, not so much for initial diagnosis but to differentiate between radionecrosis and recurrence in the follow up phase after radiotherapy⁽⁷⁾.

Management

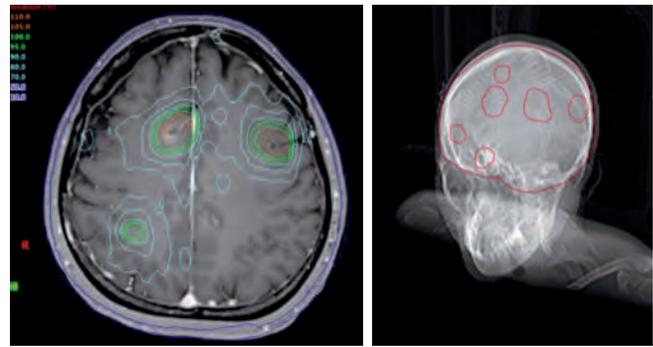
Management of brain metastases is a complex and until today hot topic in cancer care. We tried to give a short overview in this multidisciplinary field about the different treatment strategies including radiotherapy, surgery, systemic therapy and palliative care as the 4 major treatment options.

Prognostic factors

The treatment choice is directly linked to characteristics of the metastases (number, size, mass effect) but also to patient status (symptomatic, general conditions, comorbidities) and primary cancer (controlled or not). Different prognostic scores actually included these factors to help in decision-making. The Recursive Partitioning Analysis (RPA) is the most common, which is based on Karnofsky index, age inferior to 65 years and absence of extracerebral metastasis⁽⁸⁾. Another is the Graded Prognostic Assessment score (DS-GPA) established by Sperduto et al., which is also taken into account the histology of the primary tumor⁽⁹⁾.

A. Radiotherapy

Whole brain radiotherapy was long-time considered the mainstay of treatment for patients with brain metastases. Unfortunately the results in terms of survival were poor with median survival of 3-6 months, at the price of substantial toxicity. Several studies during the last 20 years revealed the important advantage of the combination with surgery and systemic treatments. Moreover the advent of new sophisticated irradiation techniques, one for all stereotactic radiosurgery, paved the way to more intensive treatments with improved local control and reduced toxicity. Radiotherapy, based on standard or more modern high precision techniques, plays a major role in the specific treatment of brain metastases for at least two main reasons: the high efficiency in local control and the relative inefficiency of systemic therapies due to the presence of the blood-brain-barrier. Moreover advantageous are the relatively good tolerance and short treatment duration with minimal treatment interactions. The aim of radiotherapy is mainly to prevent disease progression in the brain, as a consequence, to avoid deterioration of the neurological status to finally preserve functional independence and quality of life (symptom management). Moreover recently, thanks to the proper combination with surgery and with new more efficient systemic chemotherapy and targeted therapies, local control gets more and more important without getting up the first point. Stereotactic



Example of a treatment plan: Young patient, RPA I, with metastases from endometrial cancer treated with SBRT as a additional SIB to the 6 brain metastases in combination with WBRT with hippocampal-sparing.

Radiotherapy (SRT) is a high precision technique, which can deliver high doses per fraction with a steep dose gradient, to limit as possible the irradiation of health tissue. Stereotactic Radiotherapy can be delivered in one session only (Radiosurgery) or in multiple fractions, which defined the hypofractionated SRT in contrast to the whole brain radiotherapy, delivering the dose to the entire brain. Another possibility is the combination of the 2 modalities in form of a Simultaneous Integrated Boost (SIB) given simultaneously during the WBRT to metastases.

a. Newly diagnosed brain metastases

Today, standard treatment of brain metastases is in general primary surgery in case of a single symptomatic metastasis with mass effect and radiotherapy in case of inoperable single metastasis without mass-effect or multiple metastases. Whole Brain Radiotherapy today cannot be anymore considered as a standard treatment and it is reserved in general for patients with more than 3 metastases and live expectancy less than 9 month.

Randomized trials comparing first the addition of stereotactic radiosurgery as a «boost» to the long time standard of Whole Brain Radiotherapy (WBRT) showed that there is no difference in overall survival except in the subgroup of patients with a single brain metastasis and a RPA score class 1 of 1.6 months with combined therapy^(10,11). The question afterwards was if exclusive «SRT» (without WBRT) would be as efficient as WBRT + SRT. This had been studied in two randomised trials^(12,13). The EORTC 22952-26001 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) trial studied the addition of WBRT to SRT or radical resection in patients with one to three brain metastases with stable systemic disease or asymptomatic primary tumor and WHO performance status of 0-2. Primary outcome was

survival rate, which was similar in the WBRT and observational arm (median, 10.9 vs. 10.7 months). Secondary outcomes were neurologic death that occurred more frequently in the observational arm (44% vs 28% with WBRT) and 2-year relapse rate, which also increased, in the observational arm⁽¹²⁾. Another study from Ayoama et al, which compared WBRT in addition to SRT, in patients with one to four metastases, didn't neither show a significant difference between the treatment groups in terms of median survival (8 months in the SRS vs 7.5 months in the WBRT-SRT group. The distant brain failure was 63.7% in the SRT alone group vs 41.5% in the WBRT-SRT group. Also local control was reduced in the SRT group (72% vs. 88)⁽¹³⁾. Recently a meta-analysis of these randomised trials has found a survival advantage in patients ≤ 50 years with 1-4 brain metastases, treated with SRS alone as initial therapy and that in addition, the initial omission of WBRT did not adversely impact distant brain failure rates⁽¹⁴⁾.

b. Neurocognitive side effects due to whole brain irradiation in addition to radiosurgery

Neurocognitive side effects after whole brain irradiation remains uncertain. We know after the study of Ayoama et al, which compared neurocognition by use of the Mini Mental State Examination, that neurocognition was amplified by the addition of WBRT in the first 18-month but that after, this trend was reversed. The median duration until deterioration was 16.5 months in the WBRT + SRS group and 7.6 months in the SRS alone group. However WBRT has deleterious effects on the neurocognitive function of long-term survivors⁽¹⁵⁾. The EORTC study investigated the duration of functional independence after surgery or radiosurgery with and without WBRT and found no improve by adding WBRT. They also investigated quality of life and cognitive function and found that in the first year, patients who received WBRT reported worse quality of life scores than in the group receiving SRS or surgery with an increase of fatigue at 2 month⁽¹⁶⁾. Another randomized study evaluated neurocognition as primary endpoint in 58 patients after SRS or SRS + WBRT in patients with 1 to 3 metastases and showed significant decrease in memory function and learning at 4 months in the SRS + WBRT group⁽¹⁷⁾.

c. Radiosurgery to the resection cavity

Radiosurgery after the neurosurgical resection to the cavity is today a standard of care as several retrospective and prospective studies evidenced an enhanced local control with one-year control rate of 90-94%, which is equally to adjuvant WBRT⁽¹⁸⁾. The reason for adjuvant radiosurgery in confront to WBRT is to minimize acute toxicity and to

reduce treatment time in order prevent a retard in initiating with systemic therapy. But considering an increased rate of distant brain failure respective to WBRT, these patients should be followed by MRI every 3 month.

d. In case of recurrence

A standard treatment for recurrence is not defined yet but there are prognostic tools, which can help to select better treatment for different clinical situations. The decision is based principally on histology, extent of the systemic disease, localisation and number of brain metastasis. and of course the patient's performance status. In general, salvage SRS is preferred in patients with a single brain metastasis recurrence in patients with relatively good Performance Status (PS). On the contrary patients with multiple brain metastases and lower PS are mostly treated with salvage WBRT or BSC. Surgery in general is reserved to haemorrhagic metastases and symptomatic lesions.

B. Neurosurgery

Since 1990 surgical treatment of single brain metastasis is considered as a part of the standard of care. Three important randomized control trials were published on the difference between surgical treatment with radiotherapy and radiotherapy alone in patient with single brain metastasis⁽¹⁹⁻²¹⁾. Two of them demonstrated an advantage in survival and quality of life in the controlled surgery arm, while all of three found a correlation between poor survival and extension of systemic disease and a less frequent local recurrence in surgical group. Nowadays, surgical treatment of brain metastasis should be considered according to: tumour-specificity (type, extent and prognosis of the systemic cancer), brain lesion-specificity (number, size and location of brain lesions), patient-specificity (age and or Karnofsky Performance Status (KPS), neurological status and presence of medical comorbidities)⁽²²⁾. Radiosensitive tumour or with known efficient medical therapy, such as lymphoma and small-cell lung cancer, are mostly not considered for a surgical treatment. On the other hand, surgery is opted in the case of tumours with less or poor response to radiotherapy (sarcoma, renal carcinoma and melanoma)⁽²³⁾. Patient's prognosis has an important role in the surgeon decision. Surgical excision should be opted in patients with minimal or controlled extracranial disease⁽²⁴⁾. A poor prognosis is defined as a survival time less than six months and/or no controlled/extent systemic disease. For these patients surgery may be considered in case of emergency decompression to solve the intracranial hypertension. Surgery plays a role in case of single brain metastasis^(22,25), but also in multiple metastases if accessible by one single craniotomy approach⁽²²⁾. Biopsy is an option

too in case of multiple brain metastases for diagnosis in absence of a known primary source. Size of metastasis represents an important variable: while lesion of more than 3 cm can be treated only with surgery, smaller than 0,5 cm may pose technical difficulties and risks. However any lesion compromising neurologic function should be considered for surgery. Brain metastases located in non-eloquent areas are operable in most cases. Lesions in eloquent areas need to be resected with an accurate surgical planning, involving structural and functional MRI images and intraoperative image guidance as neurologic monitoring⁽²³⁾. On the other hand, radiotherapy or radiosurgery is the treatment of choice in deep located metastasis (such as of brainstem, corpus callosum, fornix and diencephalon); the exception might be represented big lesions with compression on brainstem. Karnofsky Performance Status higher than 70 is important in decision making, whereas age is not a criterion per se^(22,23). Moreover, patients with important medical comorbidities have a higher risk to undergo a surgical procedure, so a balance of benefits and risks should always guide the surgeon decision.

In conclusion, surgical treatment of brain metastasis is considered a palliative intervention. Its goal is to minimize the effects of brain metastasis preserving neurologic functions and to reduce the local recurrence with a complete resection⁽²²⁻²⁴⁾. In the guidelines of the American Association of Neurologic Surgeons and Congress of Neurologic Surgeons (2010-2011), level 1 recommendation is the surgical treatment considering the tumour-specific, patient-specific and brain lesion-specific variables, followed by radiotherapy⁽²²⁾. Surgical resection of recurrent brain metastasis still remains controversial⁽²³⁾.

C. Systemic therapy

Various factors determine responsiveness to systemic treatment in brain metastases, among them the most important are: the blood-brain barrier and the chemosensitivity of the tumor. The blood-brain barrier limits the passage of large molecules and hydrophilic drugs into normal brain, but several studies suggest that such drugs can reach brain metastases^(26,27) and that the blood-brain barrier is at least partially disrupted in metastases⁽²⁸⁾. The sensitivity of a tumor to a chemotherapy agent is probably at least as important as the ability of the drug to cross the blood-brain barrier. Unfortunately, many tumors that commonly metastasize to the brain, have limited chemosensitivity. Furthermore, the chemosensitivity of brain metastases may differ from that of the extracranial disease. In patients who have not previously been treated with chemotherapy, the response rate of brain metastases is often comparable to that seen with extracranial disease⁽²⁹⁾. Thus, in patients

with symptomatic systemic disease and small, asymptomatic brain metastases, initial chemotherapy may be an option (30). Following we summarized data about the systemic treatment of some of the most frequent tumours causing brain metastases.

Small Cell Lung Cancer (SCLC)

Both the primary tumor and systemic metastases in patients with SCLC are usually chemosensitive, at least initially. Most of the regimens are based on cisplatin/carboplatin and/or etoposide, but other agents studied included cyclophosphamide, vincristine, or doxorubicin. Patients had significant toxicity, while the survival appeared to be comparable to that of patients treated with only WBRT. Several trials with topotecan and teniposide, as well as the combination of carboplatin and irinotecan for relapsed SCLC, have shown descent ORRs (33-57% and 65% respectively)⁽³¹⁾.

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

NSCLC is less responsive to systemic chemotherapy than SCLC, although results combining platinum compounds and third generation agents are substantially better than with earlier regimens. Temozolomide has been extensively evaluated in patients with previously irradiated brain metastases, and response rates have ranged from 0 to 20 percent⁽³²⁻³⁷⁾. Despite the responsiveness to chemotherapy of unirradiated brain metastases, chemotherapy with temozolomide appears to be less effective than RT. Pemetrexed also appears to have activity against brain metastases in patients with non squamous NSCLC⁽³⁸⁾. EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) It has been demonstrated that epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors like erlotinib, gefitinib and afatinib have an antitumor activity in patients with brain metastases⁽³⁹⁻⁴⁵⁾. Responsiveness is seen primarily, although not exclusively, in patients whose tumors harbor an EGFR mutation. Based on clinical experience and the available observational data, we consider using EGFR TKIs in patients with EGFR mutated tumors, symptomatic systemic disease, and small, asymptomatic brain metastases and patients with progressive brain metastases from NSCLC after RT, particularly those with known EGFR mutations. In such cases, an EGFR tyrosine kinase inhibitor is a reasonable alternative to cytotoxic chemotherapy. ALK tyrosine kinase inhibitors (ALK-TKIs) Crizotinib is a multitargeted small molecule tyrosine kinase inhibitor that is highly active in patients with NSCLC associated with the anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene. Crizotinib appears to have modest activity against brain metastases in this population, although responses are not durable⁽⁴⁶⁾. Alectinib is a second generation ALK inhibitor that has activity in crizotinib-resistant disease, including brain metastases⁽⁴⁷⁾. A number of agents have

been used in combination with WBRT in an effort to improve control of brain metastases from NSCLC. There is not enough evidence to support the use of concurrent chemotherapy with WBRT, and some data suggest that outcomes may actually be worse with certain agents (eg, temozolomide, erlotinib). Thus, concurrent therapy is not indicated outside of the context of clinical trials. Patients with asymptomatic brain metastases and extensive systemic disease may be candidates for upfront chemotherapy and deferred WBRT. Chemotherapy with platinum-based regimens, etoposide, topotecan or pemetrexed or EGFR or ALK targeted agents as well as bevacizumab may be considered for patients with relapsed NSCLC brain metastases.

Breast Cancer

The brain is increasingly being reported as the first site of relapse in patients with breast cancer. This observation is probably a consequence of both tumor biology and treatment-related factors. Higher rates of brain metastases probably reflect the greater effectiveness of newer therapies, including therapies targeting HER2, that have resulted in an increased survival of these patients. With HER2+ patients living longer and the well-known neurotropism of HER2+ tumour cells, the resulting high incidence of brain metastases is not really surprising⁽⁴⁸⁾.

Melanoma

Since 2010, three drugs have demonstrated activity in brain metastases: the anti-CTLA4 antibody ipilimumab (phase II study of 72 patients) and the BRAF inhibitors dabrafenib (phase II study of 172 patients, with both previously treated and untreated brain metastases) and vemurafenib (a pilot study of 24 patients with heavily pretreated brain metastases)⁽⁴⁹⁾.

Studies of PD1/PDL1 checkpoint inhibitors and combination BRAF and MEK inhibitor therapy in brain metastases are planned⁽⁵⁰⁾.

Others

Brain metastases from germ cell tumors of the testis or the ovary can be present at the time of the initial diagnosis or later at the progression of the disease and are very chemo sensitive⁽⁵¹⁾. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplastic (choriocarcinoma) are also highly responsive to systemic chemotherapy.

D. Supportive and palliative interventions

The expanding tumour mass and the often related perilesional edema may cause a cluster of symptoms like headache, nausea and vomiting, focal neurological or cognitive dysfunctions, ataxia, seizures and even stroke in the case of haemorrhage inside the metastases.

The neurological deficits associated with the edema of the brain and the consequent mass effect should be managed with corticosteroids; as reported in the literature they are able to reduce the peri-lesional edema⁽⁵²⁾. Dexamethasone, at the initial dose of 16-32 mg, is the corticosteroid of choice because of its limited mineral-corticoid effects. It is generally tapered slowly over several weeks to avoid rebound symptoms and adrenal insufficiency⁽⁵³⁾.

Anticonvulsants should be introduced for patients with brain metastases having presented seizures along the clinical course of the disease. Prophylactic administration of antiepileptic drugs is not recommended in patients who never had seizures⁽⁵⁴⁾. At the moment only a little scientific evidence is available to address the question if a prophylactic antiepileptic protection will display benefits or not in preventing post-craniotomy seizures⁽⁵⁵⁾. The newer antiepileptic drugs such as Levetiracetam, Pregabalin, Lamotrigin and Topiramate are generally preferred for seizure treatment, since they have a favourable safety profile and a minor potential for drug interactions⁽⁵⁶⁾. The prevalence of neuropathic pain often requires the introduction of tricyclic antidepressants (such as amitriptyline or nortriptyline) or antiepileptic drugs (such as gabapentin, pregabalin, carbamazepine and lamotrigine). Corticosteroids may also improve radicular pain over a variable period of time. Focal radiotherapy targeting symptomatic sites is generally efficient in relieving pain. In cases of leptomeningeal metastases (neoplastic infiltration of the leptomeninges) and of dissemination into the cerebrospinal fluid, specific signs and symptoms will appear according to variable time and manifestation manners (headache, refractory nausea +/- vomiting, back, or radicular pain). This kind of pain is usually responsive to opioid analgesics. Blockage of CSF outflow may lead to hydrocephalus and to an increased intracranial pressure. The survival is limited to a few weeks in untreated patients and surgical treatment will be helpful in selected patients⁽⁵⁸⁾. As a general rule, patients with uncontrolled neurological symptoms and seizures should not drive. Since this topic is underreported in the literature, recommendations regarding driving or operating hazardous equipment in patients with brain metastases who have not experienced seizure episodes, should be discussed for every single patient, according to the clinical situation. In patients with normal neurological status, reflexes may result slower and a formal driving evaluation is recommended for every single case.

E. Conclusions

Brain metastases represent a frequent, highly variable clinical problem in advanced cancer and their prevalence is increasing while effective local and systemic treatments are prolonging the overall survival in most cancer types.

In 2015 patients with metastases to the CNS seem to benefit from a multidisciplinary approach and from a rapid access to modern multimodal therapeutic strategies. The positive impact of evolving procedures like neurosurgery, WBRT, stereotactic radiosurgery, medical therapies (both chemotherapy and novel agents) as well as a proper integration of supportive and palliative care, will hopefully generate better clinical outcomes, not only in survival, but also in functional, psychosocial and quality of life-related issues. Despite encouraging advances in the last decade, the negative prognostic burden of brain involvement still remains a major problem in advanced cancer care. Even implementing the increasing evidence from high quality clinical trials in the clinical practice, the optimal sequence of options in most clinical situations still remains to be determined. The multidisciplinary approach seems to be at the moment the best way to overcome the many difficulties surrounding this field where further advances are urgently expected by an increasing number of patients.

Bibliography

- Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology, *J Neurooncol* 2005; 75:5–14
- Wilhelm I, Molnár J et al. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases. *Int J Mol Sci* 2013; 14(1):1383–411
- Delattre JY, Krol G et al: Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 45: 741–4, 1988
- Gaudino S, Di Lella GM et al. Magnetic resonance imaging of solitary brain metastases: main findings of nonmorphological sequences. *Radio Med* 2012;117:1225–41
- Duygulu G, Ovali GY et al. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings: *Eur J Radiol* 2010;74:117–20
- Shah R, Vattoth S et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics* 2012; 32:1343–59
- Galldiks N, Stoffels G et al. Role of O-(2-(18)F-fluorethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med* 2012;53:1367–74
- Gaspar L, Scott C et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):745–51
- Sperduto PW, Kased N et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419–257
- Andrews DW, Scott CB et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665–1672
- Patil CG, Pricola K et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 9 2012:CD006121
- Kocher M, Soffietti R et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011 29:134–141
- Aoyama H, Shirato H et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2483–2491
- Sahgal A, Aoyama H. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Mar 15;91 (4):710–7
- Aoyama H, Tago M et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1388–1395
- Soffietti R, Kocher M et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31:65–72
- Chang EL, Wefel JS et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:1037–1044
- Minniti G, Esposito V, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:623–629
- Patchell RA, Tibbs PA et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494–500
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33:583–590
- Mintz AH, Kestle J et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78:1470–1476
- Bhangoo SS, Linskey ME et al. American Association of Neurologic Surgeons (AANS), Congress of Neurologic Surgeons (CNS). Evidence-based guidelines for the management of brain metastases. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22:97–104
- Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114:1–8
- Mintz A, Perry J. et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol Tor Ont* 2007; 14:131–143
- Bertolini F, Spallanzani A et al. Brain metastases: an overview. *CNS Oncol* 2015; 4:37–46
- Zhang RD, Price JE et al. Differential permeability of the blood-brain barrier in experimental brain metastases produced by human neoplasms implanted into nude mice. *Am J Pathol* 1992; 141:1115
- Stewart DJ. A critique of the role of the blood-brain barrier in the chemotherapy of human brain tumors. *J Neurooncol* 1994; 20:121
- Fortin D, Gendron C et al. Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in the treatment of cerebral metastasis. *Cancer* 2007; 109:751
- Moscetti L, Nelli F et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer* 2007; 109:274
- Lee JS, Murphy WK et al. Primary chemotherapy of brain metastasis in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:916
- Chen G, Huynh M et al. Phase II trial of irinotecan and carboplatin for extensive or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1401

32. Ebert BL, Niemierko E et al. Use of temozolomide with other cytotoxic chemotherapy in the treatment of patients with recurrent brain metastases from lung cancer. *Oncologist* 2003; 8:69
33. Dziadziuszko R, Ardizzoni A et al. Temozolomide in patients with advanced non-small cell lung cancer with and without brain metastases. a phase II study of the EORTC Lung Cancer Group (08965). *Eur J Cancer* 2003; 39:1271
34. Abrey LE, Olson JD et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 2001; 53:259
35. Christodoulou C, Bafaloukos D et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 2001; 12:249
36. Giorgio CG, Giuffrida D et al. Oral temozolomide in heavily pretreated brain metastases from non-small cell lung cancer: phase II study. *Lung Cancer* 2005; 50:247
37. Siena S, Crinò L et al. Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer, or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21:655
38. Bearz A, Garassino I et al. Activity of Pemetrexed on brain metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer* 2010; 68:264
39. Chiu CH, Tsai CM et al. Gefitinib is active in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer and response is related to skin toxicity. *Lung Cancer* 2005; 47:129
40. Ceresoli GL, Cappuzzo F et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol* 2004; 15:1042
41. Wu C, Li YL, Wang ZM, et al. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain. *Lung Cancer* 2007; 57:359
42. Kim JE, Lee DH et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer* 2009; 65:351
43. Zee YK, Chin TM et al. Fatal cystic change of brain metastasis after response to gefitinib in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:e14
44. Porta R, Sánchez-Torres JM et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J* 2011; 37:624
45. Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clin Cancer Res* 2012; 18:938
46. Costa DB, Shaw AT et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain metastases. *J Clin Oncol* 2015
47. Ou S, Ahn JS et al. Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: an open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8008)
48. Taillibert, S; Conforti et al. Systemic treatment of brain metastases from breast cancer. *Cancer Radiother*, 2015 vol. 19(1) pp. 36-42
49. Long, GV; Margolin, KA. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2013
50. Lyle, M; Long, GV. The role of systemic therapies in the management of melanoma brain metastases. *Curr Opin Oncol*, 2014 vol. 26(2) pp.222-9
51. Azar JM, Schneider BP et al. Is the blood-brain barrier relevant in metastatic germ cell tumor? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:163
52. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23(6):597-602
53. Butowski N. Medical management of brain metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(1):27-36, v-vi
54. Bhangoo SS, Linskey ME et al. American Association of Neurologic Surgeons (AANS); Congress of Neurologic Surgeons (CNS). Evidence-based guidelines for the management of brain metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2011; 22(1):97-104, viii
55. Weston J, Greenhalgh J et al. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4;3:CD007286
56. Maschio M, Dinapoli L et al. Antiepileptics in brain metastases: safety, efficacy and impact on life expectancy. *J Neurooncol*. 2010; 98(1):109-16
57. Le Rhun E, Taillibert S et al. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int*. 2013; 2;4(Suppl4):S265-88
58. Jung TY, Chung WK et al. The prognostic significance of surgically treated hydrocephalus in leptomeningeal metastases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 119:80-3

Correspondence:

Dr. Jean-Jacques Stelmes, Radioterapia IOSI
Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
jean-jacques.stelmes@eoc.ch

MASTERCLASS



Photo: Turm by Stephan Balkenhol - A Sculpture for Wolfsberg
Photographer: Ralph Feiner, Architekturfotografie, Malans

15TH ESO-ESMO MASTERCLASS IN CLINICAL ONCOLOGY

12-17 March 2016
Ermatingen (Lake Constance)
Switzerland

Chairs: N. Pavlidis, GR - R.A. Stahel, CH
Scientific Co-ordinators: W. Gatzemeier, IT
R. Popescu, CH

ATTENDANCE TO THE MASTERCLASS IS BY APPLICATION ONLY
SUCCESSFUL APPLICANTS ARE GRANTED FREE REGISTRATION AND ACCOMMODATION

APPLICATION DEADLINE: 1 DECEMBER 2015

ORGANISING SECRETARIAT:
European School of Oncology (ESO), Via Turati 29, 20121 Milan, Italy
Francesca Marangoni - fmarangoni@eso.net - ph +39 02 85464525

The 2016 Masterclass is:

Held in collaboration with the
Flims Alumni Club



Part of the the Master-Online Study
Program in Advanced Oncology of
the University of Ulm



FURTHER INFORMATION
AVAILABLE AT:
WWW.ESO.NET

Der Patient im Zentrum

Daniel M. Aebersold, Simone Portmann, Daniel Candinas
 Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital/Universität Bern

Im Falle einer belastenden Diagnose kursiert in den Köpfen der meisten Patienten eine wichtige und zentrale Frage: Wo erhalte ich die beste medizinische Betreuung? Diese Frage ist sehr schwierig zu beantworten und Patienten fühlen sich dabei oft ziemlich alleine gelassen. Mit dem Aufbau eines Comprehensive Cancer Centers (CCC) am Inselspital, dem Universitätsspital Bern, will man ein Umfeld schaffen, das auf Patienten mit einer Krebsdiagnose zugeschnitten ist. Ganz nach dem Motto: Fachdisziplinen aufbrechen und rund um den Patienten reorganisieren.

Die zentrale Priorisierung der Patientenpfade ist der Kern aller Aktivitäten des Inselspitals in Richtung CCC. Sie steht Pate für die aktuell laufende Zertifizierung der Organzentren und des Tumorzentrums als Ganzes, basierend auf den Vorgaben der deutschen Krebsgesellschaft. Die Patientenpfade sind auch Leitgedanke für die architektonische Umsetzung eines neuen Gebäudes, speziell für Krebspatienten. Darüber hinaus orientiert sich die Forschungsstrategie an patientennahen Fragestellungen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Verbesserung der Therapieergebnisse beitragen können. Zu guter Letzt trägt die Idee einer flächendeckend integrierten Patientenversorgung auch zur Maxime für eine strukturierte Zusammenarbeit mit unseren Partnerinstitutionen und Fachexperten bei. Die folgenden Streiflichter zeigen das Bekenntnis des Inselspitals zu seinem Tumorzentrum.

Alle Fachdisziplinen unter einem Dach

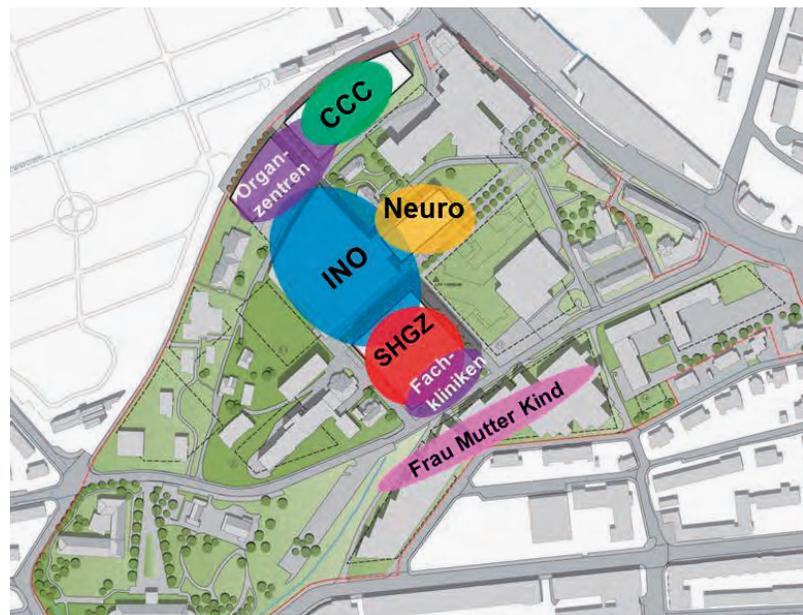
Mit dem Masterplan 2008-2060, welcher im Frühling 2010 der Bevölkerung vorgestellt wurde, plant man eine bedürfnisgerechte Überbauung des Inselareals. Diese Idee führte im Jahre 2009 zur Eröffnung des INO Gebäudes (Intensiv, Notfall, Operation), an welches zukünftig die fachlichen Schwerpunktdisziplinen angegliedert werden sollen. Die örtliche Fusion dient dem Verkürzen von Patientenwegen und einer Verbesserung der fachlichen Interaktion. So werden in einem 1. Schritt die Fachrichtungen Neurologie, Neurochirurgie und Neuroradiologie im neu gebildeten Neurozentrum unter demselben Dach zusammengefasst. Weiter soll in einem 2. Schritt das Zentrum für Herz- und Gefässmedizin entstehen. Zeitgleich entsteht ein erster Teil des zukünftigen CCC Gebäudes, welches verschiedenen Organzentren eine neue Heimat

bietet. In einer 3. Etappe schliesslich plant das Inselspital den Endausbau des universitären Krebszentrums, welches alle Diagnosen und Behandlungen von Krebspatienten beherbergen wird. Auch Forschung und Lehre sollen ihren Platz in enger Nachbarschaft erhalten, um eine Brücke zwischen aktuellen Therapiemöglichkeiten und den verschiedenen Forschungsmöglichkeiten zu schlagen. Nicht nur die örtliche Fusion und die langjährige Expertise unserer Forschungsabteilungen, sondern auch die wertvolle Mitarbeit unserer Patienten erlauben es uns, zahlreiche Forschungsprojekte zu realisieren.

Einheit von Klinik und Forschung

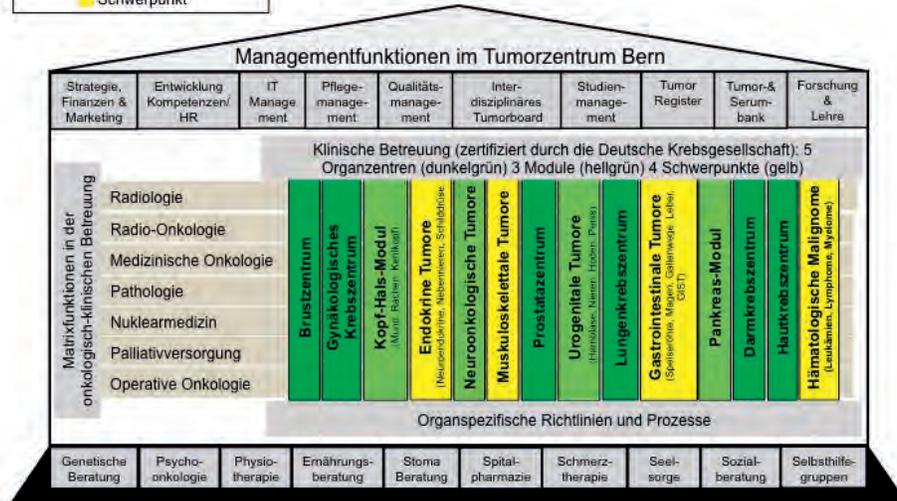
Um an einer universitären Klinik wissenschaftliche Arbeit gewährleisten zu können, müssen klinische, translationale und klinisch-orientierte Grundlagenforschung unter einen Hut gebracht werden. Häufig sind die einzelnen Forschungsgebiete erfolgreich durch verschiedene Arbeitsgruppen abgedeckt, aber es fehlt eine Verbindung von der Grundlagenforschung zur Klinik. Diese Verketzung von klinisch-orientierter Grundlagenforschung und

Rund ums INO entstehen Schwerpunkt-Zentren, beispielsweise für Herz-, Neuro- oder Tumor-Patienten.



Farbcodierung nach Anforderungen:

- Zentrum
- Modul
- Schwerpunkt



Als interprofessionelles Tumorzentrum wird sich das UCI (University Cancer Center am Inselspital) zukünftig aus 14 Organkrebszentren (inkl. Modulen und Schwerpunkten) zusammensetzen und durch die Querschnittsdienstleistungen verbunden sein. Den Überbau bilden die gemeinsamen Managementfunktionen. Zusätzlich gibt es eine strategische Leitungsebene, welche den Aufbau sowie die Weiterentwicklung des UCI planend überwacht. Aktuell besteht die Leitungsebene aus sieben am Tumorzentrum massgeblich beteiligten Klinik- und Institutsdirektoren und dem Ärztlichen Direktor des Inselspitals.

klinischer Anwendung soll repräsentativ an Hand der folgenden drei Forschungsgruppen aufgezeigt werden.

Bestehend aus Wissenschaftlern verschiedenster Nationen, setzt das Labor von Professor Adrian Ochsenbein seinen Schwerpunkt nicht nur auf das Verständnis von soliden Tumoren und Leukämien und deren Fähigkeit sich dem eigenen Immunsystem zu entziehen, sondern erforscht Möglichkeiten, die Immunantwort gegenüber diesen Tumorzellen therapeutisch zu verstärken. Das Augenmerk liegt in diesem Fall auf der Interaktion des Immunsystems mit Krebsstammzellen, da diese als Ursprung der Krebsentstehung verstanden werden. Krebsstammzellen sind weitge-

hend resistent gegen Chemotherapie und Bestrahlung und sind deshalb Ursache für Rückfälle nach initial erfolgreicher Behandlung. Am meisten weiss man heute über die Charakteristik von Krebsstammzellen bei Leukämien (Leukämienstammzellen). Das Ziel des Forschungslabors liegt in der Identifikation neuer Signalwege, um Leukämienstammzellen in Zukunft zu hemmen (sog. Immune-Checkpoints). Dank einer Kollaboration mit einer Biotechnologiefirma werden identifizierte Therapiestrategien in klinischen Studien an Patienten geprüft. Verschiedene andere Immun-Checkpoint blockierende Medikamente werden in der Universitätsklinik für Medizinische Onkologie bereits in der Routine erfolgreich eingesetzt oder in klinischen Studien getestet, wovon



Ein Vorteil der Tumorforschung an einem universitären Spital ist das Verständnis des klinischen Alltags einerseits und der direkte Zugriff auf Methoden der Grundlagenforschung andererseits. Dieses Zusammenspiel ermöglicht die gegenseitige Befruchtung von Resultaten aus klinischen Beobachtungen und wissenschaftlichen Experimenten.

einige bereits eine sehr gute Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Tumoren inkl. Melanomen, Lungenkarzinomen, Hodgkin-Lymphomen und weiteren Krebsarten aufzeigen.

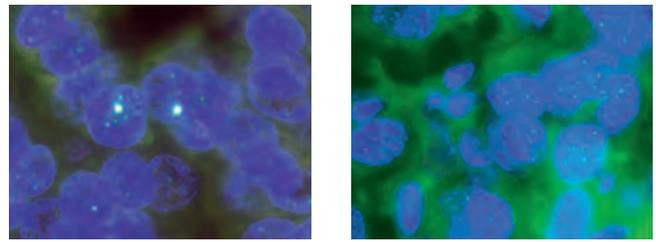
Als weiterer Keyplayer in der universitären Forschung am Inselspital erforscht das Labor von Professor George Thalmann Mechanismen zur Erkennung von Krebsstammzellen im Bereich der urologischen Krebserkrankungen. Der Fokus liegt dabei auf der Knochenmetastasierung beim Hochrisiko-Prostatakarzinom. Neue Marker, welche mittels aktuellen Screening-Methoden (Mikro-RNA, Metabolomics, zirkulierenden Tumorzellen etc.) identifiziert wurden, eröffnen innovative Wege zur Diagnose und Prognose. Dies ist ein Gemeinschaftsprojekt mit Forschungszentren in der Schweiz, Europa und den USA.

Es ist aber nicht nur die international anerkannte Stammzellenforschung, die das Inselspital auszeichnet, sondern auch Forschung im Bereich der endokrinen Onkologie. Der Hauptfokus der Forschungsgruppe von Professor Aurel Perren liegt in der Erforschung verschiedener neuroendokriner Bauchspeicheldrüsentumoren. Die Schwierigkeit des Verständnisses dieser Krebsart liegt in ihrer Heterogenität. Nebst den unterschiedlichen Tumorsyndromen, bedingt durch unkontrollierte Hormonausschüttungen, unterscheiden sich diese speziellen Bauchspeicheldrüsentumore im metastasierten Stadium sehr stark in ihrem Verlauf. Bei einigen Patienten können die Tumoren rasch progredient sein, während andere Patienten Jahrzehnte mit ihrer Erkrankung leben und arbeiten können. Dasselbe Muster der Heterogenität zeigt sich beim Ansprechen auf die zahlreichen möglichen medikamentösen und interventionellen Therapieoptionen. Professor Aurel Perren und sein Team sind davon überzeugt, dass nur ein besseres Verständnis der Tumorentstehung die Therapiewahl verbessern kann.

Die Projekte aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern basieren auf einer breiten Zusammenarbeit mit der Klinik für Viszeralchirurgie und Medizin, der Endokrinologie und der Nuklearmedizin am Inselspital sowie mit der Gewebebank Bern. Methodisch kann die Gruppe auf die Methodenplattform der Translational Research Unit und die experimentelle Pathologie zurückgreifen, wo nötig auch auf internationale Zusammenarbeit, insbesondere im ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) Netzwerk.

Das Know-how und die Interdisziplinarität der hiesigen Forschung erlauben nicht nur, erfolgreich relevante Projekte in der Klinik zu bearbeiten, sondern stellen auch sicher, dass Patienten möglichst direkt und rasch von Forschungserkenntnissen profitieren können.

Dennoch muss man sich vor Augen führen, dass exzellente Forschung und Expertenwissen im Bereich der hochkomplexen Erkrankung Krebs alleine nicht ausreichen,



Zellen von neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse im Vergleich: Tumorzellen mit einer entsprechenden Mutation (links) im Vergleich zu Tumorzellen ohne Genmutation (rechts). Diese Gegenüberstellung dient dem besseren Verständnis der Aggressivität des Tumors.

bestmögliche Therapieergebnisse für die Patienten zu erreichen. Hierfür ist es unabdingbar, eine Behandlungslandschaft zu schaffen, in welcher der Patient sich einbetten kann und die sich in jeder Phase der Erkrankung an hohen Qualitätsmassstäben orientiert.

Gute Krebsversorgung benötigt optimale Prozesse und Qualität: Die Frauenklinik macht's vor

Mit dem Gedanken eine Brücke zu schlagen zwischen universitärer Spitzenmedizin und patientenorientierter Alltagsbetreuung, liess sich im Jahr 2011 die Frauenklinik als erstes Organzentrum am Inselspital, nach den Vorgaben der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erfolgreich zum Brust- und Tumorzentrum zertifizieren. Mit ihren kontinuierlich steigenden Patientinnenzahlen, zählt das gynäkologische Tumorzentrum mittlerweile zu einem der grössten der Schweiz mit überregionaler Ausstrahlung.

Die Frauenklinik des Inselspitals Bern verfügt über eine Breast Care Nurse unter anderem mit dem Ziel, Patientinnen und deren Angehörigen vor, während und nach der Hospitalisation zu betreuen und beraten.



Im Rahmen eines Innovationsprojektes wurde in den Jahren 2002 bis 2005 eine Breast Care Nurse eingeführt, deren Aufgabe es ist, den schweren Schicksalsweg mit den Patienten gemeinsam zu gehen, den Alltag nach Bedarf mit zu koordinieren und Unterstützung zu bieten, wo auch immer es verlangt wird. Die Dankbarkeit der Patientinnen führte zwischenzeitlich dazu, dass dieses Stellenprofil Vorbildcharakter in vielen Schweizer Brustzentren bekommen hat.

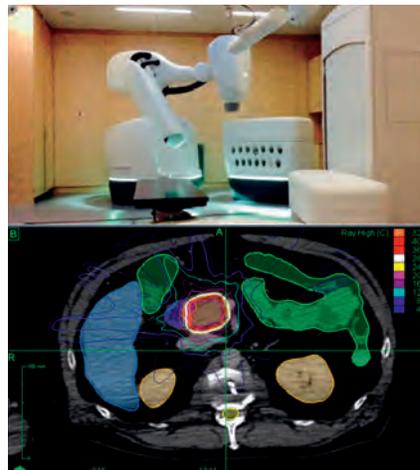
Innovation und Technologie: Behandlung von Lebertumoren mit Navigationsverfahren

Die Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin hat gemeinsam mit dem ARTORG Zentrum für biomedizinische Forschung der Universität Bern seit 2008 die Entwicklung und Erprobung moderner Navigationsverfahren für die Leberkrebsbehandlung vorangetrieben. Diese Navigationssysteme zeigen dem behandelnden Arzt auf einem Bildschirm am Computer genau an, wo sich die Instrumente im Inneren des Körpers befinden. Damit können Tumore noch präziser erreicht und bei maximaler Schonung von gesundem Gewebe entfernt werden.

Heute werden diese Navigationssysteme in der klinischen Routine bei verschiedenen Behandlungen eingesetzt. Bei offen-chirurgischen Eingriffen nutzen Ärzte die Technologie, um die Lage von sehr kleinen Tumoren in der Leber zu identifizieren und diese gezielt zu zerstören. Bei minimal-invasiven Operationen (sogenannte Schlüsselloch-Chirurgie) trägt das Navigationssystem zu einer verbesserten Orientierung bei. Dank Navigation können Tumore in der Leber heute oft sogar ohne grosse Operation entfernt werden. Dazu werden sogenannte Ablationsnadeln von aussen durch die Haut zu den Tumoren eingebracht. Zur Behandlung strahlen die Nadeln Mikrowellen ab und erhitzen dadurch das Tumorgewebe bis zur Zerstörung. Auch hier macht man sich die hohe Präzision der Navigation zu Nutze, in dem Tumore exakt lokalisiert werden können. Eine weitere, heute kaum mehr wegdenkbare Eigenschaft dieser Navigationstechnik ist der Vorher-Nachher-Vergleich. Der behandelnde Arzt hat die Möglichkeit Bilder aus dem Innern des Körpers (mittels Computertomografie-Aufnahme) mit dem Navigationssystem in einem Vorher-Nachher Modus anzuschauen und zu kontrollieren, ob die Ablationsnadeln exakt an der im Voraus geplanten Stelle liegen und die zur Zerstörung des Tumors notwendige Hitze abgegeben haben.

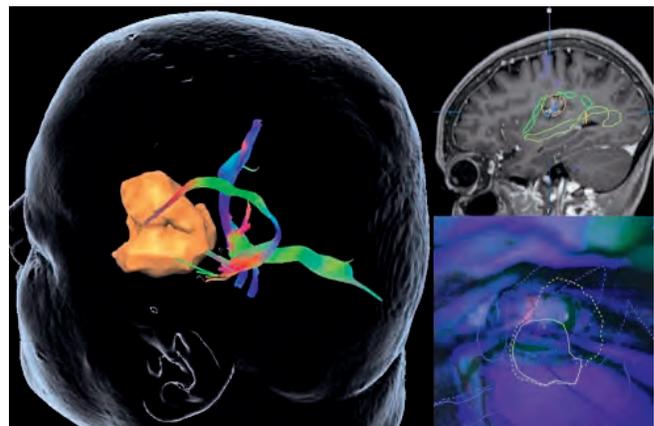
Sicherheit durch Kooperation: Erfolgreiche Behandlung von Hirntumoren

Auch die Universitätsklinik für Neurochirurgie am Inselspital verfügt über modernste Operationsverfahren. Ihr Schwerpunkt liegt in den Operationen von gutartigen



Die CyberKnife-Technologie wird seit Mai 2014 in der Universitätsklinik für Radio-Onkologie zusammen mit chirurgischen Partnern der Organzentren zur Hochpräzisions-Bestrahlung verwendet.

Visualisierungen von unsichtbaren Hirnstrukturen bei Operation von Hirntumoren



und bösartigen Hirntumoren, insbesondere für Gliome, Meningeome, Hirnmetastasen, Akustikusneurinome und Hypophysentumore. Sie ist führend bei der Entwicklung neuer Sicherheitskonzepte, bei Eingriffen in komplizierten Hirnregionen und der Konzeption und Initiierung von Studien zur Identifizierung der besten operativen Therapieverfahren. Viele Innovationen entstehen durch Konzentration der Verfahren im Forschungsschwerpunkt «Intraoperative Technologien». Als Kooperationspartner vieler Medizintechnik-Unternehmen integrieren die Chirurgen diese innovativen Geräte in die Routinetherapie und setzen damit neue Therapiestandards in Bezug auf Operationssicherheit – nicht nur für komplizierte Prozeduren. Unter der Führung von Professor Andreas Raabe werden alle Tumoroperationen routinemässig computerassistent und unter Neuronavigation durchgeführt. Je nach Lage des Tumors werden zusätzlich spezielle Faserbahnen des Gehirns oder die Hirnoberfläche funktionell identifiziert und in das Operationsmikroskop eingeblendet. Zusammen mit dem dualen motorischen Monitoring, dem Sehbahnmapping oder



Modernste Operationstechniken am Inselspital Bern. Computernavigiert können kleinste Tumore genau lokalisiert und operiert werden.

der Wachoperation mit Sprachtestung helfen diese Informationen, die Lage und Ausdehnung von wichtigen Hirnarealen zu kennen und zu schonen. Durch die Entwicklung und routinemässige Anwendung dieser Methoden sind die Raten unerwarteter schwerer neurologischer Störungen nach einer Operation unter den niedrigsten weltweit. Eine besondere Kooperation besteht mit der Universitätsklinik für Radio-Onkologie im Bereich der Radiochirurgie. Durch die Verfügbarkeit von zwei sich ergänzenden Spezialgeräten für diese Hochpräzisions-Bestrahlung (CyberKnife und Novalis-Tx) werden intrakraniell und spinal individualisierte kombinierte Therapiekonzepte verfolgt (adaptive Hybridchirurgie), welche die Risiken der Operation senken und den Tumor besser bekämpfen.

Patientennähe und universitäre Standards: Netzwerkstrategie am Beispiel der Radio-Onkologie

Ein wesentlicher Bestandteil der Entwicklung in Richtung CCC ist der Aufbau einer strukturierten Zusammenarbeit mit institutionellen Partnern und Fachexperten. Wissen und Expertise sollen dadurch nicht einfach zentralisiert werden, sondern mit den Partnern geteilt und so letztlich dem Patienten wohnortnah zugeführt werden. Das Ziel einer konsequenten Qualitätssicherung kann dabei auf mehreren Wegen verfolgt werden:

1. Das universitäre Know-how zur Krebsbehandlung wird systematisch den Partnern zur Verfügung gestellt.
2. Gemeinsame Weiterbildungsveranstaltungen und Personalrotationen gewährleisten einen hohen Ausbildungsstand des spezialisierten Personals.
3. Der Zugang zu hochspezialisierten Angeboten am Zentrum wird bedarfsgerecht sichergestellt. Durch die Steigerung der Fallzahlen von komplexen Prozeduren erhöht sich zudem die Behandlungssicherheit.

Die Universitätsklinik für Radio-Onkologie des Inselspitals hat sich diese Grundsätze schon früh zu Herzen ge-

nommen und in den letzten Jahren konsequent in einer Allianzstrategie umgesetzt. So entstanden die folgenden Zentren und Zusammenschlüsse:

- Radio-Onkologiezentrum Biel, Seeland, Berner Jura AG: gegründet 2004 u.a. zusammen mit dem Spitalzentrum Biel-Bienne und der Klinik Linde
- Radio-Onkologie Berner Oberland AG: gegründet 2006 zusammen mit der Spital Simmental-Thun-Saannenland AG und der Spitäler Frutigen Meiringen Interlaken AG
- Radio-Onkologie Solothurn AG: gegründet 2012 zusammen mit der Solothurner Spitäler AG.

Diese Partnerschaften dienen dem Auftrag, dezentrale Angebote für Strahlentherapie zu schaffen und gleichzeitig den Wissenstransfer von der Universitätsklinik an die peripheren Institute sicherzustellen.

Die Komplexität der Krankheit Krebs widerspiegelt sich in der Vielzahl der Diagnosen, ihrer Subtypen und den damit verbundenen Behandlungspfaden. Um dieser Komplexität gerecht zu werden, ist der systematische interdisziplinäre Austausch heute nicht mehr wegzudenken. Die grösste Herausforderung liegt in der unabdingbaren Disziplin der einzelnen beteiligten Kliniken, strukturierte Handlungsabläufe und klar definierte Schnittstellenprotokolle für eine grösstmögliche Behandlungsqualität zu befolgen. Dies zu tun hat sich das University Cancer Center Inselspital als wichtigste Zielsetzung vorgenommen.



Massgeschneiderte Therapien: Interdisziplinäres Tumorboard mit Fachbereichsspezialisten des Inselspitals im Austausch mit Partnerspitälern. Hierbei wird für jeden Patienten individuell die bestmögliche Behandlungsstrategie diskutiert, basierend auf der in Studien verfügbaren Evidenzen und Daten.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold
 Universitätsklinik für Radio-Onkologie
 Inselspital/Universität Bern
 Freiburgstrasse, CH-3010 Bern
 daniel.aebersold@insel.ch

SAKK News

Claudia Herren, SAKK Coordinating Center, Bern

General Assembly

During the General Assembly, which took place on June 24 in the Marriott Hotel in Zurich, the participants reelected *Stefan Aebi* from the Cantonal Hospital Lucerne as board member. *Achim Weber* from the University Hospital Zurich resigned from his board membership and *Ellen C. Obermann*, leading physician at the University Hospital Basel, was elected as new representative of pathology in the board. The members thanked *Weber* for his great contribution over the past years and wished him success for his future projects.



E. Obermann

In addition to the elections, the General Assembly approved the annual report and accounts 2014 and granted discharge to the SAKK board.

Semi-Annual Meeting

On June 25 and 26, SAKK held its summer semi-annual meeting in Zurich, which was attended by more than 250 specialists.

SAKK 50 years Symposium

The 50 years symposium was dedicated to SAKK's anniversary. In three short presentations both the past and the future of clinical cancer research were illuminated. In his welcoming speech SAKK President *Beat Thürlimann* congratulated the co-founders of SAKK and appreciated their braveness, courage and spirit for this important step in clinical cancer research. He summarized the anniversary events organized by the Coordinating Center and the regional activities at the centres.



F. Cavalli

In his very eloquent and humorous talk, *Franco Cavalli* gave a short overview of the trends during the past fifty years in cancer research. Impressively, the overall cure rate of cancer is above 50 % but there are still tumors in which there is little hope to overcome the disease. SAKK with its broad network and bold approaches contributed significantly to this progress in the last 50 years; however, due to political reasons, Switzerland is losing the pioneering role which we had in clinical research in the sixties and seventies. But for *Cavalli* the question remains: *Do we win the war over cancer?* Especially in underdeveloped countries cancer becomes an increasing health issue due to very limited possibilities for treatment. In over 30 countries there is no access to radiotherapy and drugs are rarely available. To win the war, *Cavalli* stretches the need to search for new and innovative approaches at the scientific, political and economic level.

M. Wartenberg





M. Montemurro

Markus Wartenberg turned over a new leave in cancer research – patient involvement will be increasingly important especially but not only for rare cancers. May it be at the level of patient friendly communication and information, as advocates for clinical trials and definitely in helping to identify neglected topics. He demonstrated impressively the current leading role of the German patient advocacy group *Lebenshaus* being involved in the development of study designs for cancer trials up to the discussion with regulatory authorities and politicians. He mentioned possible approaches for SAKK and gave unique insights of «expert patients» along the whole research and development life cycle.

In the last presentation with the title «*Back to the future*», *Michael Montemurro* reported on achievements and challenges of the rare, however very aggressive and often too late diagnosed, pancreatic cancer. Innovative treatment strategies and targets give new hope for the future. Currently in evaluation are vaccines, checkpoint inhibitors, agents targeting the tumor stroma and oncolytic viruses. SAKK has contributed impressively to new treatment possibilities with its combined chemotherapy approach in SAKK 44/00.

Beat Thürlimann closed the Symposium with the outlook that SAKK contributes with its trials, broad network and expertise to the improvement of cancer therapy and the quality of life for cancer patients. Furthermore, SAKK will launch its own patient advocacy group with the aim to integrate the patients voice at SAKK on several levels.

SAKK/Dr. Paul Janssen Fellowship for Simone M. Goldinger

Simone M. Goldinger from the University Hospital Zurich obtained the SAKK/Dr. Paul Janssen Fellowship, which



A. Sauerborn, M. Goldinger, B. Thürlimann

is jointly awarded by SAKK and Janssen-Cilag. The educational grant is endowed with CHF 30'000 and is aimed at offering young doctors the opportunity to spend four months at a renowned research center abroad to gain experience and acquire the necessary know-how and tools to develop and conduct top-quality clinical trials.

Goldinger will spend her fellowship in the two centres of excellence for immunotherapy and targeted therapy for melanoma at the UCLA in Los Angeles and at the Henri and Belinda Termeer Center in Boston.

The scope of these visits is to have the opportunity to be mentored by experts in the field and to transfer knowledge to the home country Switzerland. Indeed, the goal is to increase the promotion and acquisition of clinical trials for the local melanoma patient population in Switzerland, improve the network and the exchange with other excellence centers.

SAKK/Pfizer Award for Richard Cathomas and Martin Fehr

Sonja Nick, Medical Advisor Oncology at Pfizer, and *Beat Thürlimann*, SAKK President, awarded the winners of the SAKK Pfizer Award, *Richard Cathomas*, Cantonal Hospital Graubünden and *Martin Fehr*, Cantonal Hospital St.Gallen, for the project «Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons learnt from a stage I seminoma cohort». The winning proposal was chosen out of 12 initial applications by a jury consisting of 3 experts.

Fehr and Cathomas published the data on the use of carboplatin as an adjuvant therapy for 426 patients with early-



B. Thürlimann, R. Cathomas, M. Fehr, S. Nick

stage seminoma who were at moderate risk of recurrence in the *Annals of Oncology* in March 2014. The carboplatin dose was determined by the Calvert formula: $(\text{GFR} + 25) \times \text{AUC}$, with a target area under the curve (AUC) of 7 mg ml/min. All patients underwent measurement of glomerular filtration rate (GFR) with radioisotope-based methods (^{51}Cr -EDTA or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA). Measured GFR was compared with estimated GFR (eGFR) using various formulas, none of which carried out very well: if the carboplatin dose had been calculated using eGFR instead of actual GFR, a significant proportion of patients would have been under- or overdosed.

The authors conclude that radioisotope methods are recommended when adjuvant carboplatin is prescribed for stage I seminoma, where doses below AUC 7 may be associated with inferior outcomes. The publication had a high international response within the scientific community and was quoted several times in medical journals – for example in the *British Medical Journal*, the *European Journal of Cancer* and the *Journal of Clinical Oncology*. In Switzerland, the data lead to a change of practice in various Swiss oncological departments and discussions in journal clubs.

Publications & Presentations Q3

SAKK 16/00

Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, Gerard MA, Xyrafas A, Früh M, Cathomas R, Zippelius A, Roth A, Bijelovic M, Ochsenbein A, Meier UR, Mamot C, Rauch D, Gautschi O, Betticher DC, Mirimanoff RO, Peters S; SAKK Lung Cancer Project Group. **Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial.** *Lancet*. 2015 Aug 11.

BIG 1-98

Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, Thürlimann B, Gelber RD, Colleoni M, Ejlertsen B, Debled M, Price KN, Regan MM, Coates AS, Goldhirsch A. **Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial.** *J Clin Oncol*. 2015 Jul 27.

BIG 2-98

Sonnenblick A, Francis PA, Azim HA Jr, de Azambuja E, Nordenskjöld B, Gutiérrez J, Quinaux E, Mastropasqua MG, Ameye L, Anderson M, Lluch A, Gnant M, Goldhirsch A, Di Leo A, Barnadas A, Cortes-Funes H, Piccart M, Crown J. **Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer.** *Eur J Cancer*. 2015 Jun 11.

IBCSG 22-00

Munzone E, Colleoni M. **Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer.** *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Aug 4.

CML

Haaß W, Kleiner H, Weiß C, Haferlach C, Schlegelberger B, Müller MC, Hehlmann R, Hofmann WK, Fabarius A, Seifarth W; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung; German CML Study Group. **Clonal Evolution and Blast Crisis Correlate with Enhanced Proteolytic Activity of Separase in BCR-ABL b3a2 Fusion Type CML under Imatinib Therapy.** *PLoS One*. 2015 Jun 18.

HOVON

Walter RB, Othus M, Löwenberg B, Ossenkuppe GJ, Petersdorf SH, Pabst T, Vekemans MC, Appelbaum FR, Erba HP, Estey EH. **Empiric Definition of Eligibility Criteria for Clinical Trials in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: Analysis of 1,892 Patients from HOVON/SAKK and SWOG.** *Haematologica*. 2015 Jul 9.

SAKK 38/07

Tzankov A, Leu N, Muenst S, Juskevicius D, Klingbiel D, Mamot C, Dirnhofer S. **Multiparameter analysis of homogeneously R-CHOP-treated diffuse large B cell lymphomas identifies CD5 and FOXP1 as relevant prognostic biomarkers: report of the prospective SAKK 38/07 study.** *J Hematol Oncol*. 2015 Jun 14.

SAKK 38/07

Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driesen C, Mey U, Pless M, Bargetzi M, Krasniqi F, Gigli F, Hany T, Samarin A, Biaggi C, Rusterholz C, Dirnhofer S, Zucca E, Martinelli G. **Final Results of a Prospective**

Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol.* 2015 Jul 6.

Consultancy

Declercq J, Jacobs B, Biesmans B, Roth A, Klingbiel D, Tejpar S, Creemers JW. **Single Nucleotide Polymorphism (rs4932178) in the P1 Promoter of FURIN Is Not Prognostic to Colon Cancer.** *Biomed Res Int.* 2015;2015:321276. 2015 Jun 7.

13th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano

Oral presentations

Zucca E. et al. Independent review of CT responses in the trial SAKK 35/10 comparing rituximab with or without lenalidomide in untreated follicular lymphoma patients in need of therapy.

Hitz F. et al. Rituximab, bendamustine and lenalidomide in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma not eligible for salvage chemotherapy. Phase II trial - SAKK 38/08.

102. Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie in Bern

Oral presentations

Hamel C. et al. Factors influencing the surgeon's decision to comply or not to comply with the assigned randomization for rectal replacement in a prospective randomized trial SAKK 40/04 comparing side-to-end anastomosis, colon-J-pouch, and straight coloanal anastomosis in patients with rectal cancer.

Käser S. et al. Does the radicality and quality of colorectal cancer surgery depend on the patient's age?

Käser S. et al. Do cancers located at the hepatic or splenic flexure have a worse outcome compared to other colon cancers?

Joint meeting of the International Biometric Society (IBS) Austro-Swiss and Italian Regions in Milano

Posters

Bigler M. et al. Comparison of design options for phase IB clinical trials in oncology: simulation results.

Hayoz S. et al. Effect of one-patient clusters on power in cluster-randomized trials.

2015 ASCO Annual Meeting in Chicago

Oral presentation

Seddon B. et al. GeDDiS: A prospective randomized controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29)

Posters

Ghadjar P. et al. Acute toxicity and early quality of life after dose intensified salvage radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy. First results of the randomized trial SAKK 09/10.

Kristeleit R. et al. A phase 1 first-in-human (FIH) dose-escalation (DE) study of the oral dual PI3K/mTOR inhibitor PQR309 in patients (pts) with advanced solid tumors: Final DE results.

19th Annual SASRO Meeting in Basel

Oral presentations

Herrmann E. et al. External Beam Radiotherapy For Unresectable Hepatocellular Carcinoma. An International Multicenter Phase I Trial, SAKK 77/07

AACR Annual Meeting 2015 in Philadelphia

Poster

Wicki A. et al. First-in-man (FIM) pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetic (PK) phase I trial of PQR309 in advanced solid tumours.

SAKK Dates 2015

November 3	Board Meeting
November 25	General Assembly
November 26 & 27	Semi-Annual Meeting Zurich
October 9	Scientific Symposium @ DGHO, Basel
October 29	Symposium @ Cantonal Hospital St.Gallen
November 26	Symposium @ Semi-Annual Meeting, Zurich

Correspondence:

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

Antrag für ergänzende Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung angenommen

Bessere Früherkennung bei Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko

Karin Huwiler, Wissenschaftliche Mitarbeiterin Bereich Forschung, Innovation & Entwicklung, Krebsliga Schweiz

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

Seit dem 15. Juli 2015 werden die Kosten für vorsorgliche Magnetresonanztomographien (MRI) der Brust bei Frauen mit stark erhöhtem familiärem Brustkrebsrisiko übernommen. Das MRI ist für solche Frauen im Alter von 30 bis 40 Jahren zur Brustüberwachung besser geeignet als die Mammografie. Deshalb freut sich die Krebsliga, dass ihr Antrag angenommen worden ist.

Jährlich erkranken rund 5500 Frauen in der Schweiz an Brustkrebs, davon sind etwa 275 (oder 5 Prozent) Trägerinnen von Brustkrebs-Hochrisikogenen. Schweizweit weisen schätzungsweise 4000 bis 5000 Frauen eine solche angeborene Veränderung in ihren Genen auf und haben daher ein stark erhöhtes Erkrankungsrisiko. Für diese Frauen sieht die aktuelle Version der Krankenpflege-Leistungsverordnung bezüglich Früherkennung einzig eine Kostenübernahme für Mammografien vor. Mammografien sind jedoch gerade bei jüngeren Frauen wegen deren

dichterem Brustgewebe oft schwierig zu interpretieren. Bei Frauen im Alter zwischen 30 und 40 Jahren eignen sich Untersuchungen mit dem MRI besser zur Überwachung der Brust, wie verschiedene vergleichende Studien zeigen. Im Alter von 40 bis 50 Jahren vervollständigen sie die Mammografie.

Die Krebsliga Schweiz hat deshalb anfangs Jahr einen Antrag zur Ergänzung der Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung gestellt, der am 7. Juli bewilligt worden ist. Gleichzeitig hat die Krebsliga Schweiz angeregt, dass beide Methoden zur Brustüberwachung mittelfristig in einem qualitätskontrollierten Rahmen durchgeführt werden. Das soll nicht nur sicherstellen, dass sich die Betreuung der Frauen mit einem familiär bedingt erhöhten Erkrankungsrisiko an Leitlinien anlehnt, sondern auch helfen, die gegenwärtig bestehende Über- und Unterversorgung im Bereich der Brustüberwachung einzudämmen.

Acceptation de la demande de prise en charge d'une prestation complémentaire dans l'assurance obligatoire des soins

Cancer du sein: dépistage amélioré pour les femmes à haut risque

Depuis le 15 juillet, les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) effectués à des fins de dépistage chez les femmes qui présentent un risque familial élevé de cancer du sein sont remboursés par l'assurance-maladie obligatoire. Entre 30 et 40 ans, l'IRM permet une meilleure surveillance des femmes à risque que la mammographie. La Ligue contre le cancer est satisfaite que sa demande de prise en charge des coûts de cette prestation ait été acceptée.

Chaque année, on dénombre près de 5500 nouveaux cas de cancer du sein en Suisse. Sur ce nombre, 275 environ (soit 5%) sont liés à une altération au niveau de gènes à haut risque qui augmente la probabilité de développer la maladie. On estime qu'en Suisse, 4000 à 5000 femmes sont porteuses d'une mutation génétique congénitale accroissant fortement leur risque de cancer du sein. Pour ces femmes, seule la mammographie est remboursée actuellement selon l'ordonnance sur les prestations de

l'assurance des soins (OPAS). Or, chez les femmes jeunes, les mammographies sont souvent difficiles à interpréter en raison de la densité élevée du tissu mammaire. Entre 30 et 40 ans, l'IRM permet une meilleure surveillance, comme le montrent différentes études comparatives. Entre 40 et 50 ans l'IRM complète la mammographie.

Sur la base de ce constat, la Ligue suisse contre le cancer a déposé en début d'année une requête en vue d'ajouter l'IRM à la liste des prestations à charge de l'assurance obligatoire des soins, requête qui a été acceptée le 7 juillet. La Ligue suisse contre le cancer a également demandé que les deux mesures de surveillance – mammographie et IRM

– soient réalisées à moyen terme dans un cadre soumis à un contrôle de qualité. Il s'agit en effet de garantir que la prise en charge des femmes qui présentent un risque familial élevé de cancer du sein s'appuie sur des directives spécifiques, mais aussi de remédier aux excès ou aux insuffisances dans le domaine de la surveillance mammaire.

Correspondance:

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

Das umfassende Handbuch der Palliativmedizin

Palliative Care beinhaltet alle Massnahmen, die das Leiden eines unheilbar kranken Menschen lindern und ihm so eine bestmögliche Lebensqualität bis zum Ende verschaffen. Sie schliesst medizinische Behandlungen, pflegerische Interventionen sowie psychologische, soziale und spirituelle Unterstützung mit ein. Palliativmedizin setzt nicht erst am Ende des Lebens ein und bekämpft nicht nur Schmerzen, sondern im Zentrum steht die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten, deren Autonomie und Würde es zu wahren und zu stärken gilt.

Die Palliativmedizin hat im letzten Jahrzehnt wichtige Fortschritte gemacht. Die dritte, vollständig überarbeitete und erweiterte Ausgabe des «Handbuches Palliativmedizin» hilft Ärztinnen und Ärzten sowie Mitarbeitenden im Pflegebereich, die neusten Erkenntnisse der Palliativmedizin in der täglichen Praxis umzusetzen. Gemeinsam mit der Fachgesellschaft «palliative ch» unterstützt die Krebsliga die Herausgeber- und Autorenschaft, die sich aus Fachpersonen der Palliative Care aus der ganzen Schweiz zusammensetzt und in einem Werk ein grosses Knowhow bündelt.

Das im Verlag Hans Huber erschienene «Handbuch Palliativmedizin» mit der ISBN 978-3-456-85274-4 kann für Fr. 45.50 im Shop der Krebsliga unter www.krebsliga.ch/shop oder im Buchhandel gekauft werden.

Das «Handbuch Palliativmedizin» ist momentan nur in Deutsch erhältlich. Die Herausgabe in Französisch und Italienisch ist für das Frühjahr 2016 geplant.



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

«INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE»

Einzel-Workshops

- 21.01.2016 Inselspital, Bern
Vormittag: Komplementär-medizinische Behandlung Nutzen und Grenzen.
Nachmittag: Von der psycho-onkologischen zur psycho-palliativen Begleitung
- 18.02.2016 Inselspital, Bern
Ganzer Tag: Differenzierung psychische Störung vs. normale Belastungsreaktion (Angst, Depression, Trauer, Suizidalität)
- 02.06.2016 Haus der Krebsliga Schweiz
Nachmittag: Fragestunde «Arbeitsrecht / Sozialversicherung bei Arbeitsunfähigkeit und Invalidität»

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

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

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

Nr. 149	22.-23.10.2015	Aarau	Nr. 151	26.-27.05.2016	Olten
Nr. 150	04.-05.02.2016	Olten	Nr. 152	10.-11.11.2016	Olten

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

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27, kurse-cst@krebssliga.ch, www.krebssliga.ch/cst_d

«MIEUX COMMUNIQUER»

Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

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

No. 231	05.-06.11.2015	Chexbres VD	No. 233	08.-09.12.2016	Pidoux VD
No. 232	25.-26.08.2016	Pidoux VD			

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

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

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Corso per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

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

No. 314 15. – 16.10.2015 a Bellinzona o Lugano

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

Fortbildungen

Formations continues

2015

Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

Unsere Fortbildungen bieten Pflegenden die Möglichkeit

- die heutigen Behandlungsentscheidungen besser zu verstehen
- die Pflegeinterventionen optimal, im Interesse des Patienten, einzusetzen
- qualitativ, hochwertiges Wissen in Onkologiepflege zu erzielen
- zur Schweizer Onkologiepflege Familie zu gehören

09	17. 09.2015	Zürich	Hauttumoren – mehr als ein Melanom
	24.09.2015	Olten	Entscheidungsfindung – medizinisch, notwendige Entscheidungen treffen. Was gilt es zu beachten?
10	01.10.2015	Zürich	Hämatologische Tumoren II Akut oder chronisch – die Leukämien
	08.10.2015	Olten	Look good ... Feel better
	15.10.2015	Zürich	Rund um die Gene Genome, Genetik, genetische Tests und Beratung
	22.10.2015	Zürich	Lungentumoren – neue Ansätze in der Therapie
	29.10.2015	Olten	Mammakarzinom – vertieftes Wissen zur Spezialisierung in der Behandlung von Brustkrebs
11	05.11.2015	Olten	Urologische Tumoren – Prostata-, Nierenzell- und Blasenkarzinom
	12.11.2015	Olten	Gynäkologische Tumoren – aktuelle Behandlungen und Unterstützungsmöglichkeiten
	20.11.2015	Zürich	Fachtagung Pädiatrische Onkologiepflege Angeborene Erkrankungen in der Hämatologie, Update Schmerz
	26.11.2015	Olten	Psychosoziales Befinden erfassen Auseinandersetzung mit psychosozialen Auswirkungen einer Krebserkrankung
	30.11.2015	Winterthur	Radiotherapie – Radioonkologie Aktuelles Fachwissen zur Pflege von Patienten mit einer Strahlentherapie
12	03.12.2015	Olten	Gespräche über's Sterben. Wie können sie gelingen? Ängste, Befürchtungen, Trauer, Wünsche, Hoffnungen, Sehnsüchte...
	11.12.2015	Zürich	target – zielgerichtete Therapien. Neu: Mit Einblick in die Immuntherapie

Weitere Daten und Themen finden Sie auf www.onkologiepflege.ch.



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse
Hirstigstrasse 13 / CH-8451 Kleinandelfingen
info@onkologiepflege.ch / +41 (0)52 3012189

LyFE – Lymphoma Forum of Excellence “What’s new in lymphoid neoplasias?”

Since 2004, the Oncology Institute of Southern Switzerland (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, IOSI) has organized a yearly course in which the latest knowledge in lymphoid neoplasias, including myelomas, is summarized. A particular feature of the course is the fact that each pupil has to present a clinical case, which will be discussed by an expert panel, including an haemato-pathologist and a molecular biologist. Challenging cases are also presented by the faculty and discussed with the participants.

Accepted participants: maximum 25 on a *first-come/first-served* basis.

The next LyFE course will take place in Bellinzona on **January 29-31, 2016**
starting mid-morning of Friday 29th

Participants will have to cover only the travelling expenses and dinners. Registration, accommodation, lunches and coffee breaks are covered. For participants outside Switzerland, grants are available for the travelling expenses.

For further information and registration (deadline: 15th December 2015), you may contact:

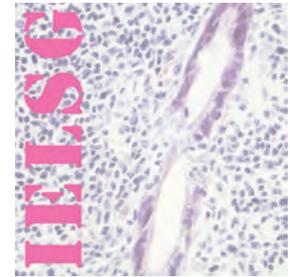
IOSI Scientific Secretariat
Ospedale San Giovanni
6500 Bellinzona, Switzerland
Tel. +41 (0)91 811 86 66
info@lymphomaforum.ch, www.lymphomaforum.ch

The course is supported by Educational Grants from Gilead (main sponsor), Roche and Takeda.



Important Contributions from the International Extranodal Lymphoma Study Group at the 13th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)

Rita Gianascio Gianocca and Emanuele Zucca
IELSG Operational Office, Bellinzona



The 13th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) has been held in Lugano on June 17-20, 2015. Several contributions from the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) were selected for oral or poster presentation.

1. Plenary session presentation of the first randomization results of the IELSG-32 study showing an outstanding activity of the MATRIX regimen in Primary CNS Lymphoma

Addition of thiotepa and rituximab to antimetabolites improves overall survival of brain lymphoma patients (*A.J. Ferreri et al. Abstract #009*)

The IELSG-32 study is an international randomized phase II trial addressing the tolerability and efficacy of adding rituximab with or without thiotepa to the high-dose methotrexate and cytarabine combination, followed by a second randomization comparing consolidation with whole-brain irradiation or autologous stem cell transplantation in patients with primary CNS lymphoma (PCNSL). The analysis of the results of the first randomization (Figure 1) demonstrated that the addition of thiotepa and rituximab to the standard high-dose methotrexate and cytarabine chemotherapy (MATRIX regimen) is associated with significantly improved response in PCNSL patients (both failure-free and overall survival rates). The MATRIX regimen resulted in higher hematologic toxicity but was not associated with higher rates of severe complications. Moreover, it allowed preservation of antimetabolites dose intensity and permitted high rates of successful autologous stem cell collection.

This study was discussed by professor Batchelor of Boston, who pointed out that this study demonstrated the feasibility of successful large international studies addressing crucial therapeutic questions in rare cancers. Professor J. Friedberg in his conclusive remarks noticed that the study was conducted in a high-risk group of patients. MATRIX may become the next standard regimen for PCNSL; time and further studies will clarify how it compares with other regimens.

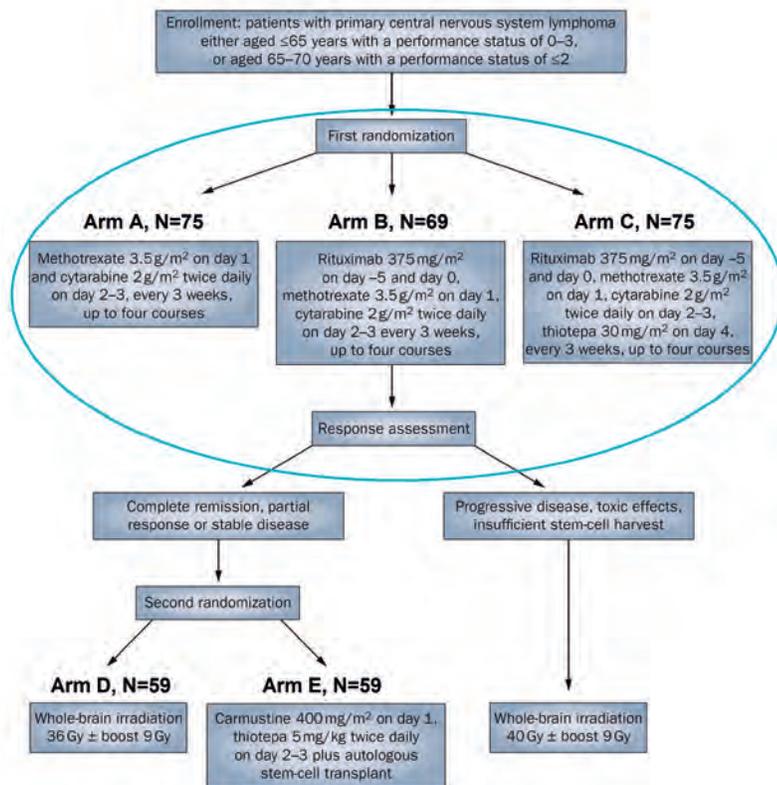


2. Validation of the Lugano classification criteria for end-of-treatment PET/CT assessment of primary mediastinal B-cell lymphoma receiving consolidation radiotherapy (IELSG-26 study)

Deauville score ≤ 3 identifies PMBCL patients that will be alive and progression-free at 5 years (*L. Ceriani et al. Abstract #081*)

Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) commonly affects young adults. Treatment with multi-agent chemotherapy regimens and rituximab, often with consolidation radiotherapy, gives 5-year survival rates over 90%. However, salvage treatment for the few patients who failed the initial therapy has poor results. The IELSG-26 study assessed the accuracy of [18F]-FDG positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) after immunochemotherapy (with rituximab and anthracycline containing regimens) and mediastinal irradiation in 88 patients. The recently published criteria of the Lugano Classification were used to predict the outcome of patients with PMBCL.

Flow chart of the IELSG-32 trial and clinical outcome after the first randomization



	CR rate	2-year OS
Arm A	23%	39%
Arm B	30%	59%
Arm C	49%	69%

Figure 1. Flow chart of the IELSG-32 trial (clinicaltrials.gov: NCT01011920). In the first randomization, three different treatment regimens were compared, using the IELSG risk score (Ferreri et al. *J Clin Oncol* 2003) as stratification criterion and complete remission rate as primary end point. The main clinical results are summarized in the chart. Leukapheresis for stem-cell collection was performed after the second course in the three arms. In the second randomization, two different consolidation therapies will be compared: conventional whole-brain irradiation versus high-dose chemotherapy supported by autologous stem-cell transplantation, with the 2-year progression-free survival rate as the primary end point.

A complete metabolic response defined by a score ≤ 3 , based on the Deauville scale, identifies almost all the patients projected to be alive and progression-free at 5 years, confirming the excellent negative predictive value of the Lugano classification criteria in PMLBCL patients. Notably, the few patients with Deauville score 4 after radiotherapy also had an excellent outcome, suggesting that they do not necessarily require additional therapy, since the residual uptake may be due to an inflammatory reaction.

3. Validation of a novel MALT lymphoma-specific prognostic index (IELSG-19 study)

A prognostic model, based on age >70 , high LDH and stage >2 , identifies MALT lymphoma patients with poor outcome (C. Thieblemont et al. Abstract #124)

The aim of the IELSG-19 randomized trial was to compare either chlorambucil alone or rituximab alone versus the combination of both drugs in MALT lymphoma patients in need of front-line systemic therapy. This offered the opportunity to study the prognostic factors in a uniform group of prospectively collected patients managed in the rituximab era. Indeed, thus far, there is no prognostic index specific for MALT lymphomas.

A simple and effective model, based on age >70 , high LDH and stage >2 , was generated by backward Cox regression within the dataset of the IELSG-19 trial, the largest randomized study ever conducted in MALT lymphoma. A prognostic score based on the presence of 0, 1, or >1 of these adverse factors can discriminate 3 risk groups with different outcomes (5-year progression-free survival of 78%, 63% and 29%, respectively). This easy and powerful tool can also efficaciously predict the risk of death.

The model appeared effective in both gastric and non-gastric lymphoma patients and in each treatment arm. It has been validated in 3 different independent cohorts of MALT lymphoma patients, including:

- 147 patients with nongastric MALT lymphoma from the IELSG-1 study (E. Zucca et al. *Blood* 2003)
- 136 patients from the Oncology Institute of Southern Switzerland in Bellinzona and the Division of Hematology of the Novara University in Italy included in a previous study of the histologic transformation risk in marginal zone lymphomas (S. Franceschetti et al. *ASH* 2012)
- 268 patients from the cohort of MALT lymphoma treated at the University of Vienna (contributed by B. Kiesewetter and M. Raderer)

References

- Ceriani L, Martelli M, Zinzani P, Ferreri AJ, Vitolo U, Stelitano C, Gotti M, Cabras M, Rigacci L, Rusconi C, Merli F, Pinotti G, Mannina D, Luminari S, Stathis A, Giovanella L, Zucca E, Johnson PW. Use of the Lugano Classification Criteria for PET/CT Assessment of Primary Mediastinal B-cell Lymphoma after Immunochemotherapy and Irradiation in the IELSG-26 Study. *Hematol Oncol* 2015; 33(1): 143. Abstract 081.
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Fox CP, LaRosée P, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ilariucci F, Linton K, Soffietti R, Pukrop T, Binder M, Balzarotti M, Fabbri A, Schorb E, Johnson PW, Sonderskov Gorlov J, Cavalli F, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G. Addition of Thiotepa and Rituximab to Antimetabolites Significantly Improves Outcome in Primary CNS Lymphoma: First Randomization of the IELSG32 Trial. *Hematol Oncol* 2015; 33(1): 103-104. Abstract 009.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003; 21:266-272.
- Franceschetti S, Conconi A, Von Hohenstaufen KA, Margiotta-Casaluci G, Stathis A, Moccia A, Ghielmini M, Bertoni F, Gaidano G, Cavalli F, Zucca E. Histologic Transformation in Marginal Zone Lymphomas. *ASH Annual Meeting Abstracts. Blood* 2012; 120: 1571.
- Thieblemont C, Conconi A, Laszlo D, Tucci A, Vitolo U, Martelli M, Morschbauser F, Gbesquieres H, Pettengell R, Pinotti G, Devizzi L, Bouabdallah R, Lopez-Guillermo A, Ferreri AJ, Pileri SA, Traverse-Glehen A, Jack A, Campo E, Mazzucbelli L, Cascione L, Johnson PW, Coiffier B, Martinelli G, Cavalli F, Zucca E. A Simple and Effective Malt Lymphoma-Specific Prognostic Index Generated from the Dataset of the IELSG-19 Controlled Clinical Trial. *Hematol Oncol* 2015; 33(1): 167-168. Abstract 124.
- Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz M, K, Patterson B, J, Ferreri A, J, Ponzoni M, Devizzi L, Giardini R, Pinotti G, Capella C, Zinzani P, L, Pileri S, Lopez-Guillermo A, Campo E, Ambrosetti A, Baldini L, Cavalli F. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101: 2489-2495.

Correspondence:

IELSG Study Coordination
Oncology Institute of Southern Switzerland
Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
Tel. +41 (0)91 811 90 40, Fax +41 (0)91 811 91 82
ielsg@eoc.ch



26. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie

Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
18. - 20. Februar 2016, Kantonsspital, CH-St. Gallen

Kursleitung: - Prof. Dr. med. T. Cerny, CH-St. Gallen
- Prof. Dr. med. U. Güller, CH-St. Gallen
- Prof. Dr. med. S. Gillissen, CH-St. Gallen
- Prof. Dr. med. M. Fey, CH-Bern
- Prof. Dr. med. H. Ludwig, AT-Wien
- Prof. Dr. med. J. Beyer, CH-Zürich
- Prof. Dr. med. A. Neubauer, DE-Marburg
- Prof. Dr. med. L. Plasswilm, CH-St. Gallen

Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
Anmeldung: Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen
Tel. +41 (0)71 243 00 32 Fax +41 (0)71 245 68 05
E-mail: deso@oncoconferences.ch
Web: www.oncoconferences.ch (Rubrik deso) oder
www.kssg.ch (Rubrik Veranstaltungen)

Abscopal complete response with combined radiation therapy and ipilimumab in melanoma

Daniela S. Thommen¹, Kathrin Glatz², Alfred Zippelius¹

¹ Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel

² Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel

Hintergrund

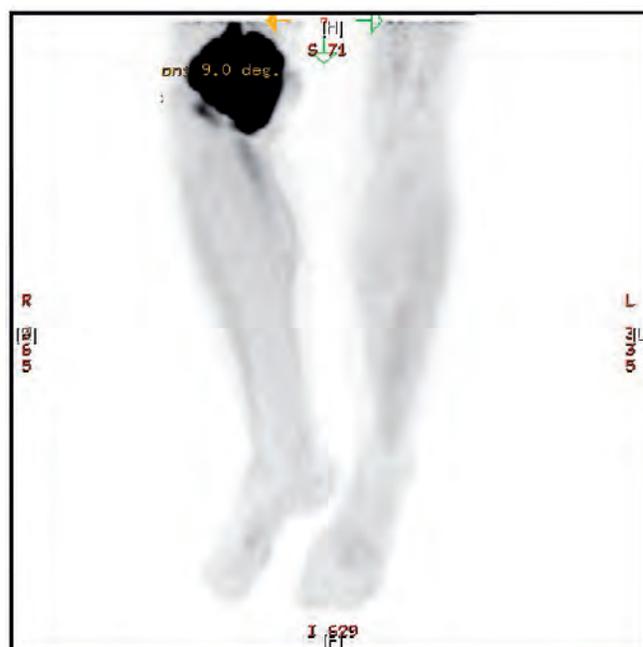
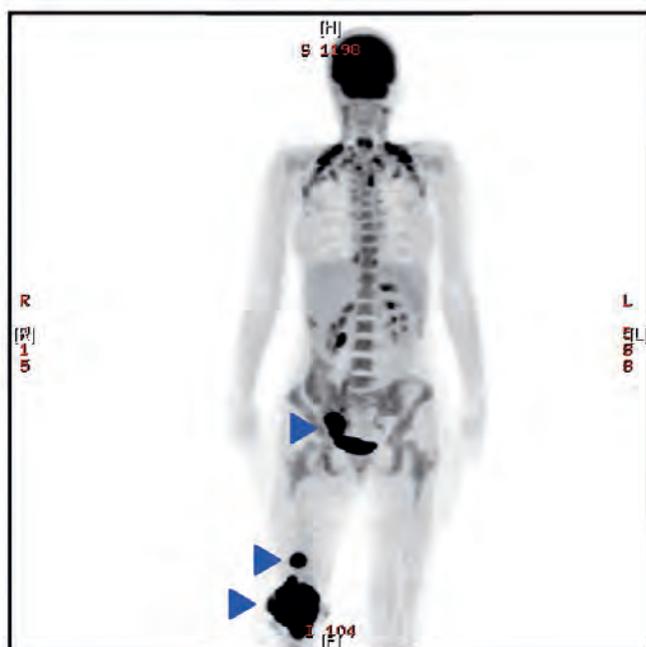
Untersuchungen der vergangenen 20 Jahre haben entscheidend zu unserem Verständnis beigetragen, wie Tumorzellen das Immunsystem während der Progression einer Krebserkrankung verändern können (1, 2). Diese Erkenntnisse führten zur Entwicklung von Therapeutika für den onkologischen Alltag, die eine Stimulation des Immunsystems bewirken, welche letztendlich zur Elimination der Tumorzellen führt (3). Die Schaffung eines lokal immunsuppressiven Milieus im Tumor beziehungsweise in den Metastasen dient den Tumorzellen dazu, sich der Kontrolle des Immunsystems zu entziehen. Ein wichtiger Mechanismus, der zur Unterdrückung der Immunabwehr beiträgt, beinhaltet die Aufregulierung von hemmenden Rezeptoren auf T-Zellen, sogenannten «immune checkpoints» (1), welche normalerweise zur Verhinderung überschüssiger Immunreaktionen oder von Autoimmunität benötigt werden und durch therapeutische Antikörper blockiert werden können. Diese therapeutische Aufhebung der tumorinduzierten Blockade

der Immunreaktion führt dazu, dass die T-Zellen ihre Effektorfunktionen reaktivieren und die Tumorzellen damit zerstören können (3). Die erstaunlich hohen Ansprechraten solcher Checkpoint-Inhibitoren und die langanhaltenden Remissionen, die bei einer Subgruppe der Patienten erreicht werden, haben die Immuntherapie zu Recht zu einem der Standpfeiler in der Therapie onkologischer Erkrankungen gemacht.

Fallpräsentation

Die 33-jährige Patientin stellte sich im Juli 2012 wegen einer schmerzhaften Schwellung popliteal rechts vor, welche seit einigen Monaten bestand und im Verlauf an Grösse zugenommen hatte. Eine Biopsie der Raumforderung, welche zur weiteren Abklärung erfolgte, ergab die Diagnose

Abbildung 1. PET/CT vor Therapiebeginn mit Ipilimumab. Die Metastasen sind mit Pfeilen gekennzeichnet.



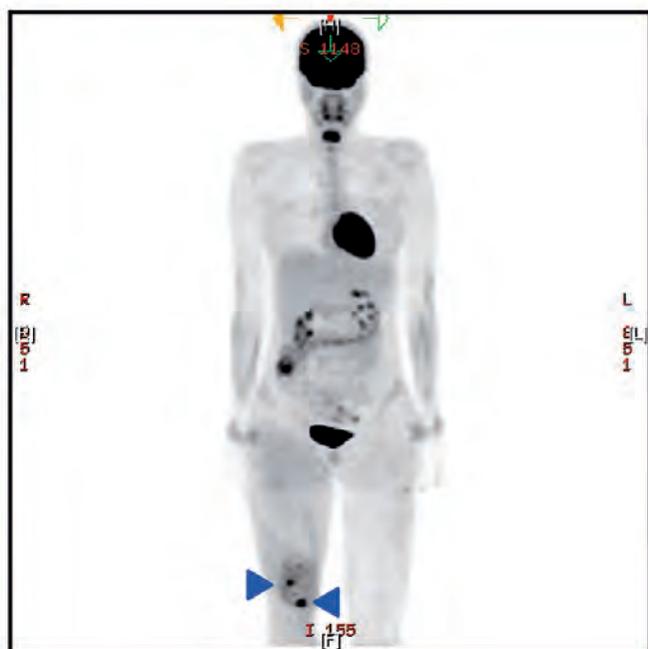


Abbildung 2. PET/CT nach 4 Zyklen Ipilimumab. Die zwei residuellen Herde sind mit Pfeilen markiert.

eines malignen Melanoms. Zur Beurteilung der Tumorausdehnung wurde ein PET/CT veranlasst. Der radiologische Befund war mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium mit ausgeprägt hypermetabolen vergrösserten Lymphknotenmetastasen popliteal / femoral rechts sowie inguinal, iliakal und retroperitoneal rechts vereinbar (Abbildung 1). Ein Primarius konnte nicht nachgewiesen werden. Da die molekularen Analysen keine Mutation des BRAF-, NRAS oder c-Kit-Gens nachweisen konnten, begannen wir eine palliative Chemotherapie mit Dacarbazin, da zum damaligen Zeitpunkt Ipilimumab noch nicht als Erstlinientherapie zugelassen war. Aufgrund von Schmerzen sowie der Grösse des Tumorbulks popliteal und inguinal rechts erfolgte gleichzeitig eine lokale Bestrahlung dieser Befunde. Bei Progression der Erkrankung nach zwei Zyklen Chemotherapie wurde ab August 2012 eine Immuntherapie mit Ipilimumab (Yervoy®) initiiert, unter der nach 4 Zyklen eine sehr gute partielle Remission erreicht wurde. In zwei verbliebenen hypermetabolen Herden (Abbildung 2) konnten histologisch vitale Melanomzellen nachgewiesen werden, allerdings fand sich begleitend eine deutliche T-Zell-Infiltration, was als Reaktion auf die Gabe von Ipilimumab gewertet werden kann.

Ein Jahr nach Abschluss der Immuntherapie im September 2013 kam es erneut zu einem Progress der Raumforderung des distalen Femurs in der Kniekehle rechts sowie Läsionen inguinal und iliakal, so dass eine Re-Induktion

mit 4 Zyklen Ipilimumab durchgeführt wurde. Aufgrund des rasch aufgetretenen Progresses mit einer Tumormasse bis 15 cm Grösse popliteal erfolgte gleichzeitig eine lokale Radiotherapie mit 30 Gy dieses Befundes. Dadurch kam es zu einer deutlichen Verbesserung der lokalen Situation bei zwischenzeitlich ulzerös aufgebrochenem Tumor. Das PET/CT zeigte ebenfalls eine deutlich regrediente Tumormasse im distalen Oberschenkel rechts. Iliakal, inguinal und popliteal waren aber weiterhin hypermetabole Tumormanifestationen sichtbar.

Im weiteren Verlauf zeigte sich bildgebend eine stabile Tumorsituation, allerdings führte die Lokalsituation mit Perforation des Tumorbettes im distalen Femur, welche unter der Gabe von Ipilimumab und der Strahlentherapie aufgetreten war, zu einer zunehmenden klinischen Beeinträchtigung. Bei sehr hohem Leidensdruck der Patientin sowie fehlenden konventionellen therapeutischen Verbesserungsmöglichkeiten wurde schliesslich im April 2014 eine Oberschenkelamputation rechts mit Exstirpation der im PET/CT hypermetabolen Lymphknoten iliakal und inguinal rechts durchgeführt. Im Resektat der poplitealen Metastase zeigte sich eine ausgedehnte, teils abszedierende Entzündung im Randbereich der Nekrose mit Fistelung zur Haut ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes. Ebenso waren die iliakalen und inguinalen Lymphknotenmetastasen komplett tumorfrei, was für einen abskopalen Effekt der Radiotherapie spricht. Interessanterweise fand sich sowohl im Entzündungsinfiltrat im Oberschenkel als auch in den iliakalen und inguinalen Lymphknotenmetastasen eine ausgedehnte Infiltration von CD8-positiven T-Zellen, welche am ehesten durch die Therapie mit Ipilimumab induziert wurde (Abbildung 3). Aktuell besteht weiterhin eine komplette Remission bei klinisch gutem Allgemeinzustand der Patientin.

Diskussion

Das maligne Melanom stand traditionell im Fokus der Tumorimmunologie als potenziell immunogener Tumor mit dichter Infiltration von Immunzellen und einer hohen Rate an mutierten Antigenen. Daher erstaunt es nicht, dass der erste Durchbruch der Checkpoint-Blockade mit Ipilimumab, einem blockierenden Antikörper gegen CTLA-4 («Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4») beim Melanom zu verzeichnen war. In zwei grossen randomisierten Phase III-Studien zeigte sich, dass die Therapie mit Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem Melanom zu einem deutlich längeren Überleben führt (4, 5). Aufgrund dieser Resultate wurde Ipilimumab als erster Checkpoint-Inhibitor beim malignen Melanom 2011 durch die US-amerikanische Food-and-Drug Administration (FDA) zugelassen. Charakteristisch für die Immun-

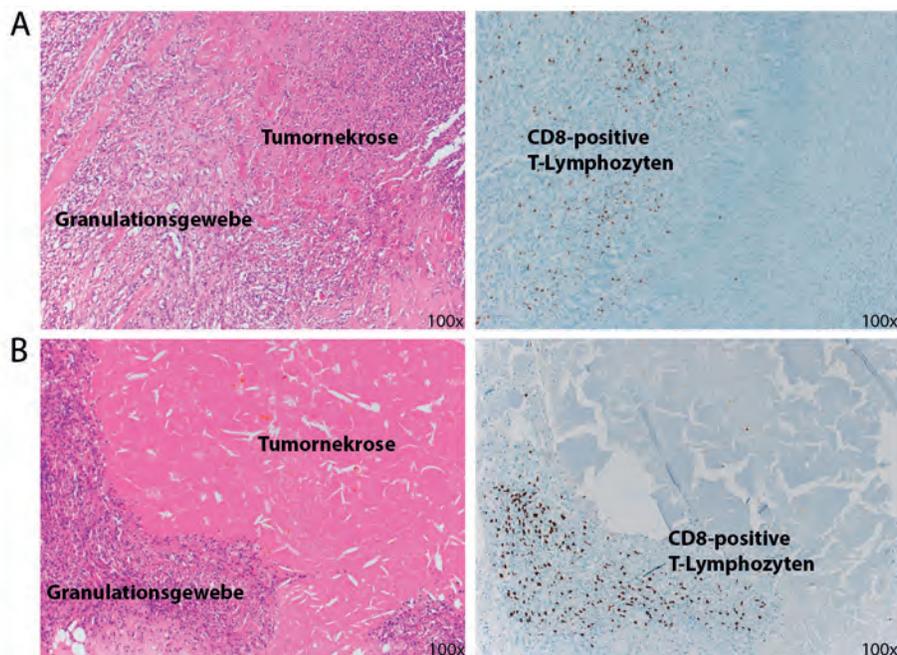


Abbildung 3. HE-Färbung und Immunhistochemie der resezierten Metastase im Amputat des Femurs (A) sowie der abskopalen Lymphknotenmetastase iliakal.

therapie zeigen sich bei einem Teil der Patienten (ca. 20-25%) lang anhaltenden Remissionen und Überleben nach Therapie mit Ipilimumab (6). Der Erfolg von Ipilimumab führte zur Entwicklung von therapeutischen Antikörpern gegen weitere Immuncheckpoint-Signalwege wie dem PD-1 (programmed death-1)/PD-L1 (programmed death ligand-1)-Signalweg. Die Ansprechraten der PD-1 Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab nach Versagen einer vorhergehenden Immuntherapie mit Ipilimumab liegen beim malignen Melanom bei über 30% (7, 8) und haben Ende 2014 zur Zulassung dieser beiden Antikörper durch die FDA geführt. Die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab führte zu höheren Ansprechraten als die Monotherapie mit Ipilimumab, allerdings auf Kosten signifikant höherer Nebenwirkungen (9). Deshalb besteht ein grosses Interesse an der Entwicklung von Kombinationstherapien, die spezifischer wirken und weniger toxisch sind.

Die Radiotherapie geriet in den Fokus der Tumorummunologen durch den beobachteten «abskopalen Effekt», eine durch die Bestrahlung induzierte Regression von Tumoraläsionen, die fern von der initial bestrahlten Läsion liegen (10, 11). Verschiedene Mechanismen, die diesen Effekt verursachen können, werden diskutiert. Einerseits kann die Bestrahlung einen sogenannten immunogenen Zelltod verursachen, der zur Freisetzung von Antigenen und Zytokinen führt und dadurch die lokale Immunantwort verstärkt (12, 13). Andererseits nimmt die Expression von MHC Klasse I Molekülen durch die Radiotherapie zu, was die Einwanderung von Immunzellen in den Tumor fördert (14-16). Zudem wird durch die Bestrahlung

das intratumorale T-Zell-Repertoire vergrössert (17). Kürzlich veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass die Wirkung von Ipilimumab mit der Anzahl Neo-Epitope – also durch Mutationen neu entstandene Proteine, die auf Tumorzellen präsentiert und von T-Zellen erkannt werden können – korreliert (18). Es ist also gut denkbar, dass die Freisetzung von Antigenen und die Veränderung des T-Zell-Repertoires durch die Bestrahlung und die Verbesserung der T-Zell-Effektorfunktion durch Ipilimumab synergistisch wirken können. So konnten präklinische Studien in Mausmodellen Synergien zwischen Radiotherapie und Immuntherapien zeigen (17, 19-21). Kürzlich wurden auch erste Fälle von Patienten mit Melanomen oder Lungenkarzinomen beschrieben, bei welchen eine abskopale Tumorreaktion unter kombinierter Bestrahlung und Immuntherapie beobachtet werden konnte (22-25). Interessanterweise zeigte eine retrospektive Analyse, dass die Kombination von Ipilimumab und Radiotherapie bei 29 Patienten, die im Rahmen einer grossen Studie mit verschiedenen Dosierungsschemata von Ipilimumab behandelt wurden, nicht mit signifikant höherer Toxizität verbunden war (26).

Zusammenfassend ist die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren mit Behandlungen wie der Radiotherapie, die eine zusätzliche Stimulation der Immunantwort verursachen können, eine vielversprechende Therapieform, die das Überleben von Krebspatienten weiter verbessern könnte, dies bei akzeptablen Nebenwirkungen. Die Wahl des optimalen Checkpoint-Inhibitors sowie die Untersuchung verschiedener Tumorentitäten wird Gegenstand weiterer Studien sein.

Referenzen

1. Mittal D et al. New insights into cancer immunoeediting and its three component phases – elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2004; 27:16-25.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013; 39(1):1-10.
3. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1(2):85-91.
4. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med.* 2010; 363(8):711-23.
5. Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364(26):2517-26.
6. Schadendorf D et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(17):1889-94.
7. Robert C et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014; 384(9948):1109-17.
8. Weber JS et al. PD-1 checkpoint inhibitor, nivolumab vs investigator's choice chemotherapy in the second-line treatment of patients with advanced melanoma. *ESMO.* 2014; Abstr LBA3_PR.
9. Wolchok JD et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(2):122-33.
10. Mole RH. Whole body irradiation – Radiobiology or Medicine. *The British Journal of Radiology.* 1953; 26:234-41.
11. Kingsley DP. An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma. *The British Journal of Radiology.* 1975; 48:863-66.
12. Ma Y et al. Chemotherapy and radiotherapy: cryptic anticancer vaccines. *Seminars in immunology.* 2012; 22:113-24.
13. Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012; 84:879-80.
14. Shiao SL, Coussens LM. The tumor-immune microenvironment and response to radiation therapy. *Journal of mammary gland biology and neoplasia.* 2010; 15:411-21.
15. Yoshimura M et al. Microenvironment and radiation therapy. *BioMed research international.* 2013; 685308.
16. Golden EB, Formenti SC. Is tumor (R)ejection by the immune system the «5th R» of radiobiology? *Oncoimmunology.* 2014; 3:e28133.
17. Victor CT-S et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature.* 2015; doi10.1038/nature14292
18. Snyder A et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Eng J Med.* 2014; 371:2189-99.
19. Chakravarty PK et al. Flt3-ligand administration after radiation therapy prolongs survival in a murine model of metastatic lung cancer. *Cancer Res.* 1999; 59:6028-32.
20. Demaria S et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local irradiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11:728-34.
21. Dewan MZ et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:5379-88.
22. Stamell EF et al. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2013; 85:293-5.
23. Postow MA et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Eng J Med.* 2012; 366:925-31.
24. Hiniker SM et al. Abscopal effect in a patient with melanoma. *N Eng J Med.* 2012; 366:2035.
25. Golden EB et al. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1:365-72.
26. Barker CA et al. Concurrent radiotherapy and ipilimumab immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1:92-8.

Korrespondenz:

Dr. med. Daniela Thommen, PhD
 Spezialassistentin Medizinische Onkologie
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4, CH-4031 Basel
 daniela.thommen@usb.ch



GICC 2016

3rd St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference: Primary Therapy of Early GI Cancer Focus on Pancreatic Cancer

Under the auspices of EORTC

10–12 March 2016, St. Gallen/Switzerland



First Announcement

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

13-ICML: a new and big success!

Franco Cavalli, ICML president

More than 3500 participants attended the 13-International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) in Lugano between 16-20 June 2015. Considering the logistic difficulties, the organizers had tried to limit the participation to 3000 registrations: this proved, however, to be impossible. Thanks to the splendid weather, at the end the logistic difficulties were less pronounced than the organizers had feared. Overall, the meeting was a new and enormous success, which proves once more that ICML has really become the most important and central gathering in the field of lymphoid neoplasias. Participants were from 90 countries and, what is probably more important, the US was the country which sent by far the biggest number of abstracts. This recognizes the quality of ICML, since North Americans generally prefer not to send their latest results to meetings which occur in Europe.

The day before the official opening of the Congress (17th June), there was as always a closed workshop, where the hottest question of the moment is generally discussed by 60 experts. The topic of the workshop this time was «Follicular Lymphoma: Recent Insights and Future Directions (moving towards biology-driven treatments?)». A lot of new basic and clinical data were presented in a very intense workshop, which was chaired by R. Gascoyne (Van-

couver) and E. Zucca (Bellinzona). This workshop was organized in cooperation with AACR and the outcome will be summarized in a review paper, which will be shortly published in *Clinical Cancer Research*.

The Henry Kaplan Memorial Lecture, coupled with the San Salvatore Award, is always the most significant keynote lecture presented at ICML. This time it was the turn of L.M. Staudt (NCI), who discussed the «therapy of lymphoma inspired by functional and structural genomics», describing mainly how they were able to devise the different pathways, along which many new targeted therapies have now been developed for the treatment of malignant lymphomas. Another very significant moment of the latest ICML was, during the AACR-ICML joint session, the presentation by Dr. Swerdlow for the first time of the «Update on the revision of the WHO lymphoma classification», a revision which will be published in its final form in a monograph expected for 2016.

As it is used in all major meetings, the three most interesting papers were presented in the Plenary Session. The first one (B. Johnsson, Cancer Research UK) described the first analysis of the RATHL study, in which response-adapted therapy based on interim PET was evaluated in patients with HL, both regarding escalating as well as de-escalating the intensity of the treatment. More than 1200 patients were registered: the study suggests that interim PET after two courses of ABVD can be used to guide the subsequent treatment, both as regards omission of Bleomycin (in case of response) as well as by escalating to BEACOPP by PET-remaining positive. In general the topic of PET-based therapy was one of the most discussed subjects during ICML, including the controversial debate as regards its use in early-stage HL between J. Connors (YES) and M. Hutchings (NO). At the end the vast majority of the participants voted for the YES position. In a presentation, which arose a lot of interest since it will most probably change the standard of treatment, A. Ferreri, in the name of IELSG, presented the first evaluation of a randomized trial in more than 200 patients with primary CNS lymphoma. By adding Thiotepea and Rituximab to the standard IELSG treatment (ARA-C/Methotrexate) the





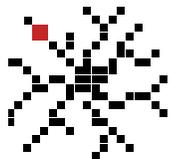
response rate doubled and already at this first analysis the overall survival seems to be improved. The last presentation at the Plenary Session (J. Timmerman) dealt with the results elicited with Nivolumab (PD-1 blocking antibody) in Non-Hodgkin lymphomas, whereby the results are encouraging, but less spectacular than those which have been observed and recently published in HL.

It would be impossible to summarize here more than 150 oral presentations. Beside the role of PET in guiding the treatment, some of the most discussed topics were: which preclinical model should be used to assess the potential usefulness of the hundreds of new drugs which become available? How should we combine targeted treatments, since their toxicity, at least in combination, seems to be higher than expected? Will immunotherapy alone solve the therapeutic problems in at least some subtypes of lymphoma or should a combination of chemo- and immunotherapy still be the standard?

Some of the more lively sessions are represented by the clinical case discussion, in which lately US vs. Europe discussion are held, in order to better appreciate differences in the daily management of lymphoma patients on both sides of the Atlantic. The last time the confrontation was «France against Mayo Clinic», this times it was «Italy against the Cancer Centers in New York». As always, also this time specific sessions were organized for radio-oncologists, pathologists and pediatric oncologists.

Overall, the success of ICML demonstrates that despite the logistic problems and the current overevaluation of the Swiss Franc, such congresses are still possible in Switzerland. It is a pity that the St. Gallen Breast Cancer Conference will no longer be organized in our country, but ICML will continue to expand and to remain in Lugano.

Franco Cavalli



13-ICML

13th International Conference on Malignant Lymphoma
Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland, June 17-20, 2015



2015

- 22.-24.10.
Mailand, IT
World Oncology Forum - Stop Cancer Now! Prevent the Preventable
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
mfregonese@eso.net, www.eso.net
- 24.-27.10.
Nice, FR
ESGO19 – European Gynaecological Oncology Congress 2015
www.esgo.org
- 30.-31.10.
St. Gallen
Fünftes Symposium Integrative Onkologie und Forschung – Schwerpunktthema Integrative Kinderonkologie
Leitung: Prof. T. Cerny, Prof. P. Heusser, Dr. M. Schlaeppli, Prof. U. Wolf
www.integrative-oncology.ch / Ermina Zecic, Tel. +41 (0)71 494 64 30, ermina.zecic@kssg.ch
- 02.-04.11.
Rom, IT
Molecular Diagnostics, Genomics and Epigenetics in Clinical Oncology
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *rdemartini@eso.net, www.eso.net*
- 05.11.
St. Gallen
6. Interdisziplinäres Protatakarzinomsymposium
St.Gallen Oncology Conferences / Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St.Gallen
www.oncoconferences.ch, info@oncoconferences.ch
- 05.-07.11.
Lisbon, PT
ABC3 – Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *cfrazzingaro@eso.net, www.eso.net*
- 16.-20.11.
Strasbourg, FR
2nd ESOP-ESO Masterclass in Oncology Pharmacy
ESOP Membershipservice, c/o DGOP e.V., Veritaskai 6, D-21079 Hamburg
membershipservice@esop.li, www.esop.eu
- 26.-27.11.
Zürich
SAKK Halbjahresversammlung
www.sakk.ch
- 27.-28.11.
Rom, IT
Molecular Diagnostics, Genomics and Epigenetics in Clinical Oncology
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 I-Milan, *rdemartini@eso.net, www.eso.net*
- 26.-28.11.
Wien AT
18. Zentraleuropäisches Seminar «Methodik klinischer Prüfung in der Onkologie»
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (DESO) / ACR-ITR VIENNA / LBI-ACR VIENNA
Seminarleiter: Univ.-Prof. Dr. Christian Dittrich
Auskunft: Angewandte Krebsforschung – Institution für Translationale Forschung Wien (ACR-ITR VIENNA)
c/o Bernardgasse 24/2, A-1070 Wien, *ch.dittrich@cbello.at, www.acr-itr-vienna.at*

2016

- 29.-31.01.
Bellinzona
LyFE - Lymphoma Forum of Excellence «What's new in lymphoid neoplasias?»
IOSI Scientific Secretariat, Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
info@lymphomaforum.ch, www.lymphomaforum.ch
- 12.-13.02.
Milan, IT
Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *rdemartini@eso.net, www.eso.net*
- 18.-20.02.
St. Gallen
26. Ärzte-Fortbildungskur in Klinischer Onkologie
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch (Rubrik deso) oder *www.kssg.ch* (Rubrik Veranstaltungen)
- 10.-12.03.
St. Gallen
**3rd St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference:
Primary Therapy of Early GI Cancer / Focus on Pancreatic Cancer**
St. Gallen Oncology Conferences (SONK), c/o Tumor and Breast Center ZeTuP, Rorschacherstrasse 150
CH-9006 St. Gallen, *info@oncoconferences.ch www.oncoconferences.ch*
- 12.-17.03.
Ermatingen
15th ESO-ESMO Masterclass in Clinical Oncology
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *fmarangoni@eso.net, www.eso.net*
- 12.-17.03.
Ermatingen
9th ESO-ESMO Masterclass in Oncology Nursing
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *fmarangoni@eso.net, www.eso.net*
- 17.03.
Bern
18. Schweizer Onkologiepflege Kongress - 18ème Congrès Suisse des soins en oncologie
www.onkologiepflege.ch
- 21.-23.04.
Warth
b. Frauenfeld
20. Internationales Seminar «Palliativbetreuung von Tumorkranken»
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch (Rubrik deso)
- 01.-02.09.
St. Gallen
19. Internationales Seminar «Onkologische Pflege - Fortgeschrittene Praxis»
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch (Rubrik deso)