

Dezember 2016

04

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 36

SCHWEIZER
KREBSBULETIN
BULLETIN SUISSE
DU CANCER

Das Tumorzentrum am
Universitätsspital Basel
S. 335

Schwerpunkt:
Prostatakarzinom



Editorial

- 283-284 Prostatakarzinom: the long and winding road
G. Thalmann

Pressespiegel

- 287-289 Cancer in the media

Krebs-Politik beleuchtet

- 291 Mit Lieferengpässen umgehen
292 Gérer les pénuries de médicaments
O. Schipper

Nationale Strategie gegen Krebs

- 293 Integrierte Versorgungsorganisation
P. Groux

**Ein kontroverses Thema:
Optimale Therapie des lokal
fortgeschrittenen Prostatakarzinoms**

- 295-298 Die Sicht der Urologie
M. Spahn
299-302 Die Sicht der Radio-Onkologie
A. Papachristofilou

Schwerpunktthema: Prostatakarzinom

- 305-307 Neue Radiopharmaka in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms
I. Burger
308-310 Der Gleason-Score im Wandel der Jahrzehnte
N. Rupp, P. Wild
311-312 Forschung und Fortschritte beim Prostatakarzinom: die Rolle der SAKK
R. Cathomas, C. Rentsch
313-315 Schaffung einer umfassenden Serum-Biobank in der Schweiz
T. Mühlbach
316-317 «'Männer': Terra incognita, wenn es um Gesundheit und Krankheit geht?»
F. Luck
318-319 First prostate cancer unit in Ticino
A. Costa
320-321 The Movember Foundation announces award of € 800.000 in prostate cancer projects in Switzerland
P. Mitcheson
322-324 Bedürfnisse von Männern mit Prostatakrebs: Welche Unterstützung kann die Pflege anbieten?
M. Eicher, A. Margulies

Originalartikel

- 327-331 Understanding literature-based health economic analyses in oncology
K. Matter-Walstra, Z. Ademi

Swiss Cancer Center: Basel

- 334-341 Das Tumorzentrum des Universitätsspitals Basel ist für innovative Krebstherapien gerüstet
A. Beiglböck, H. Läubli, C. Roelitz, S. Rothschild, A. Wicki, A. Zippelius

**SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft
für Klinische Krebsforschung**

- 343-344 Viviane Hess wird Vizepräsidentin der SAKK
T. Mühlbach
345 Effektivität und Verträglichkeit der Immuntherapie steigern
R. von Moos

- 346-347 Mit molekularer Onkologie die Zukunft der klinischen Krebsforschung prägen
S. Rothschild

**SPOG Schweizerische Pädiatrische
Onkologie Gruppe**

- 349-352 Potential Predictive Biomarkers used to optimize treatments for Sinusoidal Obstruction Syndrome in pediatric Hematopoietic stem cell transplantation
P. Huezo-Diaz, C. Rao S Uppugundur, M. Ansari

**NICER National Institute for Epidemiology
and Registration**

- 354-359 Effects of age and stage on prostate cancer survival in Switzerland
S. Robmann, C. Bouchardy, M. Mousavi, M. Lorez, V. Arndt and the NICER Working Group

KLS Krebsliga Schweiz

- 361 Walter Felix Jungi gewinnt den Krebspreis, Thomas Leuenberger – oder «Baldrian» – den Anerkennungspreis
362 Le Prix de la Ligue suisse contre le cancer est décerné à Walter Felix Jungi, Le Prix de reconnaissance à Thomas Leuenberger
O. Schipper
363 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer
364 Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen
Dépôt des demandes de subides et de bourses

KFS Krebsforschung Schweiz

- 367 25 Jahre Stiftung Krebsforschung Schweiz
25 ans fondation Recherche suisse contre le cancer
O. Schipper

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 368 Fortbildungen – formations continues 2017

**SGMO Schweizerische Gesellschaft für
Medizinische Onkologie**

- 369 Glivec® GI v. Glivec® GIST: How two letters can make a big difference
A. Roth

Cooperative Groups

- 370 A European Collaborative Group against Primary CNS Lymphomas
A. Ferreri
371-373 The European Patients Academy on Therapeutic Innovation: The EUPATI Project
C. Schmid, C. Sessa, H. Voelkle
374 The 5th ETOP Residential Workshop was held in Amsterdam, the Netherlands
H. Roschitzki

Der seltene Fall

- 378-379 Unusual bleeding during ibrutinib treatment in a TP53 disrupted chronic lymphocytic leukemia patient
E. Fernandes, D. Rossi

Kongressberichte

- 380-383 2nd International Conference on New Concepts in B-Cell Malignancies, ESH – European School of Hematology, Estoril, Portugal 9-11 September 2016
Eugenio Gaudio

Agenda**Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 1/2017: Molekularbiologie und Pathologie**

Nr. 1/2017: 11. Januar – Nr. 2/2017: 12. April – Nr. 3/2017: 12. Juli – Nr. 4/2017: 13. September

Prostatakarzinom

the long and winding road

Die Fortschritte beim Prostatakarzinom in den letzten Jahren waren vielseitig und eindrücklich. Im Gegensatz zu noch vor 20 Jahren steht uns heute eine Vielfalt an diagnostischen und therapeutischen Optionen zur Verfügung. Auf der anderen Seite stehen wir vor dem – von der US Preventive Services Task Force (USPSTF) ein Stück weit gerechtfertigt aufgeworfenen – Problem der Überdetektion und der daraus sich ergebenden Gefahr einer Überbehandlung. Der Umstand, dass der PSA-Wert nicht der ideale Tumormarker ist und mit Vor- und Weitsicht interpretiert werden muss, ist allen Beteiligten mittlerweile klar. Den PSA-Wert nicht zu bestimmen, wie in den USA aufgrund der Empfehlung der USPSTF erfolgt, hat seit der Umsetzung durch die Behörden zu einer Zunahme an Hochrisikoprostatakarzinomen von rund 10% geführt (Welch HG et al., NEJM 2016), was das bestehende Problem nicht löst und bei sich ausbreitender Anwendung die Prostatakarzinomversorgung um Jahrzehnte zurückwerfen wird. Ziel muss es sein, den Patienten, der einer Abklärung und einer Therapie bedarf, klar von Patienten abzugrenzen, die keiner Abklärung und keiner Therapie bedürfen. Die ProtecT Studie aus England hat klar aufgezeigt, dass die aktive Überwachung bei Patienten mit niedrig- und intermediärem Risiko eine valide Option ist (Hamdy FC et al., NEJM 2016). Hier liegt die grosse Herausforderung, die viele angenommen haben, aber wir stehen immer noch vor dem Dilemma ‘Übertherapie versus Unterversorgung’. Wir werden im klinischen Alltag immer wieder von der eigenwilligen Biologie des Prostatakarzinoms überrascht. Nebst dem eigenen Anspruch, unsere Patienten optimal zu versorgen, sehen wir Onkologen, Radioonkologen und Urologen, sowie andere in der Betreuung des Prostatakarzinoms involvierten Disziplinen, uns zunehmend konfrontiert mit einem Gesundheitssystem, welches zusehends teurer und ökonomisiert wird und den Erwartungen und nachvollziehbaren Ansprüchen unserer Patienten, die das berappen müssen, entgegensteht. Die optimale, vernünftige und letztlich kostengünstige Versorgung der Patienten mit Prostatakarzinom wird die grosse Herausforderung der nächsten Jahre. Gerade hier wird der SAKK ein grosser Stellenwert zukommen und hier hat die SAKK auch bereits viel geleistet.

Eine der Grundlagen des Verständnisses des Problems Prostatakarzinom ist die Epidemiologie. Hier hat NICER seit Jahren für die Schweiz wertvolle Arbeit geleistet und der Krebsmonitoring Report in dieser Ausgabe des Schweizer Krebsbulletins liefert wichtige Informationen.

Die Erkenntnis der Variabilität und Heterogenität der Tumore wie auch des betroffenen Patienten haben in den letzten Jahren zu den Konzepten «Personalized Medicine» und «Precision Medicine» geführt, Konzepte die im Ansatz schon seit Jahren von vielen im Rahmen von Tumorboards angewandt werden, aber sicher noch im Rahmen ausgereifter klinischer Studien vertieft und verfeinert werden müssen. Neu ist, dass wir nun in der Lage sind, dank molekularbiologischen Ansätzen den Tumor genetisch zu typisieren und gezielt zu behandeln, was bei anderen Tumorentitäten etabliert ist und weiter fortgeschritten ist als beim Prostatakarzinom. Hier ist Handlungsbedarf in der Schweiz und weltweit. Die SAKK hat mit der Schaffung einer umfassenden Serum-Biobank in der Schweiz (SAKK 63/12) ein zeitgemäßes und wichtiges Projekt und Instrument unterstützt.

Die pathologische Beurteilung hat sich gewandelt und vertieft. Endlich wurde die Gleason Score Klassifikation, die bei Patienten und Angehörigen immer wieder für Irritationen gesorgt hat, den heutigen Gegebenheiten angepasst, von Wild und Rupp in dieser Ausgabe des Krebsbulletins abgehandelt. Auch hier finden sich immer mehr Verfeinerungen und die Erfassung molekularer Veränderungen wird zu einer gezielteren Behandlung der Patienten führen.

Auch in der Nuklearmedizin waren in den letzten Jahren viele Fortschritte zu verzeichnen, nicht nur in der Diagnostik mit dem PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) als Ligand für das PET-Scan und in ersten Studien als Ligand für die therapeutische Radioisotopenapplikation, sondern auch mit neuen Radioisotopen wie dem Radium-223, das sich einen Platz im modernen Armamentarium der Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms erobert hat. Der Stellenwert des viel versprechenden PSMA-PET Scans muss aber nun in klinischen Studien evaluiert und validiert werden, bevor wir alleine auf diese Methode gestützt unsere Therapieentscheide fällen.

In einer Gegenüberstellung beleuchten Dr. Alexander Papachristofilou und Prof. Martin Spahn die Datenlage bei der optimalen Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms aus Sicht des Radioonkologen und des Urologen. Die gute Zusammenarbeit dieser beiden Fachrichtungen in der SAKK bei den urogenitalen Tumoren profitiert von der kritischen Auseinandersetzung und Hinterfragung mit den erreichten Resultaten und erlaubt die Entwicklung neuer Studien und Protokolle.

Nicht zuletzt sind Entwicklungen im Bereich der Pflege zu erwähnen. Im Artikel von Frau Eicher und Frau Margulies, einer Pionierin in der pflegerischen onkologischen Versorgung, werden die neuesten Konzepte vorgestellt. Der Einsatz der Pflege kommt immer früher zum Zuge, wie z.B. zur Hilfe bei der psychologischen Verarbeitung der Diagnose Prostatakarzinom durch ausgebildete «advanced nurse practitioners», die ergänzend zur ärztlichen Information dem Patienten und seinen Angehörigen im Laufe der Abklärungen und zur Fällung des Therapieentscheides zur Seite stehen.

Exemplarisch für die umfassende Betreuung des Prostatakarzinompatienten berichtet Dr. Costa über die Erfahrungen des Prostate Unit Ticino.

Die Vielfalt und -seitigkeit der Artikel in dieser Ausgabe des Krebsbulletin weisen auf die vielen Fortschritte, die erreicht wurden, hin. Die Versorgung des Prostatakarzinoms hat in vielen Bereichen aufgeholt und die SAKK hat wesentlich dazu beigetragen. Danke.

Prof. Dr. med. George Thalmann
Direktor der Universitätsklinik für Urologie, Inselspital Bern
george.thalmann@insel.ch

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: Thomas Mühlbach, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern
Tel. 031 508 41 79, Fax 031 508 41 42, Email: thomas.muehlebach@sakk.ch

NICER

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

SPOG

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

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@krebsliga.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
Responsible: Prof. Dr. Damien Weber, Paul Scherrer Institut, 5232 Villigen
Tel. 056 310 58 28, Fax 056 310 35 15, Email: damien.weber@psi.ch

ONCOCAMPUSS

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: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich
Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, Email: sgmo@promedicus.ch

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie SG Path
Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murterstrasse 31, 3010 Bern
Tel. 031 632 32 47, Email: rupert.langer@pathology.unibe.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

AbbVie AG
Amgen Switzerland AG
Astellas Pharma AG
AstraZeneca AG
Bayer (Schweiz) AG
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
Bristol-Myers Squibb SA
Celgene GmbH
Eli Lilly (Suisse) SA
Genomic Health Int'l Sàrl

Gilead Sciences Switzerland Sàrl
Incyte Inc.
Janssen-Cilag AG
Jazz Pharmaceuticals
Lipomed AG
Merck (Schweiz) AG
MSD Merck-Sharp&Dhome-Chibert 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
Shire
Spectrum Pharmaceuticals
Takeda Pharma AG
Teva Pharma AG
Vifor AG

China: health takes priority

In 2013, called for three steps to tackle China's health challenges: understand the underlying causes for the rapid health transitions; support innovative, robust, and transparent research; and establish and implement sound health policies. This month, at China's highest-profile national health conference in 20 years, President Xi Jinping has placed health at the heart of all policy making and called for full protection of every citizen's health by stating: «an all-around moderately prosperous society cannot be achieved without the people's all-round health».

His words signal a new approach to development in China. In the past 67 years, the country's priorities have switched from securing political stability to intense economic development. Now, a major goal of government will be to ensure the health of the population through the improvement, protection, and maintenance of the entire health system, including its social, economic, political, cultural, and ecological determinants.

Although China has made substantial gains in health, several areas will need special attention if all-round health is to be achieved. The main issues affecting China are chronic diseases such as hypertension and diabetes, and their risk factors, such as smoking and obesity; addressing these threats will require a combination of prevention and treatment, and the latter will only be facilitated through increasing coverage by family doctors. Although these goals are laudable, it is difficult to put into place mechanisms for implementing «health for all» policies, especially for other ministries that have different priorities; doing so will require unprecedented political will. Furthermore, orienting towards prevention is difficult; increasing family doctor coverage and community-based solutions mentioned in Xi's speech will be crucial to ensuring this happens.

President Xi has heeded the message at the core of our 2013 issue: «Achieving better health outcomes should not be limited to the health sector». His recognition that health is affected by upstream factors in the wider economy, environment, and working conditions signals a welcome new focus on social determinants of health and public health in China.

The Lancet, September 3, 2016

For Xi Jinping's statement on health in all policies see http://www.china.com.cn/oppcc/2016-08/22/content_39138640.htm

Incredible shrinking Obamacare

During the debate over Obamacare, both supporters and opponents assumed the giant law would transform the American health care system. The supporters argued that the system would help Americans purchase health insurance through carefully regulated state exchanges. President Obama envisioned a day when consumers could shop for health coverage «the same way you'd shop for a plane ticket on Kayak or a TV on Amazon».

In 2010, the Congressional Budget Office estimated there would be 21 million Americans using the exchanges by now. Many supporters argued that the exchanges would eventually replace the current dominant employer-based system.

The promise of Obamacare was that it would foster competition and offer lower premiums while covering tens of millions of Americans without, as Obama often put it, adding a dime to the deficit.

Unfortunately, most of the exchanges are in serious trouble. As many critics pointed out at the time, the law is poorly designed to induce younger, healthier people to get into the system. The penalties attached to the individual mandate are too weak. The subsidies are too small. The premiums are too costly. The deductibles are too high. Many doctors aren't participating in the networks.

Only about 12 million people are in exchanges. More important, the exchanges are attracting sicker, poorer people, who drain money, and are not attracting the healthier people who pour money in.

Many insurers are suffering catastrophic losses and pulling out. As James Capretta of the American Enterprise Institute has noted, Aetna has lost \$430 million since January 2014 on insurance plans sold through Obamacare and is withdrawing from 11 of its 15 states. United Healthcare has lost \$1.3 billion on the exchanges and will cut its participation to three states from 34.

That means less coverage; 24 million Americans still lack health insurance. That means less competition. Before too long, a third of the exchanges will have just one insurer in them. That also means higher premiums. Blue Cross Blue Shield has requested a 62 percent increase for next year in Tennessee and an average 65 percent increase in Arizona. Some experts put the national requested increase at 23 percent.

The exchanges are also producing less coverage. The insurers that are staying offer pared-down restrictive plans that look more like Medicaid.

Does this mean Obamacare is failing? No. The law has produced many positive outcomes across the health care world. More than 20 million more Americans have coverage because of it, and the evidence suggests their health has improved.

But it does mean Obamacare is not what we thought it would be. It's a much more modest add-on to the pre-existing system. Sarah Kliff put it well in Vox: «Obamacare's insurance expansion is on the path to looking like other safety net programs we know, offering limited services to a predominantly low-income population».

Kliff quotes former administration official Michael Adelberg: «The exchange population — 85 percent of which qualifies for financial assistance — looks a lot like the Medicaid population. And with it, we're seeing the start of the Medicaid-ization of exchange plans: narrow networks with no frills».

Again, this is not bad. But we'd have had a very different debate if we knew the law was going to be a discrete government effort to subsidize health care for more poor people. For one thing, Democrats would have probably paid a much smaller political price if their effort wasn't billed as an extravagant government grab to take over the nation's health care system. The administration imagined something transformational; it ended up with something significant but incremental.

There are also lessons for people who think about policy making. First designing technocratic systems that will actually work is really hard. Second, designing effective technocratic systems that can pass politically is really, really hard. Third, designing politically plausible technocratic systems in a country divided on fundamental philosophy is hardness on stilts. Philosophically, Obamacare tried to split the difference between European-style government coercion (the individual mandates) with a traditionally American respect for competition and freedom of choice (the exchanges).

But lawmakers couldn't stomach a law involving forceful coercion (punishing penalties to make the young take part) and they couldn't stomach a more purely market-based system. They wound up with a nonfunctioning compromise. From here on out the health care debate will return, but in polarized form. Democrats are already really pushing for the public option, a heavier state player. Republicans are pointing out that technocrats are bad at designing

dynamic systems and the insurance markets should work more like traditional markets. The next president will have to deal with all this, especially if the exchanges go into a death spiral, even though the subject has been basically ignored in the campaign.

It will be hard to govern after a campaign about nothing.

International New York Times,
September 7, 2016

Furchtbare Mediziner

Keine andere Berufsgruppe war der Naziideologie so verbunden wie die Ärzte – eine Spurenrecherche

«Man kann heute sagen, dass bei keinem anderen akademischen Beruf die nationalsozialistische Propaganda solche Erfolge erzielt hat wie gerade bei den Ärzten.» Dies schrieb im November 1932 der Berliner Arzt und sozialdemokratische Reichstagsabgeordnete Julius Moses, der 1942 im KZ Theresienstadt ermordet wurde. Seine Kollegen folgten aber nicht nur der Ideologie, viele von ihnen wurden zu Mittätern – bei Zwangsterilisierungen, «NS-Euthanasie» und Menschenversuchen in Konzentrationslagern und Heilstätten. Sie haben damit den hippokratischen Eid gebrochen, der sie verpflichtet, Kranke zu heilen und Patienten nicht zu schaden.

Nicht nur Feigheit und Opportunismus trieben die Ärzte an, sondern auch Überzeugungen, die sie schon vor 1933 ausgebildet hatten. 45 Prozent der Mediziner gehörten am Ende der Naziherrschaft der NSDAP an. Unter den Lehrern, die viel stärker unter einem Bekenntniszwang standen, waren es «nur» 23 Prozent. Jeder vierte männliche Arzt war in der SA, 7,3 Prozent der Mediziner organisierten sich in der SS. Warum die Nazipropaganda gerade in dieser Berufsgruppe derartig wirkte, ist bis heute nicht völlig klar. Jedoch zeichnen sich einige Ursachen ab. Die wirtschaftlichen Krisen in der Zeit der Weimarer Republik und damit verbundene Abstiegsängste betrafen große Teile des Mittelstandes. Auch die Ärzte mussten sich in der industrialisierten Gesellschaft neu orientieren und speziellen Herausforderungen in der Folge Bismarckscher Sozialpolitik stellen. ...

Anhänger der «Rassehygiene»

Nicht nur Abstiegsängste und relative ökonomische Not bewegten die Ärzte. Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurden öffentliche Debatten über die ethischen und wissenschaftlichen

Grundlagen ärztlichen Handelns geführt. Waren Mediziner in erster Linie Naturwissenschaftler? Welche Rolle spielten soziale Faktoren? Die Entwicklung der Wissenschaften führte auch zur Ausbildung neuer Ideologeme. Rassentheorien, Sozialdarwinismus und Genetik schienen eine entsprechende gesellschaftliche Veränderung vorwegzunehmen.

Eine grundsätzliche Kritik an den Krankenversicherungen etwa berief sich auf den Sozialdarwinismus. Durch umfassende Kassentätigkeit erfolgte eine «Kontraselektion»: ein Vorgang, der «natürlicher Auslese» entgegenwirke, schwache und kranke Individuen künstlich am Leben erhielte. Erwin Liek nannte in seinem Mitte der 20er Jahre erschienenen Buch «Der Arzt und seine Sendung» als Nachteil der Krankenversicherungen, dass sie die körperliche und seelische Verweichung begünstigten. Zwei Drittel der Behandlungen seien überflüssig, die Ärzte tendierten zu «flüchtiger Ramscharbeit». Liek überhöhte in arg verzerrender Weise seinen Berufsstand, genoss damit in den entsprechenden Interessenvertretungsorganen allerdings Anerkennung.

Die Eugenik kam im letzten Drittel des 19. Jahrhunderts in Europa und den USA auf. Sie ging von der nicht selten rassistischen Annahme aus, dass durch eine aktive selektive Fortpflanzung die evolutionäre Entwicklung des Menschen bzw. ganzer Völker möglich sei. Nur eine aktive Bevölkerungspolitik – etwa durch Sterilisation, Eheverbote und -förderung – könne die Degeneration von Gesellschaften aufhalten. Nicht nur die Krankenkassen speziell, sondern auch Urbanisierung und Industrialisierung trügen dazu bei, dass sich Kranke und sozial Schwache verbreiteten. Nach dem Ersten Weltkrieg war die Ansicht populär, dass die Besten ihr Leben auf dem Schlachtfeld gelassen und die Schwachen überlebt hätten...
...

Junge Welt, 8. September 2016

La dignité des soignants bafouée au nom de l'efficience

Cinq infirmiers se sont suicidés au cours des derniers mois. Leur détresse est révélatrice de l'ordre gestionnaire qui sévit à l'hôpital. La logique technocratique ne doit plus occulter l'engagement des professionnels de santé.

Ces derniers mois, cinq infirmiers se sont suicidés. Pour certains, sur leur lieu de travail. De tels drames humains sont révélateurs des conséquences d'évolutions qui ont bouleversé

les pratiques du soin à travers des décisions essentiellement d'ordre gestionnaire. Les valeurs constitutives de missions exceptionnelles assumées au service du bien commun sont bafouées par des procédures trop souvent contestables.

L'hommage qu'il convient de rendre à ces cinq professionnels de santé ne saurait se satisfaire de propos compassionnels. Il relève désormais d'une attention politique. La prévention de la «maltraitance institutionnelle» constitue une approche insuffisante et palliative, alors qu'il importe désormais de mener une concertation susceptible de réhabiliter et de respecter les fondements de l'engagement soignant.

La technicité du soin et des missions d'accompagnement semble dans bien des circonstances primer sur leur humanité. La disponibilité à l'égard des personnes est renié au bénéfice du temps consacré à la mise en œuvre des procédures et des protocoles, dans un contexte où, trop souvent, le rationnement entrave les capacités d'intervention. Cela au motif d'une exigence de rationalité dans l'organisation des fonctions et d'une adaptabilité des compétences à des métiers et à des savoirs qui perdent ainsi à la fois leurs identités et leurs motivations humaines.

Au nom du dogme de l'efficience souvent sollicité pour cautionner des renoncements, les réorganisations, restructurations, redéploiements et autres modalités du management de terrain s'acharnent à redistribuer, répartir, ventiler de manière indifférenciée des intervenants professionnels mis en cause dans leurs valeurs propres, leurs aptitudes, leurs qualifications. Ils ont le sentiment d'une disqualification, et, pour certains d'entre eux, d'être en quelque sorte les victimes expiatoires d'un contentieux dont ils ne maîtrisent pas les intrigues. Ce reniement de ce qu'ils sont dans leur dignité professionnelle est éprouvé de manière d'autant plus injuste que, depuis des années, les évolutions rendues possibles par des professionnels motivés ont elles-mêmes fait évoluer les pratiques afin de parvenir à l'optimalisation des moyens.

L'obsession du performatif

L'autonomie des professionnels, l'appropriation concertée des décisions, la vie en équipe au sein de services attentifs aux valeurs portées par un projet partagé, sont au mieux négligées et trop souvent bafouées, voire annihilées, sacrifiées dans cette entreprise de remembrement. Le discours managérial est repris comme un mantra qui pénètre l'espace des pratiques, façonne des modes de pensée, altère la pertinence des actes, ramène les enjeux à l'obsession du quantitatif et du performatif, au point d'en paraître parfois caricatural ou alors tragique. À cet égard la dénomination de certaines fonctions dites innovantes comme celles

de «gestionnaire de lits», «gestionnaire de cas» ou «gestionnaire de soins», s'avère aussi révélatrice de logiques, de mentalités et de conduites professionnelles d'un autre genre. Comme si le systémisme organisationnel incarnait en soi une vertu et générât les solutions adaptées dans un contexte où la relation interindividuelle, l'interdépendance ou tout simplement le principe de confiance avaient jusqu'à présent une évidente fonction de reconnaissance, de cohésion et de motivation.

Au moment où nombre d'efforts sont concentrés sur l'objectif de réduire les pratiques maltraitantes dans le champ du soin, ne serait-il pas paradoxal de refuser la moindre bienveillance précisément à ceux qui ont mission de l'incarner et de la mettre en œuvre auprès des personnes malades qui se confient à eux? Il n'aura jamais été autant question dans le discours politique de «care», de sollicitude, de compassion, de souci témoigné à l'autre, au moment précisément où cette exigence éthique se trouve chaque jour davantage contestée par des décisions structurelles qui fragilisent des pratiques mises en cause dans leur identité et leurs missions sociales.

L'exemplarité a été pendant longtemps constitutive de la culture du soin, pour beaucoup acquise à travers un compagnonnage propice à la transmission de repères, de sensibilités, de savoirs, de conduites et de bonnes pratiques. L'immersion dans un univers complexe, avec ses codes et ses rites, justifie de disposer de références et d'acquis incontestables en termes de légitimité et de compétence. Les bouleversements cumulés intervenus dans les activités et les modes d'organisation affectent les modèles jusqu'alors reconnus, y compris au sein de la communauté médicale. Ils fragilisent les structures, évident de leur signification les idéaux forgés à l'épreuve de l'expérience pour vivre ensemble un projet porteur de cohésion et de fierté.

Ne conviendrait-il pas dès lors de situer au rang des priorités politiques, des préoccupations de la cité, l'urgence de repenser ensemble les valeurs et la dignité du soin, contestées et élaborées en ce qu'elles incarnent de nos principes d'humanité?

Les gestes et les prévenances relevant d'une démarche de soin peuvent être compris comme un engagement d'ordre moral, parti pris d'une présence bienveillante opposée aux tentations de l'indifférence et de l'abandon. C'est pourquoi il est important d'y consacrer une vigilance politique, cela d'autant que le quotidien de l'engagement est fait de confrontations constantes à des interrogations profondes qui sollicitent certes les réflexions, mais tout autant des arbitrages politiques. Il est indispensable que puisse se développer une authentique concertation publique, sous forme d'échanges animés dans les lieux mêmes du soin, qui permette à notre société de comprendre ce qui se joue de vital dans la relation de soin.

Le Monde, 13 septembre 2016

Des carburants toxiques dans les stations africaines

L'ONG Public Eye révèle les pratiques peu scrupuleuses des géants suisses du négoce pétrolier, en Afrique

C'est une autoroute maritime empruntée chaque jour par des dizaines de tankers, le plus souvent affrétés par des sociétés discrètes. Elle démarre aux quais des trois ports d'Amsterdam, Rotterdam et Anvers («ARA», dans le jargon), dotés de dix raffineries et d'importantes infrastructures de stockage. De ce hub, partent près de 50% des produits pétroliers exportés en Afrique de l'Ouest, selon les statistiques des Nations unies. Gibraltar est la principale destination finale indiquée par les affréteurs, puis les marins mettent le cap sur le golfe de Guinée, ses ports encombrés et ses mégapoles souvent embrumées par la pollution.

Ces navires en fin de vie transportent dans leurs cuves du diesel et de l'essence mélangés à d'autres produits chimiques bon marché qui seraient invendables ailleurs, tant la teneur en soufre est élevée: entre 200 et 1000 fois supérieure aux normes européennes. Parfois les mélanges toxiques s'effectuent en mer, à quelques milles des côtes de Gibraltar ou de Lomé, au Togo.

«Faire un paquet de dollars»

Dans le petit milieu du courtage pétrolier, certains parlent de «qualité africaine», extrêmement polluante et émettant de grandes quantités de particules fines. Dévastatrice pour la santé et pour l'environnement, mais très rentable pour les négociants. C'est ce que révèle la vaste enquête menée par l'ONG suisse, Public Eye (ex-Déclaration de Berne), rendue publique jeudi 15 septembre. Un travail rigoureux de trois ans qui jette une lumière crue sur les pratiques des géants suisses de négoce de matières premières comme Vitol, Trafigura et leurs filiales chargées des activités «aval» (rafraîchissement, distribution, commerce). ...

Les carburants de «qualité africaine» sont ensuite écoulés dans des stations essence détenues par ces géants suisses du négoce. Trafigura dispose de sa propre marque, Puma Energy, présente dans dix-neuf pays. Depuis 2011, Vitol opère sous le nom de Shell après avoir racheté 40% des parts du réseau de distribution du pétrolier anglo-néerlandais, ce qui lui permet d'écouler ses carburants dans seize pays africains. Ces deux mastodontes irriguent plus de deux mille stations sur le continent.

A la pompe, ce diesel et cette essence commercialisés en Afrique de l'Ouest contiennent parfois des taux de soufre supérieurs à 3 780 parties par million (ppm), comme l'ont constaté les enquêteurs de Public Eye dans une station essence malienne du pétrolier genevois Oryx. La limite en Europe et aux Etats-Unis est fixée à 10 ppm. La Chine a décidé de s'y conformer en 2017. ...

Du côté des Etats d'Afrique de l'Ouest, il est difficile de faire plier des lobbys pétroliers locaux le plus souvent soutenus par les géants du secteur. Certains présidents louvoient sur ce sujet qui risque de provoquer une hausse des prix à la pompe et une grogne sociale. Ils savent pourtant que la population urbaine devrait tripler d'ici à 2050 en Afrique et que la hausse inexorable des véhicules en circulation laisse entrevoir une détérioration inquiétante de la qualité de l'air. ...

Le Monde, 16 septembre 2016

Mit Lieferengpässen umgehen

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter
Krebsliga Schweiz

Das furchteinflösende Szenario tritt in der Schweiz zwar fast nie ein. Auch wenn ein Medikament zeitweise nicht lieferbar ist, finden die Spitalapotheken in den allermeisten Fällen eine Ausweichlösung, so dass die Patientinnen und Patienten behandelt werden können. Doch «Lieferengpässe sind unvorhersehbar und meist sehr ungemütliche Situationen», sagt Jakob R. Passweg, Chefarzt Hämatologie am Universitätsspital Basel und Präsident der Krebsliga Schweiz.

Für einen plötzlichen Ausfall eines Arzneimittels gibt es viele Gründe. Sie reichen von mehr oder weniger langfristigen Produktionsproblemen (wenn sich beispielsweise herausstellt, dass eine Charge verunreinigt ist oder in einer Fabrik ein Brand ausbricht und die Herstellung lahmlegt) bis zu unerwarteten Pannen beim Transport oder Zollformalitäten, die zeitraubender ausfallen als geplant. Mit Lieferengpässen kämpfen Spitäler immer wieder, seit einigen Jahren scheinen sich die Fälle jedoch zu häufen.

Damit nimmt auch der Aufwand zu, den die Spitalapotheken betreiben müssen. Die Arbeit geschieht hinter den Kulissen, so dass die Patientinnen und Patienten meist nichts davon mitbekommen. Doch «die Organisation von Alternativen ist alles andere als trivial», sagt Enea Martinelli, Chefapotheker der Spitäler Frutigen Meiringen Interlaken AG. Oft kann ein Wirkstoff beispielsweise von anderen Anbietern im Ausland bezogen werden. Oder der gleiche Wirkstoff ist in anderen Produkten enthalten, wenn auch meist in einer anderen Konzentration. «Das kann für Patienten gefährlich werden, vor allem wenn die Ärzte an eingespielte Abläufe gewohnt sind und unter Zeitnot behandeln müssen.» Deshalb braucht es eine spezielle Beschriftung und eine gute Kommunikation mit den Ärzten im Spital. Doch auch die Suche nach Alternativen und das europaweite Bestellwesen brauchen Zeit: Gemäss einer Studie der Spital-Pharmazie des Universitätsspitals Basel erfordert ein Lieferengpass einen durchschnittlichen Zeitaufwand von anderthalb Stunden. Die zunehmende Frequenz von Lieferunterbrüchen sorgt also dafür, dass sie «eine tägliche Herausforderung für die Spitalapotheke bleiben», wie die Studie festhält.

Ihm gehe es nicht primär darum, die Lieferunterbrüche zu vermeiden, sagt Martinelli. «So etwas kann passieren. Das Problem ist, wenn die Firmen nicht offen kommunizieren und uns zu spät mitteilen, dass ein Wirkstoff nicht

lieferbar ist». Denn je kurzfristiger die Information über den Lieferengpass eintrifft, desto kleiner ist der Spielraum der Apotheken, nach einer Alternative Ausschau zu halten. Weltweit haben mehrere Behörden dieses Problem erkannt. So hat beispielsweise die Regierung in Kanada früh den Kontakt zur Industrie und zu den Berufsverbänden aus dem Gesundheitsbereich gesucht. Zusammen haben sie schon 2012 eine Datenbank ins Netz gestellt, in der alle Lieferengpässe aufgeführt sind. «Auch in der Schweiz wurde schon damals eine solche Liste in Aussicht gestellt», sagt Martinelli.

Allerdings ging das hierzulande etwas länger: Die Krebsliga beteiligte sich im Jahr 2014 an der Anhörung zur «Verordnung über die Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel», die im Oktober 2015 in Kraft getreten ist. Schliesslich hat im Juni 2016 im Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung (BWL) eine Meldestelle den Betrieb aufgenommen. Sie hat zum Ziel, «Lieferunterbrüche bei Medikamenten rasch zu erfassen und Massnahmen zur Sicherung der Versorgung der Patienten zu ergreifen», wie es auf der Webseite der BWL-Meldestelle heißt. Die Krebsliga begrüßt die neue Einrichtung. Sie betrachtet sie als Beitrag, um Krebsbetroffenen und anderen Patientinnen und Patienten den Zugang zu Arzneimitteln sicherzustellen.

Für Martinelli, der in der Zwischenzeit selber eine Webseite für Lieferengpässe (<http://www.drugshortage.ch>) nach dem kanadischen Vorbild aufgebaut hat, ergänzt die Meldeplattform des Bundes seinen eigenen Ansatz. Während er seine Liste als Dienstleistung für Apotheker versteht (und die Liste deshalb etwa auch grundsätzlich verfügbare Mittel aufführt, die nur in einer bestimmten Konzentration nicht lieferbar sind), hat das BLW die Landessicherheit im Fokus – und dementsprechend weniger Einträge in der Liste. Doch es sei kompliziert, eine Meldung zu verfassen, meint die Apothekerin Sonja Zeggel von der Spital-Pharmazie des Universitätsspitals Basel. Deshalb wirkte sich die Errichtung der Meldestelle des Bundes bei ihnen noch nicht im Alltag aus. «Die Idee und die Initiative sind sehr gut, nun ergeben sich im Austausch mit den Vertretern der Meldestelle hoffentlich noch Verbesserungen in der Umsetzung», sagt Zeggel.

Martinelli hofft zudem, dass beide Listen – seine eigene und die des BLW – bei den Herstellern zu einem Umdenken führen. Denn anfänglich befürchteten viele Pharmafirmen, dass Meldungen über Lieferunterbrüche von den Konkurrenten ausgenutzt werden könnten. Glücklicherweise ist diese Skepsis zusehends am Weichen. «Viele haben unterschieden begriffen, dass eine schlechte Kommunikation eines Lieferengpasses der Reputation schaden kann», sagt Martinelli. Trotzdem findet Zeggel immer noch, dass freiwillige Meldungen nur die zweitbeste Lösung sind. «Das Beste wäre eine gesetzliche Verpflichtung», sagt Zeggel.

Gérer les pénuries de médicaments

Ori Schipper, chargé de communication
Ligue suisse contre le cancer

Certes, ce scénario effrayant est très rare en Suisse. Même lorsqu'un médicament est temporairement indisponible, les pharmacies d'hôpital trouvent dans la très grande majorité des cas une solution de repli pour que les docteurs puissent traiter les patients. Pourtant, les «problèmes de livraison sont imprévisibles et donnent souvent lieu à des situations très pénibles», explique Jakob R. Passweg, médecin-chef du service d'hématologie de l'hôpital universitaire de Bâle et président de la Ligue suisse contre le cancer.

Les pénuries soudaines de médicaments s'expliquent par différentes raisons, allant des problèmes de production à plus ou moins long terme (par exemple, un lot souillé ou un incendie qui se déclare dans une usine et paralyse la production) jusqu'aux pannes inattendues lors du transport en passant par des formalités douanières qui durent plus longtemps que prévu. Si les hôpitaux ont toujours été confrontés à des problèmes de livraison, ceux-ci semblent se multiplier depuis quelques années.

Une situation qui génère une charge de travail supplémentaire pour les pharmacies d'hôpital. Comme la préparation des médicaments s'effectue «dans les coulisses», les patients ne subissent généralement pas ces aléas. Mais «trouver des solutions alternatives est un processus complexe», confie Enea Martinelli, pharmacien-chef de Spitäler Frutigen Meiringen Interlaken AG. Souvent, un principe actif peut par exemple être acheté à d'autres fournisseurs à l'étranger ou se trouve dans d'autres produits, quoique généralement dans une concentration différente. «Cela peut s'avérer dangereux pour les patients, surtout si les médecins sont habitués aux procédures bien rodées et doivent agir sous la pression du temps.» Un étiquetage spécial et une bonne communication avec les médecins de l'hôpital sont donc indispensables. En outre la recherche de solutions de repli et les commandes en Europe sont chronophages : selon une étude de la pharmacie de l'hôpital universitaire de Bâle, la résolution d'un problème de livraison nécessite en moyenne une heure et demie de travail. La multiplication des pénuries pose «un défi quotidien aux pharmaciens d'hôpital», constate l'étude.

Enea Martinelli explique que son objectif prioritaire n'est pas de prévenir ces pénuries. «Cela peut arriver. Ce qui

pose problème, ce sont les sociétés qui ne communiquent pas ouvertement et nous préviennent trop tard de l'indisponibilité d'un principe actif.» En effet, plus l'information arrive tard, plus la marge de manœuvre des pharmacies pour la recherche de solutions alternatives est réduite. Le problème a déjà été épinglé dans plusieurs pays. Le gouvernement canadien a par exemple très tôt pris contact avec l'industrie et les associations professionnelles du secteur de la santé. Ensemble, ils ont mis en ligne dès 2012 une base de données reprenant tous les problèmes de livraison. «La Suisse aussi envisageait de mettre au point ce genre de liste à l'époque», précise Martinelli.

Si ce n'est que la procédure a pris plus de temps: en 2014, la Ligue contre le cancer a participé à l'audition relative à l'Ordonnance sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain, entrée en vigueur en octobre 2015. Finalement, c'est en juin 2016 qu'un bureau de notification a pris son service au sein de l'Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays (OFAE). Son objectif est de «saisir rapidement les ruptures de stocks des médicaments» et de «prendre des mesures adéquates afin d'assurer l'approvisionnement des patients», peut-on lire sur le site internet qui lui est dédié. La Ligue contre le cancer salue cette nouvelle institution, qui contribue selon elle à garantir l'accès aux médicaments pour les personnes atteintes d'un cancer et pour les autres patients.

Pour Enea Martinelli qui a créé aussi un site internet sur les pénuries de médicaments (<http://www.drugshortage.ch>) inspiré du modèle canadien, cette plateforme de notification de la Confédération est complémentaire à sa propre approche. S'il voit sa liste comme un service aux pharmaciens (et y reprend dès lors aussi des médicaments en principe disponibles, ne pouvant être livrés que dans une concentration précise), l'OFAE est focalisé sur la sûreté nationale et propose donc une liste plus restreinte. Sonja Zeggel, pharmacienne à l'hôpital universitaire de Bâle, souligne cependant la difficulté de rédiger une notification, si bien que la mise en place du bureau n'a jusqu'à présent eu que peu d'effets sur leur quotidien. «L'idée et l'initiative sont excellentes, mais nous attendons à présent des améliorations au niveau de la mise en œuvre, en collaboration avec les représentants du bureau», confie-t-elle. Enea Martinelli espère par ailleurs que les deux listes (la sienne et celle de l'OFAE) ont fait évoluer les mentalités des fabricants. En effet, alors que beaucoup de sociétés pharmaceutiques craignaient au début que les notifications des ruptures de stock soient exploitées par leurs concurrents, ces doutes diminuent désormais à vue d'œil. «Aujourd'hui, beaucoup ont compris qu'une mauvaise communication sur une rupture de stock peut nuire à leur réputation», explique-t-il. Pour Sonja Zeggel, les notifications volontaires ne sont pas la vraie solution: «L'idéal serait une obligation légale.»

Integrierte Versorgungsorganisation

Philippe Groux, Gesamtprojektleiter Nationale Strategie gegen Krebs

Die Dringlichkeit einer integrierten Versorgungsorganisation ist anerkannt. Eine gut aufeinander abgestimmte Versorgungsorganisation sollte gangbare Lösungen für spezialisierte Behandlungen (Patientenpfade) erlauben. Gleichzeitig muss der Einfluss der verschiedenen Finanzierungssysteme berücksichtigt werden (ambulant und stationär). Die hierfür notwendige interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert eine Koordination auf nationaler und regionaler Ebene sowie die Verbesserung des Informationsaustausches (z.B. mittels eHealth-Anwendungen wie dem elektronischen Patientendossier), damit eine optimale Begleitung und Betreuung der Patientinnen und Patienten sichergestellt werden kann. In ihrem Handlungsfeld «Versorgung» strebt die Nationale Strategie gegen Krebs deshalb folgende Ziele an:

1. Spezialisiertes Wissen wird aufbereitet, laufend aktualisiert, gesichert und zur Verfügung gestellt
2. Nationale und regionale Strukturen (Kompetenzzentren und Netzwerke) sind aufgebaut
3. Prozesse für die Koordination auf nationaler und regionaler Ebene sind definiert

Die Diagnosestellung, Behandlung, Pflege, psychoonkologische, rehabilitative und palliativmedizinische Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Tumorerkrankung erfolgen mehrheitlich in interdisziplinären Teams. Gleichzeitig führen bessere Diagnostik und Therapiemöglichkeiten zu einer zunehmend spezialisierten Behandlung. Dieser Umstand erfordert eine strukturierte Zusammenarbeit der ärztlichen, pharmazeutischen, pflegerischen, psychologischen, rehabilitativen und palliativen Disziplinen. Auf der fachlichen Basis der Patientenpfade will die NSK dafür die regionale, kantonale und interkantonale Zusammenarbeit von Grundversorgern, regionalen Netzen und Kompetenzzentren verbessern. Zukünftig sollen die Kompetenzzentren das rasch wachsende Wissen aufnehmen, aufbereiten und den regionalen Netzwerken zur Verfügung stellen, damit die Patientinnen und Patienten in den peripheren Regionen optimal davon profitieren können. Die Anerkennung von regionalen und nationalen Kompetenzzentren sowie Netzwer-

ken soll gemäss nachvollziehbaren Akkreditierungskriterien vorgenommen werden. Die Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen werden berücksichtigt; bei der Umsetzung wird diesen adäquat Rechnung getragen.

Im Rahmen der Nationalen Strategie gegen Krebs werden im Projekt 4.1 «Integrierte Versorgungsorganisation» verschiedene Aspekte bearbeitet. Aufgrund der Weitläufigkeit der Thematik wirken die einzelnen Teilprojekte wie Teile eines riesigen Puzzles. Einerseits wurden Teilprojekte ins Leben gerufen, die einzelne Aspekte der Vernetzung durchleuchten. Ein Teilprojekt befasst sich mit dem interaktiven elektronischen Austausch von Informationen zwischen einem Krebsbetroffenen und seinen Betreuern, ein zweites Teilprojekt befasst sich mit den strukturellen Bedingungen für ein Netzwerk von sogenannten «comprehensive cancer centers», ein drittes Teilprojekt mit den Chancen und Herausforderungen für die Versorgungsorganisationen, wenn Innovationen (am Beispiel Immunonkologie) weitreichende Auswirkungen haben können, und ein vierter Teilprojekt befasst sich mit der Entwicklung eines anwenderorientierten Konzeptes zum Struktur-, Prozess und Ergebnismanagement onkologischer Netzwerke. An einem Stakeholder-Anlass in der zweiten Hälfte 2017 sollen die Erkenntnisse dieser verschiedenen Aktivitäten diskutiert werden. Anderseits wurde eine Serie von Symposien zum Thema Integrierte Versorgung eingeführt. Die Symposien sind online auf der Homepage der NSK (www.nsk-krebsstrategie.ch) verfügbar. Das erste Symposium im Februar 2016 präsentierte die beiden ersten Teilprojekte, das zweite Symposium im Juni 2016 präsentierte zwei Beispiele, wie im Inselspital durch eine interprofessionelle und interdisziplinäre Zusammenarbeit die Herausforderung angegangen wird, die Patienten während, zwischen und nach der Behandlung zu befähigen, mit der Krankheit oder den Folgen der Krankheit selbstbestimmt umzugehen. Das dritte Symposium im September 2016 war dem elektronischen Patientendossier und seiner Umsetzung im Alltag gewidmet. 2017 werden weitere Symposien folgen.

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

The optimal treatment of locally advanced/high-risk prostate cancer: a surgeons view

Martin Spahn, Chairman Department of Urology, University Hospital Bern

«For many clinical treatments, opinions vary among experts, and this is especially true with the management of prostate cancer.» Dr. Whitmore, former chairman of the Department of Urology at the memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York and one of the co-founders of Uro-Oncology subspecialisation would use this phrase when speaking to a patient who would be seeking opinion for treatment of locally advanced/high risk prostate cancer. The point is just as valid today as it was 25 years ago. Urologists continue to struggle with the decision of when to recommend radical prostatectomy in high-risk disease. Survival is not the only consideration, and Dr. Whitmore would constantly bring the maintenance of a balance between avoiding either over-treatment or under treatment into the equation. This shall serve as a leading light in the following critical discussion how to treat high-risk prostate cancer.

Introduction

When discussing treatment of localized prostate cancer (PCa) one should be reminded that clinical risk stratification is the cornerstone for clinical decision making and treatment selection for these men. Risk stratification involves assigning patients to categories based on diagnostic risk factors. The goal is to identify those patients who are more or less likely to respond to specific therapies (or active surveillance). It is an aid to judgment for the patient and doctor, and helps assess prognosis and define the standards of care. It also provides for consistency between research studies so that they are more comparable. Because we depend on those studies for treatment guidelines, we don't want to change the risk categories frequently. The most widely applied stratification systems in PCa use presenting prostate-specific antigen (PSA) concentration, biopsy Gleason grade, and clinical stage to classify patients. In 1998, D'Amico and colleagues first proposed a three group risk stratification system to predict post treatment biochemical failure after radical prostatectomy and external beam radiotherapy (1). This system divided non-metastatic patients into low-, intermediate, and high risk. PCa patients with a PSA >20 ng/ml, biopsy Gleason score (GS) 8–10, or clinical stage $\geq T2c$ constitute a high-risk

PCa group, recognized by international scientific organizations (2, 3). Despite increased use of PSA as a screening tool, a fair proportion of patients still present with high-risk disease (4).

Most of the studies assessing outcomes of surgery, RT or multimodality treatment in high-risk PCa have been confronted with two important problems: the lack of a standard definition of this disease stage and large heterogeneity within this group (1, 5-12). This makes the management of locally advanced and high-risk PCa one of the most compelling contemporary challenges. In the absence of a randomized trial comparing the true benefit of surgery, radiation therapy (RT), androgen deprivation therapy (ADT), or combinations of these, it is difficult to counsel patients properly on the optimal treatment. However, most high-risk PCa patients seem to fare well after curative therapy. The heterogeneity dilemma can lead to over-treatment, as well as under-treatment. Treating all patients in the adjuvant setting will lead to a considerable percentage of unnecessary complications and side effects (over-treatment), whereas treating patients only in a salvage setting will lead to relative late treatments and chance for failure of this treatment (under-treatment).

In the following some basic assumptions on the advantages of a surgical approach to high-risk prostate cancer will be discussed.

High-risk prostate cancer heterogeneity and surgical outcomes

Since the introduction of the three-group risk stratification system to predict post treatment failure after



Martin Spahn

radical prostatectomy and external beam radiotherapy in 1998 by D'Amico and colleagues, several different definitions of high risk PCa were proposed. Yossepowitch et al. compared eight different definitions of high-risk PCa to classify 4708 men treated with RP (5). Depending on the definition used, the 5-yr Biochemical recurrence (BCR)-free survival ranged from 49% to 80%. In a follow-up study using the same criteria, the risk of metastatic progression and PCa-specific mortality also depended on the definition of high-risk PCa used (13). In these studies, PSA >20 ng/ml, cT3, and biopsy GS 8–10 alone or in combination invariably predicted the highest risk of disease recurrence.

The European Multicenter High Risk Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT) aimed to better stratify patients with these high-risk criteria. In a first attempt, we evaluated the relationship between the number of high-risk factors (PSA >20 ng/ml, Gleason score 8–10, and clinical stage T3–4) and outcome after RP in 712 men with a PSA >20 ng/ml. Men with a PSA >20 ng/ml as a single risk factor had more favorable clinical progression-free survival, prostate cancer specific survival (CSS), and overall survival (OS) than men with a PSA >20 ng/ml and stage cT3–4 or with all three high-risk factors (7). In a second attempt we proposed a simplified model designed for use in clinical practice and comprises three prognostic subgroups: a good prognosis subgroup with one single risk factor (PSA>20 ng/ml, stage cT3–4, or GS 8–10), an intermediate prognosis subgroup including a combination of stage cT3–4 and PSA >20 ng/ml, and a poor prognosis subgroup with GS 8–10 with either PSA >20 ng/ml and/or stage cT3–4 (9). The predictive accuracy of this model was good (AUC 0.70). The 5- and 10-yr CSS rates were 98.7% and 95.4%, 96.5% and 88.3%, 88.8% and 79.7%, for the good, intermediate, and poor prognosis subgroups, respectively ($p<0.001$). Overall survival, clinical progression-free survival, and histopathological outcomes significantly worsened in a stepwise fashion from the good to the poor prognosis subgroups.

Intuitively, surgery might indeed be more beneficial when a complete removal of the disease is possible, that is, in patients with tumors confined to the RP specimen. Specimen confined disease (pT2-3a pN0 R0) was found in 35% of 1369 patients evaluated in our study. This rate worsened significantly from 44%, 21% to 17% ($p<0.0001$) for the good-, intermediate and poor prognosis group, respectively. Previous data reported more favorable survival rates in high-risk PCa patients harboring organ-and specimen confined disease at RP (12, 14). However, which high-risk patients will harbor favorable PCa at pathologic evaluation is currently unknown. This is key, because patients in whom total excision of malignant cells is potentially

achievable would be ideally considered as the best candidates for surgery. To facilitate the task of selecting high-risk PCa patients who may represent the best candidates for surgery, we developed and internally validated a nomogram for predicting the presence of specimen confined disease (SC) at RP (8). Our novel nomogram was based on routinely available clinical variables, such as age and PSA at surgery, clinical tumor stage, and biopsy Gleason score. The nomogram showed favorable discrimination accuracy (72%) and virtually perfect calibration characteristics. Therefore, it might be useful in the context of selecting those high-risk patients suitable for a surgical approach. Moreover, when long-term oncologic outcomes were evaluated, significantly higher BCR-free survival rates in men with SC disease vs. non-SC disease were found (10-yr BCR: 65.6% vs. 47.4% for non-SC patients; $p<0.001$). Similar trends were observed when cancer specific mortality (CSM)-free survival rates were analyzed. Specifically, the 10-yr CSM-free survival rate was 98% in patients with SC disease vs. 88% in patients with non-SC disease ($p<0.001$). Such differences in patient outcome between the two groups are even more significant if we consider that only a minority (16.8%) of men with SC disease was treated with adjuvant therapy after RP. Therefore, even in the absence of a control group of patients untreated for PCa, these results strongly support the impact of the curative role of surgery alone in the vast majority of men with high-risk PCa when complete tumor excision can be achieved during RP. As a consequence, these individuals represent the optimal candidates for RP.

Surgery as monotherapy

But these data raise also the question if RP monotherapy may be an acceptable treatment option for high-risk patients. This is true not only in over-staged patients if the tumor is specimen-confined. The EMPaCT group reported on the outcome of 2065 high risk PCa patients treated at 7 tertiary referral centers with RP monotherapy (15). After a median follow-up of 70 months, the 5-year BCR-free survival rate was 55%. Increasing time from surgery is associated with a reduction of the risk of subsequent BCR. Additionally, time to BCR represents a predictor of CSM in these patients. Given the BCR-free survivorship at 1, 2, 3, 4, and 5 years, the BCR-free survival rates improved by +8%, +4%, +5%, +3%, and +4%, respectively. Overall, the 10-year CSM rate was low (15%). When patients were stratified according to time to BCR, patients experiencing BCR within 36 months from surgery had higher 10-year CSM rates compared with those experiencing late BCR (19% vs. 4%; $p<0.001$). These results might help provide clinicians with better follow-up strategies and more aggressive treatments for early recurrence.

The rationale for RP in patients with pathologically confirmed lymph node invasion

In surgical series of high-risk disease, the node-positive rate is between 6% and 25% (5, 7, 12, 16). Pretreatment tables for the prediction of pathologic stage and lymph node invasion have been published for locally advanced (cT3) PCa demonstrating an increasing rate of lymph node metastasis in higher PSA-values and higher Gleason grade (17). In 59% of the patients with clinical stage cT3 who have a PSA > 20 ng/ml and a Gleason score ≥ 8 lymph node metastasis were found.

The rationale for RP in patients with pathologically confirmed lymph node invasion was intensively debated over the last decade. Two retrospective studies have shown a dramatic improvement in CSS and OS in favor of completed RP vs. abandoned RP in patients with lymph node positive disease at the time of surgery (16, 18). The 5- and 10-year CSS and OS rates in lymph node positive patients are ranging from 51 to 86% and 36 to 69%, respectively (3). Important predictors of outcome in these patients are the number of positive nodes, the tumor volume within the node and perforation of the capsule (19-22).

In patients with lymph node metastasis after RP, early adjuvant ADT has been shown to significantly improve CSS and OS in a prospective randomized trial (23). The 10-year CSS rate in this study was 80%. However, this trial included patients with high-volume nodal disease and multiple adverse tumor characteristics and was performed in the era before an extended pelvic lymph node dissection (EPLND) was recommended. It is unclear whether early adjuvant ADT should still be used in the present era of increased detection of microscopic involvement as a result of more frequently performed EPLND. Seiler et al. recently reported the results of 88 lymph node positive patients treated with RP and EPLND without immediate adjuvant ADT with a median follow-up of 15.6 years (22). Of the 39 patients with one positive node 18% remained biochemically relapse-free, 28% showed biochemical relapse only and 54% experienced clinical progression. Of these 39 patients 57% never required deferred ADT and 31% died of PCa. The authors concluded that patients with one positive node have a good (75%) 10-year CSS probability and a 20% chance of remaining biochemical relapse-free even without immediate adjuvant therapy. The possible benefits of immediate adjuvant ADT should be judged against the side effects of long-term ADT.

The RP vs. RT debate

There have been a number of population-based studies concluding that survival rates are better with RP compared to RT. Wallis et al. recently reviewed several of these reports and presented a meta-analysis confirming better results for RP vs. RT (24). All these studies have

many common features. They assume a cause and effect relationship between the survival difference and the treatment. They claim that they used high quality data of large populations and they corrected for several confounders using different methodologies to exclude bias (e.g. propensity score matching, Newcastle-Ottawa Scale). They acknowledge several limitations including inclusion criteria, patient age and selection. They acknowledge that the type of surgery (e.g. extend of lymphadenectomy) and the type of radiation therapy delivered (e.g. type of radiation (EBRT, IMRT, Brachytherapy), dose of radiation) was not consistent. They acknowledge that they could not secure that state of the art neo-adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) was combined with EBRT. Finally, in their conclusion, they imply that their data represent the truth and should be used by physicians and patients to guide treatment. If anything, such analysis can make things worse because: they try to answer a question which can be answered only by a well conducted randomized clinical trial and they try to recommend a one treatment fits all approach for patients with localized PCa (25).

Summary and conclusion

Even in the absence of a randomized clinical trial comparing RP vs. RT there are some good arguments why to prefer surgery in patients with high-risk PCa who are suitable for curative treatment. The putative benefits of RP as first-line treatment are (1) to achieve tumor volume reduction and optimal local control; (2) pathologic examination of the resection specimen allows for treatment individualization by carefully selecting patients who do not need additional treatment. Avoiding ADT may be possible in more than 35% of the patients who have specimen confined disease or limited lymph node involvement while these patients would need 2-3-years of ADT as recommended nowadays for high-risk patients treated with RT. Treating all patients will lead to a considerable percentage of unnecessary complications and side effects from ADT. This issue is of utmost importance when considering the recently published reports about the ADT long term effects with significant impairment of cognitive and physical function, muscle strength, increased risk of Alzheimer's disease and cardiovascular risks (26-28). Furthermore, salvage RT in case of local failure for surgically treated patients provides the chance of cure while treating patients with local recurrence after RT is a challenge. Salvage RP and RT are associated with high complication rates. Consequently, most of the patients with local recurrence after RT are treated with ADT, meaning palliative therapy.

These arguments pro-active treatment and surgery were not overheard in the last decade. Treatment trends in high risk PCa showed that RP was performed in more than 50% of the high risk PCa patients and became the preferred treatment option for these men (29).

Finally, there is no «one-treatment fits all approach» for patients with locally advanced/high risk PCa. Treatment recommendation should be based on the tumor characteristics, local tumor growth, but also on the life style situation of an individual patient, his comorbidities and the experience of the treating physician. All this should be discussed in an interdisciplinary tumor board to provide the best treatment for each patient.

Literature

- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fodurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2096-101.
- NCCN Prostate Cancer Guidelines Version 3.2016 [Internet]. 2016.
- EAU Prostate Cancer Guidelines, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/2016>
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
- Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Carver BS, Serio A, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *The Journal of urology.* 2007;178(2):493.
- Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol.* 1995;154(4):1447-52.
- Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *European urology.* 2010;58(1):1.
- Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NMM, Tombal B, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *European urology.* 2012;61(3):584-92.
- Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *European urology.* 2015;67(1):157-64.
- Moltzahn F, Karnes J, Gontero P, Kneitz B, Tombal B, Bader P, et al. Predicting prostate cancer-specific outcome after radical prostatectomy among men with very high-risk cT3b/4 PCa: a multi-institutional outcome study of 266 patients. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2015;18(1):31-7.
- Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA. Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;53(6):1172-9.
- Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2011;107(5):765-70.
- Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;53(5):950-9.
- Donohue JF, Bianco FJ, Jr., Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol.* 2006;176(3):991-5.
- Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, Spahn M, Gontero P, Tosco L, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urologic oncology.* 2015;33(4):163000000-13.
- Steuber T, Budaus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int.* 2011;107(11):1755-61.
- Joniau S, Spahn M, Briganti A, Gandaglia G, Tombal B, Tosco L, et al. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *European urology.* 2015;67(2):319-25.
- Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57(5):754-61.
- Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, Kluth L, Seitz C, Robinson BD, et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int.* 2014;114(4):503-10.
- Fleischmann A, Schobinger S, Schumacher M, Thalmann GN, Studer UE. Survival in surgically treated, nodal positive prostate cancer patients is predicted by histopathological characteristics of the primary tumor and its lymph node metastases. *Prostate.* 2009;69(4):352-62.
- Davis JW, Shah JB, Achim M. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int.* 2011;108(6 Pt 2):993-8.
- Seiler R, Studer UE, Tschan K, Bader P, Burkhard FC. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *The Journal of urology.* 2014;191(5):1280-5.
- Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):472-9.
- Wallis C, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunavam R, et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology.* 2015.
- Spahn M, Dal Pra A, Aebersold D, Tombal B. Radiation Therapy Versus Radical Prostatectomy: A Never-ending Discussion. *Eur Urol.* 2016;70(1):31-2.
- Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, Small BJ, Sutton SK, Lin HY, et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2021-7.
- Gonzalez BD, Jim HS, Small BJ, Sutton SK, Fishman MN, Zachariah B, et al. Changes in physical functioning and muscle strength in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. *Support Care Cancer.* 2016;24(5):2201-7.
- Nead KT, Gaskin G, Chester C, Swisher-McClure S, Dudley JT, Leeper NJ, et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):566-71.
- Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in Management for Patients With Localized Prostate Cancer, 1990-2013. *JAMA.* 2015;314(1):80-2.

Correspondence:

Prof. Dr. Martin Spahn
Leitender Arzt, Universitätsklinik für Urologie
Universitätsspital Bern
Anna Seiler Haus, CH-3010 Bern
martin.spahn@insel.ch
www.urologie.insel.ch

Optimale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms: die Sicht der Radio-Onkologie

Alexandros Papachristofilou, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Basel

Unter lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen versteht man nicht systemisch metastasierte Tumoren, die den Risikokategorien «high-» und «very-high-risk» gemäss NCCN entsprechen. Darunter gehören Patienten mit Tumoren, die **mindestens eines** der folgenden Kriterien erfüllen:

- T-Stadium \geq T3a
- N-Stadium $>$ N0
- Gleason Score \geq 8
- PSA-Wert >20 ng/ml

Für diese Tumoren ist eine aktive lokale Therapie bei Patienten ohne eingeschränkte Lebenserwartung indiziert. Zur Verfügung stehen die radikale Operation und die Radiotherapie in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT).

Die strahlentherapeutische Behandlung von lokal fortgeschrittenen Tumoren wurde im Verlauf der letzten Jahrzehnte kontinuierlich durch technische Entwicklungen aber auch durch zahlreiche klinische Studien optimiert.

Die meisten Patienten in der Schweiz erhalten heutzutage eine perkutane Radiotherapie am Linearbeschleuniger unter Anwendung von modernen Formen der intensitätsmodulierten (IMRT) und bildgeführten (IGRT) Strahlentherapie [1]. Diese Techniken erlauben eine hochpräzise Behandlung unter Schonung der umliegenden gesunden Organe. Der Hochdosisbereich konnte somit in den letzten Jahren auf die Prostata selbst und nur noch wenige Millimeter um das Organ reduziert werden. Dies erlaubte wiederum die Steigerung der Strahlendosis in der Tumoregion bei sogar besserer Therapieverträglichkeit [2].

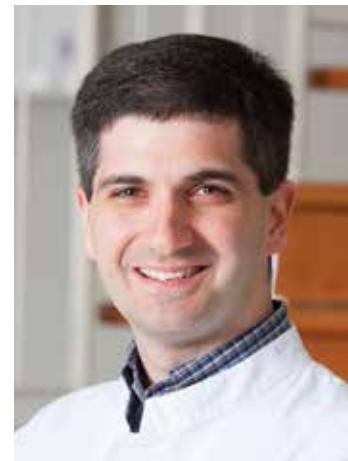
Als Standard gelten heutzutage Dosen von 78 Gy oder höher in Einzeldosen von 2 Gy pro Tag. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren scheinen am meisten von einer Dosiseskalation zu profitieren [3]. Diese Beobachtung unterstreicht wiederum die These, dass trotz hohem Risiko für eine systemische Mikrometastasierung beim (very-)

high-risk Prostatakarzinom nach NCCN, die lokale Tumorkontrolle essentiell wichtig ist.

In den letzten Jahren wurde die hypofraktionierte Strahlentherapie in randomisierten Studien hinsichtlich Effektivität und Sicherheit untersucht [4–6]. Darunter versteht man eine Anhebung der applizierten Dosis pro Tag, so dass insgesamt weniger Bestrahlungssitzungen notwendig sind. Somit könnte die Behandlungszeit von aktuell 8 Wochen auf 4–5 Wochen verkürzt werden. Auch wenn die Ergebnisse dieser Studien bezüglich der Tumorkontrolle günstig ausfallen, sind die Nachbeobachtungszeiten noch kurz, so dass mögliche Spätnebenwirkungen am Enddarm und der Blase noch nicht definitiv abgeschätzt werden können. Daher hat die hypofraktionierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms noch keinen Einzug in die klinische Routine gefunden.

Eine Brachytherapie kann bei ausgewählten Patienten auch zur Dosiseskalation angewendet werden, bedarf jedoch einer hohen fachlichen Expertise und wird daher nur in wenigen Zentren konsequent eingesetzt.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren nimmt das Risiko für okkulte pelvine Lymphknotenmetastasen zu. Es herrscht leider noch Uneinigkeit unter den Radioonkologen, ob die pelvinen Lymphbahnen bei der Behandlung eines cN0 high-risk Prostatakarzinoms elektiv bestrahlt werden sollen. Die durchgeführten randomisierten Studien wiesen methodische Mängel auf, so dass deren Erkenntnisse nicht schlüssig waren [7, 8]. Diese Fragestellung soll die aktuell laufende RTOG0924-Studie klären.



Alexandros Papachristofilou

KONTROVERSES THEMA

Der Einsatz einer ADT vor, während und nach einer Radiotherapie eines Prostatakarzinoms ist extensiv untersucht worden. Etwa 15 randomisierte Studien haben verschiedene Substanzen, Kombinationen, Sequenzen und die Therapiedauer getestet. Zusammenfassend kann man sagen, dass bei lokal fortgeschrittenen Tumoren vor allem mit Gleason Score ≥ 8 eine ADT über mindestens 24 Monaten sowohl die längerfristige biochemische Kontrolle als auch das Gesamtüberleben steigert [9]. Der Einsatz neuer Substanzen (z.B. Enzalutamid und Abirateron) ist Gegenstand aktueller klinischer Studien.

Die Frage nach einer zusätzlichen taxanhaltigen Chemotherapie in Kombination mit einer primären Strahlentherapie wird uns in den nächsten Jahren zunehmend beschäftigen. Frühe Daten der STAMPEDE- und der RTOG0521-Studien weisen auf einen Überlebensvorteil hin [10, 11]. Längere Nachbeobachtungszeiten sind jedoch nötig, bevor eine allgemeine Therapieempfehlung ausgesprochen werden kann; außerdem müssen die Intensität und Sequenz der Chemotherapie noch besser geklärt werden.

Bislang existieren nur positive Daten zu einer medikamentösen Therapie in Kombination mit einer Strahlentherapie, aber nicht mit einer Operation (abgesehen von einer Studie bei pN1-Tumoren [12]). Das «Behandlungspaket» einer primären Strahlentherapie enthält somit auch eine systemisch wirksame Therapiekomponente gegen Mikrometastasen, die potentiell in den nächsten Jahren durch neue Substanzen und die Chemotherapie erweitert wird.

Eine grosse Limitation beim Vergleich zwischen Operation und Strahlentherapie stellt die heterogene Einschätzung der Risikokategorie dar. Bei Patienten nach radikaler Prostatektomie werden die TNM- und Gleason-Score-Klassifikation anhand des histopathologischen Befundes am kompletten Prostataresektat vorgenommen. Vor einer primären Radiotherapie erfolgt ein klinisches sowie radiologisches Staging und die Gleason Score Einteilung anhand der Biopsie. Somit kann es bei einer primären Strahlentherapie sowohl zu einer Unterbehandlung (z.B. Radiotherapie ohne ADT bei einem Tumor mit Gleason Score 6, dessen high-grade Anteile der Biopsie entgingen) als auch zu einer Übertherapie (z.B. vermeintlicher Samenblasenbefall in der MRT und damit Behandlung als very-high-risk, der sich histopathologisch nicht bestätigen lassen würde) kommen. Dieses Phänomen erschwert vergleichende Studien zwischen Operation und Strahlentherapie.

Versucht man trotz dieser Limitationen beide Methoden zu vergleichen, so sind folgende drei Aspekte relevant:

- die onkologische Effektivität beider Vorgehensweisen, womit das progressionsfreie und das krebspezifische Überleben gemeint sind.

- die Möglichkeit und Ergebnisse einer weiteren lokalen Therapie bei einem Lokalrezidiv nach der Erstbehandlung.
- das Nebenwirkungsspektrum der Behandlungen und die damit verbundene Lebensqualität der Patienten, wobei man auch die Folgen von Rezidivtherapien mitberücksichtigen sollte.

Bei der Bewertung der onkologischen Effektivität und des Nebenwirkungsspektrums besteht als erstes methodisches Hindernis, dass die meisten Daten zur radikalen Prostatektomie auf retrospektive Auswertungen einzelner Kliniken basieren. Hier spielen die Operationstechniken und Expertise der Operateure eine wesentliche Rolle, weswegen die Ergebnisse nicht 1:1 auf die eigene Praxis übertragbar sind. Ferner besteht die Gefahr eines Selektionsbias bei Publikationen von retrospektiven Daten. Die Effektivität von modernen radioonkologischen Therapien ist hingegen durch zahlreiche prospektive Therapieoptimierungsstudien aus den letzten 30 Jahren gesichert, die im kontrollierten Setting klinischer Forschung oft multizentrisch durchgeführt wurden.

Retrospektive Registerdatenauswertungen liefern Hinweise darauf, dass die Operation bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zu einem Überlebensvorteil führen kann, auch wenn dieser vergleichsweise gering ausfällt. Eine schwedische Registerdatenauswertung zeigte einen statistischen signifikanten Unterschied von 2.5% zugunsten der Operation [13]. Diese Differenz scheint jedoch nur bei jüngeren Patienten (Alter <70 Jahre, vor allem <60 Jahre) klinisch relevant zu sein, wie in einer britischen Datenauswertung demonstriert [14]. Da Überlebensunterschiede erst 10 Jahre nach der Behandlung ersichtlich werden, basieren Rückschlüsse solcher Auswertungen auf Patienten, die vor mehr als 10 Jahren behandelt worden sind. Gerade in den letzten 10 Jahren hat sich allerdings die Effektivität einer radioonkologischen Behandlung durch präzisere Planung, Dosiseskalation und Optimierung der ADT markant verbessert.

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens liefern solche retrospektive Auswertungen interessanterweise ein gegenteiliges Bild. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren erleiden häufiger und früher ein biochemisches Rezidiv mit PSA-Anstieg nach einer Operation als nach einer Strahlentherapie [15]. So waren beispielsweise in einer Auswertung der John Hopkins Universität nur noch 5% aller Patienten 10 Jahre nach der Operation eines lokal fortgeschrittenen Tumors (pT3b oder pN1 oder Gleason Score ≥ 8) rezidivfrei [16]. In den EORTC22863- und RTOG9202-Studien waren hingegen 10 Jahre nach einer Radiotherapie und ADT 45-50% der Patienten klinisch bzw. biochemisch tumorfrei [17, 18].

PROSTATAKARZINOM: UROLOGIE VS. RADIO-ONKOLOGIE

Gesamtbetrachtet scheint die Operation vor allem bei jüngeren Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens im Vergleich zur Radiotherapie leicht besser abzuschneiden, auch wenn das Risiko für ein Tumorrezidiv nach Operation deutlich höher ist. Diese Diskrepanz im Outcome ist durch die Effektivität der Salvage-Radiotherapie nach der Operation zu erklären. Mehr als die Hälfte aller Patienten nach einer R1-Resektion sowie mindestens ein Drittel mit einem pT3a-Tumor erleiden ein PSA-Rezidiv [19] und erhalten daraufhin in der Regel eine Salvage-Radiotherapie. Sofern Letztere bei PSA-Werten ≤ 0.5 ng/ml durchgeführt wird, kann die Hälfte der Patienten noch geheilt werden [20]. Im Gegensatz dazu kommen lokale Rezidivtherapien nach primärer Strahlentherapie bei sehr wenigen Patienten in kurativer Absicht zum Einsatz.

Mögliche Therapienebenwirkungen nach einer radikalen Prostatektomie oder einer primären Radiotherapie in Kombination mit einer ADT unterscheiden sich markant. Während die Operation einen Eingriff unter Vollnarkose und mehrtägiger Hospitalisation mit den dazu verbundenen Risiken beinhaltet, findet die Radiotherapie unter ambulanten Bedingungen statt. Die möglichen Nebenwirkungen einer radikalen Operation an der Harnkontinenz und Potenz zeigen sich unmittelbar nach dem Eingriff und sind teilweise nur mit invasiven Massnahmen korrigierbar. Im Gegensatz dazu manifestieren sich mögliche Nebenwirkungen einer Radiotherapie zunächst unter der laufenden Behandlung mit einer Drangsomatik an Blase sowie Enddarm und heilen meist folgenlos ab. Höhergradige Nebenwirkungen ($\geq^{\circ}III$) in Form von Urethrastenosen, Harninkontinenz, schweren rektalen Blutungen treten bei weniger als 3% aller behandelten Patienten auf. Gelegentliche Blutaufflagerungen aufgrund von Teleangiekasien an der Rektumvorderwand werden hingegen bei bis zu 15% aller Patienten beobachtet [21]; sie sind jedoch endoskopisch gut behandelbar. Während die Potenz nach alleiniger Radiotherapie der Prostata meistens erst Jahre nach der Behandlung abnimmt, führt die Kombination mit einer ADT rasch zu einem Libido-verlust, der nach mehrjähriger Behandlung auch irreversibel sein kann [22].

In einer kürzlich publizierten randomisierten Studie aus Grossbritannien, die aktive Überwachung mit Operation und Strahlentherapie verglichen hat, wurden die von den Patienten berichteten Nebenwirkungen und Lebensqualität je nach Primärbehandlung analysiert [23]. Die Operation wirkte sich am stärksten negativ auf Harnkontinenz und Potenz aus; ein gewisser Erholungseffekt zeigte sich im Follow-Up, jedoch blieb bis Ende der Nachbeobachtungszeit ein signifikant schlechteres Ergebnis hinsichtlich dieser Endpunkte nach der Operation bestehen. Die

Radiotherapie führte transient zu einer Verschlechterung der Blasenentleerung und der Potenz; im Verlauf trat allerdings eine signifikante Verbesserung mit Erreichen eines ähnlichen Status wie in der Gruppe mit aktiver Überwachung ein. Einzig das Auftreten von Blutaufflagerungen im Stuhl blieb in der Radiotherapiegruppe längerfristig gehäuft, wobei die restlichen Kriterien der Darmfunktion sich rasch normalisierten. Da die meisten Patienten an einem low-risk Tumor litten, können diese Studienerkenntnisse für die Wahl der optimalen Lokaltherapie eines lokal fortgeschrittenen Tumors nur bedingt angewendet werden. Einerseits erhielten die meisten Patienten in der Studie eine nervenschonende Operation, die zwar Potenz und Kontinenz schont, aber bei lokal fortgeschrittenen Tumoren nicht immer möglich ist, ohne die onkologische Radikalität einzuschränken. Andererseits wird bei high-risk Tumoren eine mehrjährige ADT zusammen mit der Strahlentherapie empfohlen, was sich wiederum prolongiert negativ auf die Potenz auswirkt. Schliesslich sollte noch die Tatsache berücksichtigt werden, dass viele Patienten nach einer Operation eine adjuvante oder Salvage Radiotherapie aufgrund eines biochemischen Rezidivs benötigen. Diese zweite lokale Behandlung kann dann bereits bestehende Nebenwirkungen der Operation weiter verschärfen und die Genesung hemmen. Weitere Studien zu Nebenwirkungen der Operation bzw. Strahlentherapie kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen [24, 25].

Zusammenfassend liefern sowohl die Operation als auch die Kombination aus Strahlentherapie und ADT vergleichbare onkologische Ergebnisse bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen. Die Operation führt bei jüngeren Patienten zu einem kleinen Überlebensvorteil, allerdings ist dafür postoperativ öfter eine Rezidivbehandlung notwendig. Andauernde Nebenwirkungen, die die Lebensqualität negativ beeinflussen, resultieren häufiger nach einer Operation als nach einer Radiotherapie.

Eine Metaanalyse publizierter Studien zum Thema «Bedauern die richtige Therapiewahl beim lokализierten Prostatakarzinom getroffen zu haben» kam zu der Schlussfolgerung, dass ein beträchtlicher Anteil der Patienten ihre Entscheidung posttherapeutisch bedauern [26]. Dieses Phänomen zeigte sich häufiger nach einer Prostatektomie als nach einer Strahlentherapie. Umso wichtiger ist es also, den Patienten vollumfänglich unparteiisch über beide Therapieoptionen zu informieren und Bedenkzeit einzuräumen, damit er die für ihn selbst richtige Entscheidung treffen kann. Im Universitätsspital Basel haben wir dafür seit einem Jahr eine interdisziplinäre Sprechstunde eingerichtet. Ein Urologe und ein Radioonkologe beraten in einem gemeinsamen Gespräch den Patienten und seine Bezugspersonen.

Literatur

- Panje, C. M., Dal Pra, A., Zilli, T., R. Zwahlen, D., Papachristofilou, A., Herrera, F. G., ... Putora, P. M. (2015). Consensus and differences in primary radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer in Switzerland. *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(10), 778–786. doi:10.1007/s00066-015-0849-8
- Becker-Schiebe, M., Abaci, A., Ahmad, T., & Hoffmann, W. (2016). Reducing radiation-associated toxicity using online image guidance (IGRT) in prostate cancer patients undergoing dose-escalated radiation therapy. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznań and Polish Society of Radiation Oncology*, 21(3), 188–94. doi:10.1016/j.rpor.2016.01.005
- Zelefsky, M. J., Yamada, Y., Fuks, Z., Zhang, Z., Hunt, M., Cahlon, O., ... Shippy, A. (2008). Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 71(4), 1028–33. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.066
- Lee, W. R., Dignam, J. J., Amin, M. B., Bruner, D. W., Low, D., Swanson, G. P., ... Sandler, H. M. (2016). Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(20), 2325–32. doi:10.1200/JCO.2016.67.0448
- Aluwini, S., Pos, F., Schimmel, E., van Lin, E., Krol, S., van der Toorn, P. P., ... Incrocci, L. (2015). Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPPO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 16(3), 274–83. doi:10.1016/S1470-2045(14)70482-6
- Dearnaley, D., Syndikus, I., Mossop, H., Khoo, V., Birtle, A., Bloomfield, D., ... CHHiP Investigators. (2016). Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet. Oncology*, 17(8), 1047–60. doi:10.1016/S1470-2045(16)30102-4
- Lawton, C. A., DeSilvio, M., Roach, M., Uhl, V., Kirsch, R., Seider, M., ... Thomas, C. R. (2007). An Update of the Phase III Trial Comparing Whole Pelvic to Prostate Only Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression: Updated Analysis of RTOG 94-13, With Emphasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 69(3), 646–655. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.003
- Pommier, P., Chabaud, S., Lagrange, J. L., Richaud, P., Lesaunier, F., Le Prise, E., ... Carrie, C. (2007). Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *Journal of Clinical Oncology*, 25(34), 5366–5373. doi:10.1200/JCO.2006.10.5171
- Nguyen, P. L., Je, Y., Schutz, F. a. B., Hoffman, K. E., Hu, J. C., Parekh, A., ... Choueiri, T. K. (2011). Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 306(21), 2359–66. doi:10.1001/jama.2011.1745
- James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Spears, M. R., ... Parmar, M. K. B. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10024), 1163–1177. doi:10.1016/S0140-6736(15)01037-5
- A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). (2015). Retrieved from <http://meetinglibrary.asco.org/content/144388-156>
- Messing, E. M., Manola, J., Yao, J., Kiernan, M., Crawford, D., Wilding, G., ... Trump, D. (2006). Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncology*, 7(6), 472–479. doi:10.1016/S1470-2045(06)70700-8
- Sooriakumaran, P., Nyberg, T., Akre, O., Haendler, L., Heus, I., Olsson, M., ... Wiklund, P. (2014). Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348(February), g1502. doi:10.1136/bmj.g1502
- Greenberg, D. C., Lophatananon, A., Wright, K. A., Muir, K. R., & Gnanapragasam, V. J. (2015). Trends and outcome from radical therapy for primary non-metastatic prostate cancer in ?? UK population. *PLoS ONE*, 10(3), 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0119494
- Taguchi, S., Fukuhara, H., Shiraishi, K., Nakagawa, K., Morikawa, T., Kakutani, S., ... Homma, Y. (2015). Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for cT1–4N0M0 prostate cancer: Comparison of patient outcomes including mortality. *PLoS ONE*, 10(10), 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0141123
- Pierorazio, P. M., Ross, A. E., Lin, B. M., Epstein, J. I., Han, M., Walsh, P. C., ... Schaeffer, E. M. (2012). Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU International*, 110(8), 1122–1128. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.10986.x
- Bolla, M., Van Tienhoven, G., Warde, P., Dubois, J. B., Mirimanoff, R. O., Storme, G., ... Collette, L. (2010). External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology*, 11(11), 1066–1073. doi:10.1016/S1470-2045(10)70223-0
- Horwitz, E. M., Bae, K., Hanks, G. E., Porter, A., Grignon, D. J., Brerton, H. D., ... Shipley, W. U. (2008). Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(15), 2497–504. doi:10.1200/JCO.2007.14.9021
- Van der Kwast, T. H., Bolla, M., Van Poppel, H., Van Caanh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., ... EORTC 22911. (2007). Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(27), 4178–86. doi:10.1200/JCO.2006.10.4067
- Stephenson, A. J., Scardino, P. T., Kattan, M. W., Pisansky, T. M., Slawin, K. M., Klein, E. A., ... Pollack, A. (2007). Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(15), 2035–41. doi:10.1200/JCO.2006.08.9607
- Mohammed, N., Kestin, L., Ghilezan, M., Krauss, D., Vicini, F., Brabbins, D., ... Martinez, A. (2012). Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 82(1), 204–12. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.009
- Bolla, M., de Reijke, T. M., Van Tienhoven, G., Van den Bergh, A. C. M., Oddens, J., Poortmans, P. M. P., ... EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. (2009). Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine*, 360(24), 2516–27. doi:10.1056/NEJMoa0810095
- Donovan, J. L., Hamdy, F. C., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Walsh, E., ... ProtecT Study Group. (2016). Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*, NEJMoa1606221. doi:10.1056/NEJMoa1606221
- Punnen, S., Cowan, J. E., Chan, J. M., Carroll, P. R., & Cooperberg, M. R. (2015). Long-term Health-related Quality of Life After Primary Treatment for Localized Prostate Cancer: Results from the CaPSURE Registry. *European Urology*, 68(4), 600–608. doi:10.1016/j.eururo.2014.08.074
- Vordermark, D. (2008). Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine*, 359(2), 201; author reply 201–2. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18618945>
- Christie, D. R. H., Sharpley, C. F., & Bitsika, V. (2015). Why do patients regret their prostate cancer treatment? A systematic review of regret after treatment for localized prostate cancer. *Psycho-Oncology*, 24(9), 1002–1011. doi:10.1002/pon.3776

Korrespondenz:

Dr. Alexandros Papachristofilou

Leitender Arzt

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, CH-4031 Basel
alexandros.papachristofilou@usb.ch
www.radioonkologiebasel.ch

Neue Radiopharmaka in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms

Irene A. Burger, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich

Radioisotope und ihre Anwendung beim Prostatakarzinom

Grundsätzlich unterscheidet man bei den Nukliden drei Gruppen – die γ , β und α Strahler, welche für diagnostische oder therapeutische Zwecke in der Nuklearmedizin verwendet werden können. Der prominenteste Vertreter der ersten Gruppe ist das Technetium (99mTc), ein γ Strahler, welcher als Bisphosphonatkomplex für die Knochenszintigraphie beim Prostatakarzinom breite Anwendung findet.

In der zweiten Gruppe unterscheidet man β - und $\beta+$ Strahler. Die $\beta+$, auch Positronen genannt, können mittels Positronen Emissions Tomographie (PET) für die Diagnostik verwendet werden. Der prominenteste Vertreter der $\beta+$ Strahler ist das Fluor-18 (18F), welches an Glucose gebunden (18F-FDG) für die Diagnostik bei Tumoren verwendet wird.

Gallium-68 (68Ga) ist ein weiterer Positronenstrahler, der bei neuroendokrinen Tumoren und in der Schweiz seit April 2016 auch für die Diagnostik beim Prostatakarzinom eingesetzt wird.

β - Strahler (Kern-Elektronen Emmiter) hingegen deponieren hohe Energiemengen im Gewebe und werden deshalb für therapeutische Zwecke verwendet. Wie das Iod-131 (131I) für die Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms oder Lutetium-177 (177Lu), welches in der Schweiz zur Therapie von neuroendokrinen Tumoren verwendet wird.

Alphastrahler haben den höchsten linearen Energietransfer durch die Emission von Partikeln (Heliumkerne). Sie kamen bisher in der Klinik kaum zum Einsatz. Mit der Einführung von Radium-Chlorid (223Ra, Xofigo®) ist nun erstmals ein Medikament zugelassen, welches die hohe lokale Strahlendosis von Alphastrahlern nutzt.

Diagnostik beim Prostatakarzinom

F-FDG

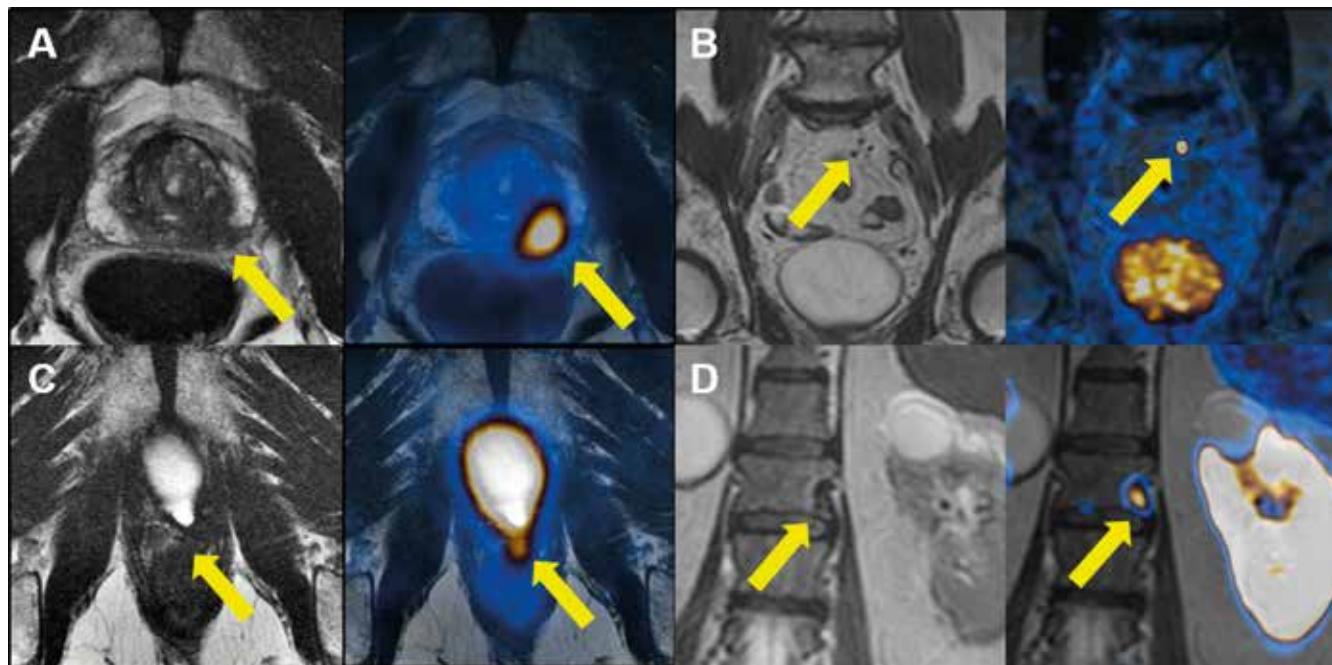
¹⁸F-FDG ist aufgrund des niedrigen Glukosestoffwechsels und der eingeschränkten Hexokinaseaktivität der meisten Prostatakarzinome nicht verwendbar. Es wurden verschiedene alternative Tracer entwickelt. Die zwei in der Schweiz zugelassenen sind das ¹⁸F-Cholin und ⁶⁸Ga-PSMA.

F-Cholin

Seit mehr als 10 Jahren wird das ¹⁸F-Cholin bei der Detektion von Prostatakarzinom Metastasen eingesetzt. Multiple Studien konnten eine deutlich bessere Detektionsrate von Lymphknoten- oder Knochenmetastasen zeigen im Vergleich zur konventionellen Bildgebung mit CT Abdomen und Skelett Szintigraphie¹. Leider ist die Sensitivität für frühe Rezidive jedoch gering, so dass erst ab einem PSA Wert über 2 ng/ml die Chance, das Tumorrezipidiv zu detektieren, bei ca. 50% liegt². Beim primären Staging ist die ¹⁸F-Cholin Anreicherung in der Prostata unspezifisch, so dass man nicht zwischen einem Karzinom oder benigner Prostatahyperplasie unterscheiden kann.

Ga-PSMA

Ein mit ⁶⁸Ga markiertes Peptid, welches als Agonist an das prostataspezifische Membran-Antigen (PSMA) bindet (⁶⁸Ga-PSMA) hat in ersten Studien eine deutlich bessere Sensitivität für das frühe biochemische Rezidiv gezeigt³. PSMA ist ein transmembranöses, helikales Protein⁴, für das schon verschiedenste Tracer entwickelt wurden. Der mit 111-Indium (¹¹¹In) markierte Antikörper 7E11 (Prostascint®), ist der einzige in den USA zugelassene PSMA spezifische Tracer. Da sein Target aber auf dem intrazellulären Anteil liegt, können nur destruzierte Zellen nachgewiesen werden, was eine sehr schlechte Sensitivität mit sich bringt. Bessere Resultate konnten mit Antikörpern gegen den extrazellulären Anteil erreicht werden (z.B. J591)⁵⁻⁷. Mit der Entwicklung von an PSMA bindenden Peptiden, wurde der grösste Nachteil der Antikörper, die lange Blutzirkulation, aufgehoben⁸.



Trotz des Namens ist PSMA nicht nur auf Prostatagewebe nachweisbar. Im Dünndarm ist PSMA für die Aufnahme von Folsäure verantwortlich und wurde als Folathydrolase I bezeichnet⁹. Auch in verschiedensten Neoplasien (z.B. Nierenzellkarzinom, Kolonkarzinom oder Blasenkarzinom) konnte PSMA auf dem Endothel der Neovaskularisation nachgewiesen werden¹⁰, weshalb PSMA nun auch mit der Tumoranogenese assoziiert wird¹¹⁻¹⁴. Innerhalb der Prostata zeigt sich eine graduell zunehmende Expression, beginnend von der gutartigen Prostatahyperplasie bis zu einem Adenokarzinom der Prostata^{15,16}. Wobei ca. 5-10% der Prostatakarzinome keine vermehrte PSMA Expression aufweisen¹⁷. Bei PSMA positiven Tumoren wurde aber eine hohe PSMA Expression mit einem höheren Gleason-Score und einem höheren PSA-Wert bei Diagnose assoziiert¹⁸.

Diese Eigenschaften versprechen einen hohen potentiellen Nutzen von PSMA für die Diagnostik, welcher nun auch in ersten grossen retrospektiven Studien nachgewiesen werden konnte. So beträgt die Detektionsrate des ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT bei einem PSA zwischen 0.21-0.5 ng/ml ca. 50%¹⁹. Die Kombination aus einem ⁶⁸Ga-PSMA-PET mit einem MRI ist noch wenig untersucht, könnte aber die Detektionsrate weiter verbessern. So konnten wir in den ersten 10 Patienten mit einem PSA zwischen 0.2-0.5 ng/ml, mit der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/MR in 7 Patienten (70%) eine suspekte PSMA-positive Läsion nachweisen (Abbildung 1). Eine erste Analyse unserer Patienten mit PSA Werten zwischen 0.2-2 ng/ml zeigte zudem, dass nur bei 7 von 18 Patienten die PSMA-positiven Läsionen im Prostatabett lokalisiert waren und 11 bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufwiesen.

Axiale T2-MRI Bilder und fusionierter PSMA PET/MR

- A) Primäres Prostatakarzinom GS 4+5 links peripher.
- B) Kleiner pararektaler Lymphknoten mit vermehrter PSMA-Anreicherung suspekt für eine Lymphknotenmetastase.
- C) Kleines, PSMA positives Lokalrezidiv im Prostatabett.
- D) Deutlich PSMA positive Knochenmetastase.

Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Für die systemische Therapie von Prostatakarzinom Metastasen mittels Radiopharmaka stehen sowohl β - als auch α -Strahler zur Verfügung. Eine bereits seit vielen Jahren verwendete Methode zur palliativen Bestrahlung von Knochenmetastasen nutzen Samarium-153- oder Strontium-89-Chlorid ($[^{153}\text{Sm}]\text{SmCl}_3$, $[^{89}\text{Sr}]\text{SrCl}_3$). Beide Nuklide werden vom Knochen analog zu Calcium aufgenommen. Aufgrund signifikanter Nebenwirkungen (Schädigung des blutbildenden Knochenmarks) werden diese Substanzen nur begrenzt eingesetzt.

Die Anwendung von $(^{223}\text{Ra})\text{-RaCl}_3$ zeigte, dass durch die viel kürzere Reichweite des α Partikels die Beeinträchtigung des Knochenmarks deutlich reduziert werden kann, bei verbesserter Wirkung auf die ossären Metastasen. So kann ^{223}Ra bei kastrations-resistenten Patienten mit PCA eine deutliche Schmerzreduktion und eine Verlängerung des Überlebens von über 3 Monaten bewirken²¹. Außerdem kann die Zeit bis zu einer signifikanten ossären Komplikation (z.B. pathologische Fraktur) im Schnitt von 9.8 auf 15.6 Monate verlängert werden²¹.

Der Nachteil dieser Therapieansätze ist, dass nur ossäre Metastasen behandelt werden können. Im Gegensatz dazu bieten auf PSMA gerichtete Moleküle, die mit ¹⁷⁷Lu oder ¹³¹I markiert sind, die Möglichkeit, ossäre, nodale und viszerale Metastasen zu therapieren. Erste Publikationen sind sehr erfolgsversprechend, mit Reduktion des PSA-Blutwertes in über 80% der Patienten, bei geringen Nebenwirkungen²². Bei ausbleibendem Behandlungserfolg auf das ¹⁷⁷Lu-PSMA, trotz noch vorhandener PSMA Expression kann durch die Radiomarkierung mittels eines Alphastrahlers, Actinium-225 (²²⁵Ac), der Behandlungseffekt deutlich verstärkt werden. So zeigten erste Falldeemonstrationen sowohl eine signifikante Reduktion des PSA-Blutwertes als auch eine deutliche Reduktion der Tumorlast bei der ⁶⁸Ga-PSMA Verlaufskontrolle bei Patienten, die auf ¹⁷⁷Lu-PSMA kein Ansprechen zeigten²³. Ob die Kombination eines Alphastrahlers mit PSMA die vielversprechenden ersten Resultate bestätigen kann, werden klinische Studien zeigen müssen.

Bibliographie

1. Giovacchini G, et al. [11C]choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. *The Journal of urology* 2010;184:938-43.
2. Krause BJ, et al. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008;35:18-23.
3. Eiber M, et al. Evaluation of Hybrid Ga-68-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine* 2015;56:668-74.
4. Maurer T, et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016;13:226-35.
5. Pandit-Taskar N, et al. Antibody mass escalation study in patients with castration-resistant prostate cancer using ¹¹¹In-J591: lesion detectability and dosimetric projections for ⁹⁰Y radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 2008;49:1066-74.
6. Pandit-Taskar N, et al. A Phase I/II Study for Analytic Validation of ⁸⁹Zr-J591 ImmunoPET as a Molecular Imaging Agent for Metastatic Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5277-85.
7. Tagawa ST, Akhtar NH, Nikolopoulou A, et al. Bone marrow recovery and subsequent chemotherapy following radiolabeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody j591 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Front Oncol* 2013;3:214.
8. Foss CA, et al. GCPII imaging and cancer. *Curr Med Chem* 2012;19:1346-59.
9. Zhao R, et al. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e4.
10. Mhawech-Fauceglia P, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007;50:472-83.
11. Haffner MC, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol* 2009;40:1754-61.
12. Baccala A, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology* 2007;70:385-90.
13. Samplaski MK, et al. Folate hydrolase (prostate-specific membrane [corrected] antigen) 1 expression in bladder cancer subtypes and associated tumor neovasculature. *Mod Pathol* 2011;24:1521-9.
14. Wernicke AG, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *APMIS* 2014;122:482-9.
15. Marchal C, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol Histopathol* 2004;19:715-8.
16. Bostwick DG, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 1998;82:2256-61.
17. Silver DA, et al. C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 1997;3:81-5.
18. Kasperzyk JL, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2354-63.
19. Afshar-Oromieh A, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68) Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
20. van Leeuwen PJ, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU international* 2016;117:732-9.
21. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;369:213-23.
22. Baum RP, et al. ¹⁷⁷Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2016;57:1006-13.
23. Kratochwil C, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 2016.

Korrespondenz:

PD Dr. Irene Burger
UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Nuklearmedizin
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
irene.burger@usz.ch

Der Gleason-Score im Wandel der Jahrzehnte

Niels J. Rupp¹, Peter J. Wild¹

¹Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich

Stichwörter: Gleason-Score, Gleason-Muster, Prostatakrebs, Adenokarzinom, Grade Group, WHO 2016 Klassifikation, ISUP

Dieser Artikel fasst die Neuerungen zur Bestimmung des Malignitätsgrades der Prostata auf Basis der WHO 2016 Klassifikation¹ zusammen.

Das zurzeit weltweit genutzte System zur Bestimmung des Malignitätsgrades beim Prostatakarzinom wurde zwischen 1966 und 1974 vom amerikanischen Pathologen Donald Gleason^{2, 3} entwickelt. Zwei besondere Eigenschaften des von Gleason entwickelten Systems sind, (i) dass es lediglich auf der Wachstumsarchitektur des Tumors (sog. Gleason-Muster) basiert und (ii) dass sich der Malignitätsgrad nach Gleason (sog. Gleason-Score) aus der Summe der zwei häufigsten Wuchsmuster ableitet²⁻⁴ und nicht vom Tumoranteil mit der schlechtesten Differenzierung. Eigenschaften der Zellkerne werden im Gleason-System nicht berücksichtigt.

In Analogie zur Schemazeichnung von Donald Gleason wird auch gemäß der neuesten WHO Klassifikation 2016¹ für das prädominante und das zweithäufigste Wuchsmuster jeweils eine Nummer von 1 (am besten differenziert) bis 5 (am wenigsten differenziert) vergeben. Die Befunde werden meist mittels einer mathematischen Gleichung zusammengefasst und berichtet (z.B. Gleason-Score $4 + 5 = 9$). Weist der Tumor lediglich ein histologisches Wuchsmuster auf (z.B. Gleason-Muster 3), wird für das primäre und sekundäre Gleason-Muster die gleiche Nummer vergeben (z.B. Gleason-Score $3 + 3 = 6$). Theoretisch reichen die Gleason-Scores von 2 ($1 + 1$) bis 10 ($5 + 5$). Die überwiegende Mehrzahl von Adenokarzinomen der Prostata weist jedoch ein prädominantes Gleason-Muster 3 sowie ein sekundäres Gleason-Muster 4 auf; daraus ergibt sich ein Gleason-Score von $3 + 4 = 7$.

Die Regeln für die Bestimmung des Malignitätsgrades nach Gleason haben sich seit der ersten Publikation im Jahr 1966² deutlich verändert. Diese zeitliche Evolution des Gleason-Grading-Systems wurde erstmals 2005 bzw. 2014 zusammengefasst^{5, 6} (Abbildung 1). In der aktuellen Tumorklassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO)¹ werden sämtliche Veränderungen nun nochmals detailliert aufgeführt. Bei Prostastanzbiopsien werden

beispielsweise die Gleason-Scores 2 - 5 aufgrund geringer Reproduzierbarkeit unter Pathologen nicht mehr vergeben. Auch liess sich ein Gleason-Score von 2 – 5 in der Prostatabiopsie in der zugehörigen Prostatektomie selten bestätigen; nahezu alle Patienten mit Prostatakrebs wiesen im Ektomiepräparat höhere Gleason-Scores auf⁷. Die Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata mit einem Gleason-Score von 2 – 5 in der Prostatabiopsie könnte Patienten und behandelnde Ärzte fälschlicherweise zur Annahme verleiten, die Tumorerkrankung sei insignifikant. Wenn in der Prostatabiopsie drei verschiedene Muster vorliegen, wird das am schlechtesten differenzierte Muster, unabhängig von seiner Ausdehnung, als sekundärer Gleason-Grad bestimmt⁵; dies wird für Prostastanzen vereinfacht mit der Regel «the most and the worst» beschrieben. Ein tertiäres Gleason-Muster (sog. Tertiärgrad) kann nur bei Ektomiepräparaten vergeben werden (z.B. Gleason-Score $3 + 4 (+ 5)$)⁵.

Wichtigster Schritt bei der histologischen Erkennung des Gleason-Scores ist die Unterscheidung zwischen einem Gleason-Muster 3 und 4, wobei hier vor allem der Nachweis fusionierter Drüsen von Bedeutung ist. Im originalen Gleason-System wurden grosse, kribri-forme (siebförmige) Drüsen als Gleason-Muster 3 definiert. Zahlreiche Studien haben seither jedoch gezeigt, dass Patienten mit kribriformen Adenokarzinomen der Prostata eine schlechtere Prognose aufwiesen⁸⁻¹⁰. In der WHO / ISUP (International Society of Urological Pathology) Konsensuskonferenz zum sogenannten Grading von Prostatakarzinomen im Jahr 2014 wurden daher alle kribriformen Muster als Gleason-Muster 4 definiert¹¹. Auch glomeruloide Drüsen, eine Variante der kribriformen Drüsen, wurden als Gleason-Muster 4 definiert¹². Der Nachweis von schlecht ausgebildeten oder fusionierten Drüsen führt ebenfalls zur Diagnose eines Gleason 4 Musters. Bei einem Gleason-Muster 5 finden sich entweder solide Verbände von Tumorzellen oder einzeln infiltrierende Zellen¹³. Der Nachweis von Komedonekrosen wird ebenfalls als Gleason-Muster 5 definiert, auch bei sonst kribriformen Drüsen.

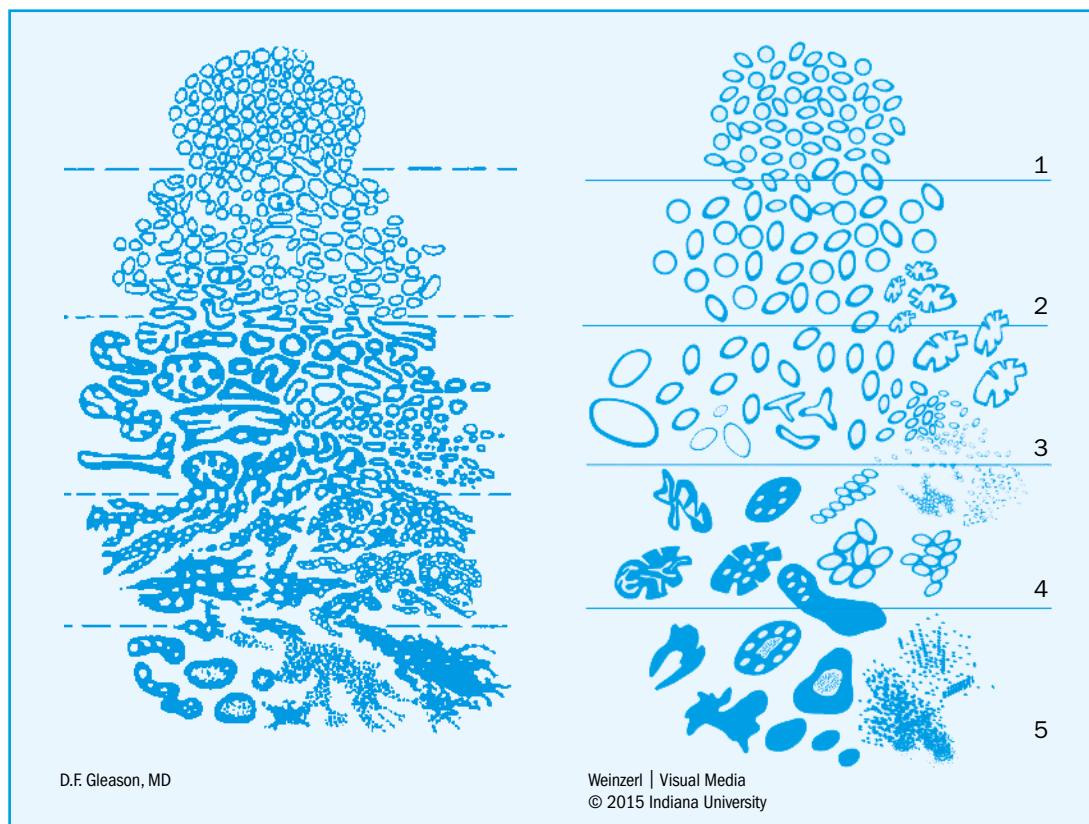


Abbildung 1
Histologische
Wuchsmuster des
Adenokarzinoms
der Prostata.
Schemazeichnung
des originalen
Gleason-Scores
(links) und 2015
modifizierter ISUP
Gleason-Score.

Die Anwendung der Regeln zum Gleason-Grading sind vor allem dann schwierig, wenn nur wenig Tumorgewebe mit niedrigerem oder höherem Malignitätsgrad vorhanden ist. Bei einem hochgradigen Adenokarzinom (Gleason-Muster 4) in einer Prostatabiopsie oder einer Prostatektomie sollte ein besser differenzierter Anteil ignoriert werden (Gleason-Muster 3), wenn dieser weniger als 5% der Fläche des Tumors ausmacht (Gleason-Score 4 + 4)⁵. Im Gegensatz dazu sollte bei Vorliegen von zwei Gleason-Mustern in einer Prostatabiopsie der höhere Malignitätsgrad immer im Gleason-Score repräsentiert sein, unabhängig von der Menge. Für jede Prostatabiopsie mit Adenokarzinom der Prostata sollte (i) der Gleason-Score, (ii) die Ausdehnung des Tumors (Prozent oder Millimeter), sowie (iii) der Anteil Gleason 4 (bei Gleason-Score 7) angegeben werden; vor allem die Unterscheidung zwischen Gleason-Score 3 + 4 gegenüber 4 + 3 ist massgebend für die weitere Behandlungsplanung. Die Angabe eines globalen Gleason-Scores für alle Prostatastanzen ist optional.

Neben zahlreichen Stärken weist das Gleason System einige Schwächen auf, die sich auch auf die Behandlung von Patienten auswirken. Ein Gleason-Score von 7 setzt sich entweder aus einem Score von 3 + 4 oder 4 + 3 zusammen, wobei die Entscheidung zur Behandlung des jewei-

lichen Patienten oft nur auf dem einfachen Gleason-Score 7 beruht¹⁴. Eine weitere Schwäche des Gleason-Systems ist die Tatsache, dass der geringste vergebene Wert bei 6 auf einer Skala von 2-10 liegt. Diese Tatsache könnte Patienten zu der falschen, aber berechtigten Annahme verleiten, sie hätten Krebs im mittleren Malignitätsbereich. Um diese Schwächen des etablierten Gleason Systems auszugleichen, wurde ein neues Gruppierungssystem der Gleason-Scores von der Arbeitsgruppe um Jonathan Epstein vorgeschlagen^{6, 15}. Dieses neue Gruppierungssystem wurde mittels einer Meta-Analyse mit mehr als 20'000 Männern nach radikaler Prostatektomie an fünf unterschiedlichen Institutionen validiert. Die einzelnen Gradierungsgruppen (Tab. 1) wurden dabei so definiert, dass

Tabelle 1
Gruppeneinteilung nach Epstein et al.¹¹

Gradierungsgruppe 1: Gleason-Score ≤ 6

Gradierungsgruppe 2: Gleason-Score 3 + 4 = 7

Gradierungsgruppe 3: Gleason-Score 4 + 3 = 7

Gradierungsgruppe 4: Gleason-Score 8

Gradierungsgruppe 5: Gleason-Scores 9-10

die Patienten in den jeweiligen Gruppen eine gesonderte Prognose aufwiesen⁶. Dieses neue Gruppierungssystem ist einfach und wird in der täglichen Routine zusammen mit den (modifizierten) Gleason-Scores berichtet^{5, 11}.

Das neue Gruppierungssystem zur Bestimmung des Malignitätsgrades bei Patienten mit Prostatakarzinom wurde von der WHO 2016 akzeptiert¹ und hat mehrere Vorteile: (i) die Stratifizierung der Patienten ist besser als beim klassischen Gleason System; (ii) das Gruppierungssystem ist einfacher (1 – 5) als die multiplen Kombinationen von Gleason-Mustern; (iii) die niedrigste Gruppe beginnt bei Gradierungsgruppe 1 im Gegensatz zum Gleason-Score 6. Um zukünftig Missverständnisse zu vermeiden, sollen beide Gradierungssysteme verwendet werden (z.B. Gleason-Score 3 + 3 = 6, Gradierungsgruppe 1).

Die prognostische Aussagekraft des Gleason-Scores ist auch nach über 50 Jahren sehr hoch und die Grundprinzipien des von Donald Gleason entwickelten Systems haben auch heute noch Gültigkeit. Zusammenfassend errechnet sich der Gleason-Score aus der Summe der zwei häufigsten Gleason-Muster. Bei drei Mustern gilt in der Stanzbiopsie die Regel «the most and the worst»¹⁶. Im Ektomiepräparat wird für höhere Gleason-Muster (4 oder 5) ein Tertiärmuster angegeben. Für jede karzinombefallene Stanzbiopsie soll der Gleason-Score sowie die Gradierungsgruppe (1–5) separat angegeben werden.

Referenzen

1. Humphrey, P.A., Moch, H., Cubilla, A.L., Ulbright, T.M. & Reuter, V.E. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol 70, 106-119 (2016).
2. Bailar, J.C., 3rd, Mellinger, G.T. & Gleason, D.F. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation-preliminary report. Cancer Chemother Rep 50, 129-136 (1966).
3. Gleason, D.F. & Mellinger, G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111, 58-64 (1974).
4. Gleason, D.F. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 23, 273-279 (1992).
5. Epstein, J.I., Allsbrook, W.C., Jr., Amin, M.B., Egevad, L.L. & Committee, I.G. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 29, 1228-1242 (2005).
6. Epstein, J.I. et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol 69, 428-435 (2016).
7. Epstein, J.I. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. Am J Surg Pathol 24, 477-478 (2000).
8. Iczkowski, K.A. et al. Digital quantification of five high-grade prostate cancer patterns, including the cribriform pattern, and their association with adverse outcome. Am J Clin Pathol 136, 98-107 (2011).
9. Kir, G., Sarbay, B.C., Gumus, E. & Topal, C.S. The association of the cribriform pattern with outcome for prostatic adenocarcinomas. Pathol Res Pract 210, 640-644 (2014).
10. Kweldam, C.F. et al. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. Mod Pathol 28, 457-464 (2015).
11. Epstein, J.I. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 40, 244-252 (2016).
12. Lotan, T.L. & Epstein, J.I. Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. Hum Pathol 40, 471-477 (2009).
13. Gottipati, S., Warncke, J., Vollmer, R. & Humphrey, P.A. Usual and unusual histologic patterns of high Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. Am J Surg Pathol 36, 900-907 (2012).
14. D'Amico, A.V. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280, 969-974 (1998).
15. Pierorazio, P.M., Walsh, P.C., Partin, A.W. & Epstein, J.I. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. Bju Int 111, 753-760 (2013).
16. Kristiansen, G., Roth, W. & Helpap, B. [Grading of prostate cancer]. Pathologe 37, 352-354 (2016).

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Peter J. Wild
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Universitätsspital Zürich, Schmelzbergstrasse 12
CH-8091 Zürich
peter.wild@usz.ch

Forschung und Fortschritte beim Prostatakarzinom: die Rolle der SAKK

Richard Cathomas und Cyrill Rentsch, Präsidenten SAKK Projektgruppe für urogenitale Tumore

Im Verlaufe der vergangenen Jahre sind im Bereich Prostatakarzinom sowohl für Patienten im lokalisierten Stadium und insbesondere für Patienten mit metastasierter Erkrankung viele neue Forschungsresultate präsentiert worden, welche die Therapie dieser Erkrankung deutlich verändert und verbessert haben. Innerhalb der SAKK wurde dem Prostatakarzinom seit 2007 ebenfalls mehr Priorität eingeräumt und die Arbeitsgruppe Urogenitale Tumore wurde zur Projektgruppe promoviert. Unter dem Präsidium von Prof. Dr. Silke Gillessen und Prof. Dr. George Thalmann wurden mehrere klinische Studien in verschiedenen Bereichen des Prostatakarzinoms aufgegliedert und erfolgreich durchgeführt (1). Das Studienportfolio der Projektgruppe Urogenitale Tumore umfasst Studien für Patienten mit lokalisierte Erkrankung (SAKK 09/10), für die hormon-sensitive metastasierte Erkrankung (STAMPEDE) sowie für das kastrations-resistente metastasierte Prostatakarzinom (SAKK 08/07, SAKK 08/08, SAKK 08/09, SAKK 08/11, SAKK 08/14, SAKK 08/16). Daneben wird aktuell eine Studie im Bereich der supportiven Behandlung für Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen (SAKK 96/12) durchgeführt und es wurde eine nationale Biobankstudie für das Prostatakarzinom in allen Stadien der Erkrankung begonnen (SAKK 63/12).

Dank dieser breit gefächerten Studienaktivitäten konnte die Projektgruppe Urogenitale Tumore seit 2008 mehr als 1000 Patienten mit Prostatakarzinom im Rahmen von Studien rekrutieren und behandeln. Im Jahre 2015 erzielte die Gruppe die höchste Rekrutierungszahl sämtlicher SAKK Projektgruppen. Nachfolgend soll kurz auf abgeschlossene, laufende und zukünftige Projekte eingegangen werden.

Studien für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom

Die randomisierte Phase III Studie SAKK 09/10 untersuchte zwei unterschiedliche Radiotherapietypen bei Patienten mit PSA Anstieg nach kurativ intendierter Prostatektomie. Über 350 Patienten wurden innerhalb von

nur drei Jahren in der Schweiz und in Deutschland eingeschlossen. Der primäre Endpunkt des biochemischen progressions-freien Überlebens ist noch nicht ausgewertet aber kürzlich wurde eine erste Analyse bezüglich der Akuttoxizität und der Lebensqualität publiziert (2). Dabei konnte gezeigt werden, dass die höhere Strahlendosis keinen signifikanten negativen Einfluss auf diese Parameter hat. Aktuell ist eine Nachfolgestudie in Planung (SAKK 08/15), wobei als Standardarm die höhere Radiotherapiedosis angewendet wird.

Die meisten grossen uro-onkologischen Zentren der Schweiz nehmen seit 2014 an der Biobankstudie SAKK 63/12 teil und bislang wurden über 300 Patienten eingeschlossen. Die Studie besteht aus fünf klinischen Subgruppen, wobei bislang nur die Subgruppen für das lokalisierte Prostatakarzinom geöffnet wurden. Die Biobank soll die Grundlage für verschiedene translationale Projekte bieten und ist eine wichtige Investition für die Zukunft.

Seit mehreren Jahren versucht die Projektgruppe zudem, eine chirurgische Studie zur Wertigkeit der regionalen Lymphadenektomie für Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom zu öffnen (SAKK 09/15). Trotz verschiedenen positiven Reviews ist bislang die Finanzierung nicht gesichert. Es ist zu hoffen, dass sich in diesem Bereich bald eine Lösung abzeichnet.

Studien für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom

Während mehrerer Jahre standen Studien im Bereich des metastasierten kastrations-resistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) im Fokus. Dies aufgrund von lange fehlenden Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Insgesamt drei klinische einarmige Phase II Studien wurden in der SAKK entwickelt und durchgeführt. Für Patienten mit weiterem Progress nach Docetaxel wurde die Zugabe des EGFR Antikörpers Cetuximab geprüft (SAKK 08/07): Bei erhaltenem PTEN Signalweg zeigte sich dabei eine vielversprechende Aktivität der Therapie (3). Zwei weitere Studien prüften bei langsam progredienten Patienten den Einfluss von Metformin sowie von Everolimus auf den

SCHWERPUNKTTHEMA

Krankheitsverlauf (SAKK 08/08 und SAKK 08/09). Für beide Substanzen fand sich bei einigen Patienten eine Verlangsamung des Tumorprogresses (4, 5). Parallel wurden translationale Forschungsprojekte verfolgt und publiziert (6). Wegen der rasanten Entwicklung von sehr aktiven, neuartigen Inhibitoren des Androgenrezeptor-Pathways (API: Abiraterone, Enzalutamid) für diese Patientenpopulation wurde von weiteren Studien mit Metformin und Everolimus in dieser Population jedoch abgesehen. Kürzlich konnte zudem die randomisierte Studie SAKK 08/11 publiziert werden: Diese Studie testete erstmals randomisiert eine Erhaltungstherapie mit einem API (Orteronel) bei Patienten mit mCRPC, die auf eine Chemotherapie mit Docetaxel eine Stabilisierung gezeigt hatten. Orteronel verlängerte dabei das Event Free Survival signifikant um sechs Monate (7). Basierend auf diesen Resultaten wird aktuell eine Nachfolgestudie (SAKK 06/16) ausgearbeitet, der Studienstart ist anfangs 2017 vorgesehen.

Aktuell läuft im Rahmen der SAKK eine randomisierte Phase II Studie für Männer mit neu diagnostiziertem mCRPC: SAKK 08/14 testet die Kombination von Enzalutamid und Metformin gegenüber der Monotherapie mit Enzalutamid. Daneben prüft eine weitere Studie (SAKK 96/12) für Patienten mit mCRCP und Knochenmetastasen eine Optimierung der Applikation der antiressortiven Therapie mit Denosumab: die standardmässige monatliche Gabe wird mit einem reduzierten Intervall alle drei Monate verglichen. Bereits wurden schweizweit mehr als 150 Patienten mit Prostatakarzinom in diese Studie eingeschlossen.

Internationale Zusammenarbeit: die STAMPEDE Studie

Seit 2008 ist die Projektgruppe Urogenitale Tumore der SAKK Mitglied bei der STAMPEDE Studie des Medical Research Council in England (als einzige ausländische Gruppe). In dieser innovativen, sehr grossen, multiarm-multistage Studie wurden bislang insgesamt über 7'000 Männer eingeschlossen. Die Studie untersucht verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem hormon-sensitivem Prostatakarzinom. Die Studie hat grossen Einfluss auf die Therapie des Prostatakarzinoms gehabt und in den nächsten Jahren sind viele weitere relevante Resultate zu erwarten. Als bislang wichtigstes Resultat zeigte die Studie, dass eine frühzeitige Chemotherapie mit Docetaxel beim metastasierten hormon-sensitiven Prostatakarzinom eine Verlängerung des Überlebens um mehr als ein Jahr erzielen kann (8). Diese Erkenntnis hat zu einem Umdenken in der Therapie geführt und weltweit die Behandlungsalgorithmen verändert. Die Studie wird laufend den neuesten Forschungsergebnissen angepasst und wird weiterhin ein wichtiges Standbein der Forschungsaktivität der SAKK Projektgruppe bilden.

Zusammenfassung

Wie die Zusammenstellung zeigt, konnten in den vergangenen Jahren mehrere klinische Studien beim Prostatakarzinom erfolgreich durch die SAKK in der Schweiz durchgeführt werden. Die Studien bilden die Diversität des Prostatakarzinoms mit Einbezug der verschiedenen Spezialisten ab (Urologie, Radio-Onkologie, Onkologie). Die Interdisziplinarität und Vernetzung der einzelnen Zentren stellt eine Stärke der Projektgruppe dar. Darauf aufbauend wurden auch bereits mehrere Positionspapiere zur optimalen Behandlung des Prostatakarzinoms verfasst und im Schweizerischen Medizinischen Forum publiziert (9,10). Für die Zukunft gilt es, sich weiterhin rasch auf die sich wandelnde Therapielandschaft beim Prostatakarzinom einzustellen und für die Männer mit Prostatakarzinom in der Schweiz kompetitive und relevante Studien zu entwickeln. Hierfür wurde in den vergangenen Jahren eine gute Grundlage gelegt.

Referenzen

1. Klinische Forschung beim Prostatakarzinom in der Schweiz: erfolgreiches Beispiel einer gelebten Interdisziplinarität. Cathomas R, Thalmann G, Gillessen S. Krebsbulletin 2011; 4:281-284.
2. Acute toxicity and quality of life after dose-intensified salvage radiation therapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy: first results of the randomized trial SAKK 09/10. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J et al. J Clin Oncol 2015;33:4158-4166.
3. Efficacy of EGFR inhibition with cetuximab in metastatic castration-resistant prostate cancer might depend on EGFR and PTEN expression: results from a multicenter phase II trial (SAKK 08/07). Cathomas R, Rothermundt C, Klingbiel D et al. Clin Cancer Res 2012;18:6049-6057.
4. Everolimus as first-line therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: a multicenter single-arm phase II trial (SAKK 08/08). Templeton A, Dutoit V, Cathomas R et al. Eur Urol. 2013;64:150-8.
5. Metformin in chemotherapy-naïve Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC): A multicenter phase II study (SAKK 08/09). Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ et al. Eur Urol. 2014;66:468-74.
6. Multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) and human organic cation transporter 1 (OCT1) polymorphisms in patients with castration-resistant prostate cancer receiving metformin (SAKK 08/09). Joerger M, van Schaik RHN, Becker ML et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2015;18:167-172.
7. Orteronel (Ort) maintenance therapy in patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) and non-progressive disease after first-line docetaxel (Doc) therapy: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III trial (SAKK 08/11). Cathomas R, Crabb S, Kenner K et al. The Prostate 2016, epub ahead of print July 25.
8. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform-randomised controlled trial. Nicholas D James, Matthew R Sydes, Noel W Clarke, et al. for the STAMPEDE investigators. Lancet 2016;387:1163-1177.
9. Das Prostatakarzinom im Wandel: Grundlagen der Diagnostik, Behandlung und Interdisziplinarität. Cathomas R, Berthold D, Gillessen S et al. Schweiz Med Forum 2011;11:759-763.
10. Medikamentöse Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms – interdisziplinäre Empfehlungen. Cathomas R, Schmid HP, Aebersold D et al. Schweiz Med Forum 2016.

Korrespondenz:

PD Dr. Richard Cathomas

Präsident SAKK Projektgruppe für urogenitale Tumore
Onkologie/Hämatologie Kantonsspital Graubünden
CH-7000 Chur

richard.cathomas@ksgr.ch

Schaffung einer umfassenden Serum-Biobank in der Schweiz

Thomas Mühlebach, SAKK Coordinating Center, Bern

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung will mit der Forschungsarbeit SAKK 63/12 eine Serum-Biobank für Prostatakarzinome schaffen, um die Diagnosemöglichkeiten und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Derzeit gibt es in der Schweiz keine umfassende Biobank für urogenitale Erkrankungen, die von einem interdisziplinären Expertenteam geleitet wird. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat mit der Forschungsarbeit SAKK 63/12 das Ziel, eine umfassende Serum-Biobank mit rund 70.000 Proben von 1930 Patienten zu schaffen. Zusätzlich sollen die dazugehörigen klinischen Daten erhoben werden, um verschiedene diagnostische, prognostische und prädiktive Biomarker von Prostataerkrankungen erforschen und validieren zu können.

Das Prostatakarzinom ist die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebsart und tritt hauptsächlich bei Männern auf, von denen rund 60 Prozent über 65 Jahre alt sind. Bei einem erheblichen Anteil der Patienten ist diese Erkrankung harmlos und schreitet nur langsam voran. Deswegen kann es zu Überdiagnosen und Überbehandlungen kommen. Dies bedeutet eine Diagnose und invasive Behandlung eines indolenten Krebses, was die Lebensqualität verringern kann, ohne dabei die Lebensdauer positiv zu beeinflussen. Diese Gefahr der Überdiagnose und Überbehandlung stellt eine der Hauptproblematiken der Prostatakarzinom-Vorsorge und -Diagnose dar.

Problematik bei Diagnosemethode und Therapie

Die Haupt-Diagnosemethode für Prostatakarzinome ist der Prostata-Spezifische-Antigen-Test (PSA-Test). Der Mangel an dessen Spezifität führt jedoch zu einer erheblichen Anzahl unnötiger Biopsien mit potenziellen Nebenwirkungen. Darüber hinaus ist der für die Prostatakarzinomdiagnose richtungsweisende Schwellenwert (Cut-off-Wert) für PSA nicht ausreichend definiert. Die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose von nicht signifi-

kanten und kaum lebensbedrohlichen Krebserkrankungen wird durch das Verringern des Schwellenwertes erhöht.

Zusätzlich zu den Problemen bei der Diagnose gibt es weitere wichtige Punkte, die zusätzlicher Untersuchung und einer besseren, risikoangepassten Patientenstratifizierung bedürfen:

- Aktive Behandlung versus verzögerte Therapie in der heterogenen Patientengruppe mit lokalisiertem Prostatakarzinom
- Intensivierte Behandlung bei lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs mit hohem Todesfallrisiko
- Der optimale Therapieansatz für Patienten mit hohem Risiko eines lokalen Rezidivs nach einer radikalen Prostatektomie
- Die Behandlung von Patienten mit steigendem PSA (biochemisches Rezidiv) nach einer kurativen Therapie (entweder radikale Prostatektomie oder Radiotherapie)
- Die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC)

Aufteilung in fünf diagnostische Gruppen

Patienten mit einem Prostatakarzinom werden in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt, da Prostatakarzinome viele verschiedene molekulare und phänotypische Eigenschaften haben. Zum einen sind viele Patienten von einer gutartigen Erkrankung betroffen; zum Beispiel von einer benignen Vergrösserung der Prostata, die durch eine Prostatahyperplasie verursacht wird. Zum anderen können Patienten an einem fortschreitenden malignen Prostatakarzinom leiden, welches von lokalisiert, lokal fortgeschritten bis zu metastasiert und kastrationsresistent reichen kann. Hinsichtlich der Forschungsarbeit SAKK 63/12 werden fünf diagnostische Gruppen (und Untergruppen) etabliert – siehe Abbildung 1. Damit soll die Untersuchung des Grosssteils der Patienten, die an einem Prostatakarzinom leiden, gewährleistet werden.

SCHWERPUNKTTHEMA

Diagnostische Gruppe		Patientencharakteristika
A	Opportunistisches Screening oder benignes Prostatazyndrom (BPS) mit Prostatabiopsie	<p>A1: asymptomatische Männer, die sich einer Vorsorgeuntersuchung (PSA-Test) mit Prostatabiopsie unterziehen werden. oder</p> <p>Patienten mit Symptomen in den unteren Harnwegen aufgrund benigner Prostatahyperplasie, die</p> <p>A2: keine Behandlung A3: medizinische Behandlung erhalten oder bei denen eine A4: transurethrale Resektion der Prostata durchgeführt wird.</p>
B	Lokalisierte/lokal fortgeschritten Prostatakrebs, der mit dem Ziel einer Heilung behandelt wird	<p>Patienten</p> <p>B0: unter aktiver Beobachtung oder behandelt mit</p> <p>B1: radikaler Prostatektomie (RP) B2: externer Radiotherapie ohne Androgen-Deprivationstherapie (ADT) B3: externer Radiotherapie mit ADT</p>
C	Biochemischer Rückfall nach kurativer Behandlung mit RP	Patienten mit steigendem PSA nach RP
D	Hormon-sensitiver, metastasierter Prostatakrebs ohne kurative Therapie, welcher mit ADT behandelt wird (medikamentös oder operativ)	ADT-naïve Patienten, bei welchen eine ADT indiziert ist
E	Metastasiertes, kastrationsresistenter Prostatakarzinom (mCRPC)	Patienten mit Prostatakrebs, der gegen eine medikamentöse oder operative Kastration resistent ist

Abbildung 1: Diagnostische Gruppen

Studiendesign: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie, die eine prospektive Serum-Entnahme bei 5 Patientengruppen mit spezifischen Indikationen für PSA-Tests umfasst. Das Serum wird in einer Biobank aufbewahrt. Zusätzlich zur Entnahme von Seren werden Biopsien und Gewebe in der Biobank referenziert und wichtige klinische und pathologische Informationen prospektiv auf studienspezifischen Prüfbögen dokumentiert und in einer anonymisierten Datenbank aufbewahrt. Anschliessend erfolgt eine longitudinale Nachbeobachtung.

Studienname: Eine prospektive Kohortenstudie mit Erhebung klinischer Daten und Sammlung von Serum von Patienten mit einer Prostataerkrankung

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, Spitalzentrum AG Biel, Hôpital Fribourgeois, HUG Genève, Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital St.Gallen, Clinica Luganese, Kantonsspital Luzern

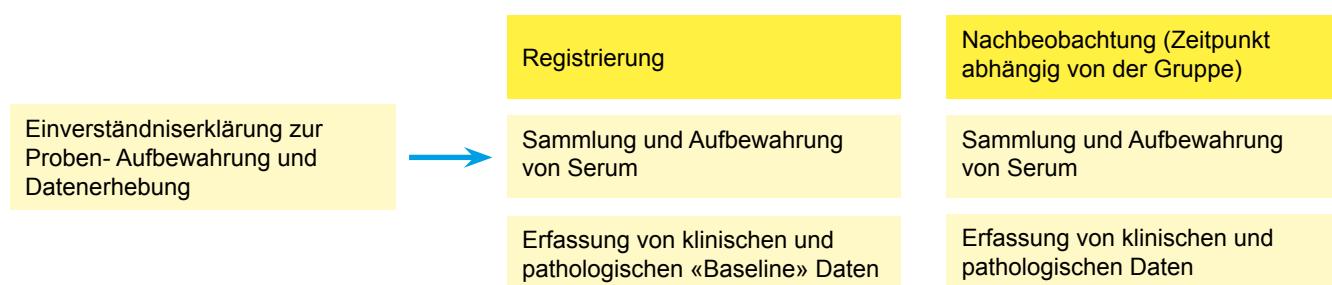
Coordinating Investigator:

Dr. Daniel Engeler
Kantonsspital St.Gallen, daniel.engeler@kssg.ch

Clinical Project Manager:

Dr. Chiara Secondini
SAKK Koordinationszentrum Bern
chiara.secondini@sakk.ch

Abbildung 2: Studiendesign SAKK 63/12





Dr. Daniel Engeler

Kommentar

Dr. Daniel Engeler:

Das Ziel der Forschungsarbeit ist der Aufbau einer umfassenden Biobank für das Prostatakarzinom in verschiedenen Krankheitsstadien mit qualitativ guten Daten und Biomaterial. Das Arbeiten mit longitudinalen Daten und auch wiederholt akquiriertem Biomaterial ist besonders beim Prostatakarzinom sehr interessant. Immer häufiger werden Diagnostik- und Therapieentscheide individuell im Sinne einer «personalized medicine» angestrebt, wobei die jeweils verwendeten biologischen Entscheidungsgrundlagen häufig nicht abschliessend geklärt sind. Hier hofft man durch Analyse von Biomarkern im weitesten Sinne vorwärts zu kommen. Zudem ist bei der Forschungsarbeit wertvoll, dass sie multizentrisch gesamtschweizerisch wie auch interdisziplinär angelegt ist und somit eine möglichst breite

Realität abbildet. Entscheidend bei der Initiierung der Biobank waren Überlegungen zu den wissenschaftlichen Fragestellungen, die mit Hilfe des Biomateriale sowie der klinischen Daten beantwortet werden sollen. Hierzu wurden verschiedene Sample-Size-Berechnungen für die verschiedenen Krankheitsstadien aufgestellt und Subprojekte für teils bekannte oder auch noch zu etablierende Biomarker geplant. Material aus der Biobank kann auf Antrag auch für neue akademische und auch industrielle Zwecke bei entsprechender Projektqualität zur Verfügung gestellt werden. Nach einem etwas zögerlichen Start hat die Forschungsarbeit nun gut Fahrt aufgenommen und es werden monatlich in einer zunehmenden Anzahl Zentren mehr als 30 Patienten rekrutiert.

Korrespondenz:

Thomas Mühllebach
Communications Manager
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)
Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern
thomas.muehlebach@sakk.ch



ONKOLOGIEPFLEGE KONGRESS
CONGRÈS SOINS EN ONCOLOGIE
CONGRESSO CURE ONCOLOGICHE

19. SCHWEIZER ONKOLOGIEPFLEGE KONGRESS 19^{ÈME} CONGRÈS SUISSE DES SOINS EN ONCOLOGIE 19. CONGRESSO SVIZZERO DI CURE ONCOLOGICHE

23.3.2017 – BERN



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

www.onkologiepflege.ch – www.soinsoncologiesuisse.ch

«„Männer“: Terra incognita, wenn es um Gesundheit und Krankheit geht?»

Frank Luck, Zentrum Gender Studies, Universität Basel

Der Titel «„Männer“: Terra incognita, wenn es um Gesundheit und Krankheit geht?» scheint vielleicht auf den ersten Blick paradox zu sein, denn im Alltag der Gesundheitsversorgung wird eine geschlechtliche Selbst- und Fremdzuschreibung als ‚selbstverständlich‘ angesehen. Der Duden online (Bibliographisches Institut, 2016) führt unter «Terra incognita» auf: «unbekanntes, unerforschtes Gebiet». Sind ‚Männer‘ uns wirklich (un)bekannt, wenn es um Gesundheit und Krankheit geht?

Hintergrund – Männer: Gesundheit und Krankheit
Epidemiologische Daten zur Gesundheit und Krankheit von Männern weisen auf eine gesundheitliche Gefährdung von Männern hin (Faltermaier, 2007), ohne deren Ursachen ausreichend erklären zu können. Weltweit besteht ein *gender gap* (Kirby, Kirby & Farah, 2002) in der Lebenserwartung und Sterblichkeitsrate zwischen Männern und Frauen. In der EU liegt die Todesrate der Männer in allen Altersstufen deutlich über jener der Frauen, besonders ausgeprägt ist dies im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter (zwischen 15 und 44 Jahren 236% höher, zwischen 45 und 64 Jahren 210% höher) (European Commission, 2011, S. 8). In der Schweiz liegt die Lebenserwartung aktuell bei einer Geburt im Jahr 2014 für Männer bei 81,0 Jahren und für Frauen bei 85,2 Jahren (Bundesamt für Statistik, 2016a). Männer sterben häufiger als Frauen in der Schweiz vorzeitig an Krebs, ischämischen Herzkrankheiten, alkoholassoziierten Krankheiten sowie durch gewaltsame Todesfälle (Unfälle, Suizide) (Bundesamt für Statistik, 2016b).

Die Unterschiede in der Lebenserwartung und Sterblichkeit lassen sich nur teilweise durch biologische Unterschiede erklären (Dinges, 2010). Vielmehr werden verhaltensbedingte Ursachen im Umgang mit Gesundheit und Krankheit bei Männern diskutiert. Sei es, dass Männer mit sich und ihrem Körper ‚schonungsloser‘ umgehen, sich ungesünder ernähren oder dass sie trotz wahrgenommenen Krankheitssymptomen eher später als früher Personen und Institutionen der Gesundheitsversorgung aufsuchen (vgl. European Commission, 2011; BAG, 2008; Reuyss & Kassner, 2007).

Geschlecht („gender“) und Männlichkeiten („masculinities“)

Vor diesem Hintergrund wird in den Gesundheitswissenschaften vermehrt auf Konzepte von Geschlecht („gender“) und Männlichkeiten („masculinities“) aus der Geschlechter- bzw. Männerforschung zurückgegriffen (vgl. Connell, 2015; Broom & Tovey, 2009). „Gender“ gilt als ‚soziales Geschlecht‘ und ist das Ergebnis sozialer Praxen und Kontexte. Es wird durch soziale Interaktionen erlernt, hergestellt und gestaltet (vgl. MedUni Wien, 2014). Für das Verständnis von Männlichkeiten ist u.a. das Konzept ‚hegemonialer Männlichkeit‘ von Connell (2015) hilfreich. Männlichkeit definiert sich demzufolge über die Abgrenzung zu ‚Weiblichkeit‘, als auch in Abgrenzung zu anderen untergeordneten oder marginalisierten Männlichkeiten (z.B. Männer mit einem Migrationshintergrund, Männer mit einem niedrigeren sozio-ökonomischen Status und ‚homosexuelle Männer‘). Da es mit diesem Verständnis verschiedene Männlichkeiten gibt, wird die Pluralform verwendet. ‚Hegemoniale Männlichkeit‘ bedeutet ein normatives Ideal, an dem sich Männer zur Herstellung und Absicherung von Männlichkeit orientieren (müssen), das aber nur wenige Männer repräsentieren (können). Als zentrale Elemente von ‚hegemonialer Männlichkeit‘ gelten die Aspekte ‚weiss‘, ‚heterosexuell‘, ‚stark (sein)‘, ‚selbstdiszipliniert‘, ‚berufszentriert‘ sowie ‚Familienernährer‘ (vgl. Wehner et al., 2015).

Männer, Männlichkeiten, Gesundheit und Krankheit
Mit den Konzepten von Geschlecht („gender“) und Männlichkeiten („masculinities“) lässt sich zeigen, inwiefern ein Umgang von Männern mit Gesundheit und Krankheit als Resultat und Ausgestaltung von Männlichkeitskonzepten verstanden werden kann. Was bedeutet das? Männer handeln demnach nicht so, wie sie handeln (im Umgang mit Gesundheit und Krankheit), weil sie ‚von Natur aus‘ Männer sind, sondern weil sie Männlichkeit herstellen und immer wieder neu beweisen müssen. Diese Perspektive lag auch dem Forschungsprojekt «Wie gehen Männer im Alltag mit Gesundheit um?», Universität Basel, zugrunde. In den Jahren 2012 bis 2014 hat die Forschungsgruppe (Andrea Maihofer, Elisabeth Zemp Stutz, Nina Wehner,

Diana Baumgarten und Frank Luck) ein Forschungsprojekt zur Männergesundheit durchgeführt, welches vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) finanziert wurde. In einer qualitativen Studie wurde untersucht, inwiefern sich bei Männern im mittleren Lebensalter Zusammenhänge zwischen dem Umgang mit Gesundheit und Konstruktionen von Männlichkeit zeigen. Die Grundlage der Studie sind ausführliche Interviews mit 40 Männern aus der Region Basel in der Altersgruppe von 30 bis 60 Jahren, die sich in unterschiedlichen Beziehungsformen befinden (Singles, Männer in Beziehung, mit und ohne Kinder).

Als übergeordnetes Ergebnis der Studie zeigte sich, dass ‚Gesundheit‘ und ‚Gesundsein‘ an sich eine Norm darstellen, auf die sich alle befragten Männer beziehen. ‚Gesundsein‘ stellt ein gesellschaftliches Erfordernis dar – eine Bedingung, ohne die nichts geht. ‚Gesundheit‘ als ‚Normalität‘ und zugleich als ‚Notwendigkeit‘, als einen Orientierungsrahmen, den alle Befragten teilen, auch wenn sie daraus unterschiedliche Konsequenzen ableiten oder sich unterschiedlich dafür zuständig sehen. Es findet sich in den Interviewdaten keine Darstellung von Gesundheit, die Krankheit selbstverständlich integriert.

Ein Gesundheitshandeln passiert nicht um seiner selbst willen, sondern vielmehr mit der Absicht, die eigene Funktionstüchtigkeit für den Beruf zu erhalten. Gesundsein- und Gesundheitserhaltung erscheinen vor allem als Ressourcen für die eigene (berufliche) Leistungsfähigkeit von Männern zwischen 30 und 50 Jahren. Es sind eher ältere Männer (50 bis 60 Jahre), die sich mehr Sorge für sich selbst zugestehen und davon selbstverständlicher erzählen (können). Es braucht erst Krisen, um Männlichkeitsanforderungen kritisch zu reflektieren und sich bewusst um sich kümmern zu können. Gesundheitlich für sich selbst zu sorgen, ist für viele Männer nicht selbstverständlich. Bestimmte traditionelle Männlichkeitsanforderungen stehen dem entgegen.

Männer, Krankheit («Krebs») und eine Geschlechterperspektive

«Krebs» gilt als eine stigmatisierte, gefürchtete und tödbringende Krankheit (Wenger & Oliffe, 2014; Clarke & Everest, 2006). Gemäss Nideröst (2007) ist die «geschlechtersensible Betrachtung» (Nideröst, 2007, S. 14) bei Krebserkrankungen von Bedeutung. Wie könnte es gelingen, Bilder zum Gesundheits- und Krankheitsverhalten von Männern mit der Diagnose «Krebs» durch eine Geschlechterperspektive zu erweitern und Beschreibungen und Schlussfolgerungen von Individuen und Gruppen in der Gesundheitsversorgung kritisch zu reflektieren (vgl. Hammarström et al., 2013; Luck, 2008). Die folgenden Fragen können vielleicht auf diesem Weg einer kritischen Reflexion hilfreich für Gesundheitsfachpersonen sein (vgl. Wenger & Oliffe, 2014; Sabo & Gordon, 1995):

- Wer spricht Männer (und Frauen) mit welchem (wissenschaftlichen) Geschlechterverständnis auf welche Themen zu Gesundheit und Krankheit an?
- Welche Symptome werden bei Männern (und bei Frauen) wahrgenommen und führen zu welcher Einschätzung ihrer Gesundheits- und Krankheitssituation?
- Welche Strategien werden bei Männern (und Frauen) im Umgang mit Gesundheit und Krankheit wahrgenommen und haben welche (klinischen) Konsequenzen?
- Welche Form der Kommunikation wird praktiziert, um Männern (und Frauen) zu ermöglichen, sich offen äussern zu können, ohne Geschlechterstereotype erfüllen zu müssen?
- Auf welche Form der Unterstützung können Männer (und Frauen) mit Gesundheitsproblemen zurückgreifen?
- Inwieweit werden an Männer (und Frauen) bestimmte Erwartungen geknüpft, sich um sich zu sorgen und/oder anderen Personen Unterstützung zu geben?

Wie weiter?

Wichtig ist, das Thema ‚Männer‘ mit Blick auf die Wechselwirkung zwischen individuellen Lebenssituationen und gesellschaftlichen (Männlichkeits-)Anforderungen zu thematisieren, damit Männer keine Terra incognita sind, wenn es um den Umgang mit Gesundheit und Krankheit geht.

Ausgewählte Literatur

- (vollständige Literaturliste kann beim Autor verlangt werden)
1. Dinges, M. (2010). Männlichkeit und Gesundheit: Aktuelle Debatte und historische Perspektiven. In D. Bardehle & M. Stiehler (Hrsg.), Erster Deutscher Männergesundheitsbericht. Eine Pilotstudie (S. 2–16). Berlin: Stiftung Männergesundheit.
 2. Faltermaier, T. (2007). Gesundheit und Gesundheitshandeln von Männern im mittleren Erwachsenenalter aus salutogenetischer Perspektive. In M. Dinges (Hrsg.), Männlichkeit und Gesundheit im historischen Wandel 1850–2000 (S. 277–293). Stuttgart: Franz Steiner.
 3. Hammarström A., et al. (2013). Central gender theoretical concepts in health research: the state of the art. *Journal of Epidemiology & Community Health*. doi:10.1136/jech-2013-202572
 4. Luck, F. (2008). «Mann-sein», Männlichkeit und psychische Gesundheit. *Krankenpflege*, 102(9), 10–12.
 5. Reuyss, St. & Kassner, K. (2007). Männer zwischen Arbeitsplatz und Krankenbett. In M. Stiehler & Th. Klotz (Hrsg.), Männerleben und Gesundheit (S. 186–197). Weinheim und München: Juventa.
 6. Wenger, L. M. & Oliffe, J. L. (2014). Men managing cancer: a gender analysis. *Sociology of Health & Illness*, 36(1), 108–122. doi: 10.1111/1467-9566.12045
 7. Wehner, N., Baumgarten, D., Luck, F., Maihofer, A. & Zemp Stutz, E. (2015). «Mir geht es gut!» – Gesundheitsvorstellungen von Männern in der Schweiz. Ergebnisse aus einem empirischen Projekt. *Freiburger Zeitschrift für Geschlechter Studien*, 21(2), 33–49.

Korrespondenz:

Frank Luck

Zentrum Gender Studies, Universität Basel

Petersgraben 9/11, CH-4051 Basel

frank.luck@unibas.ch

First prostate cancer unit in Ticino

Alberto Costa, Scientific Adviser of the Medical Director, EOC, Bellinzona

Prostate cancer, for obvious reasons, is associated with men but little is known about it, because men generally do not worry about their health (and they speak about it less than women), even if it affects a great deal of us especially after a certain age.

Little is known about its cause: it is not genetically passed on, it is not linked to a specific carcinogenic and we do not know how to prevent it. We do know, however, that it is linked to male hormone balance (androgen) and in this way, it is similar to breast cancer in women which is connected to the female hormone (estrogen).

Prostate cancer strikes men after a certain age and it is rare to find it in men before their reach 50. We are beginning to discover that there are different forms of the disease, with different levels of aggressiveness and different ways of attacking other parts of the body (above all in the bones).

The world of prostate cancer is going through something similar that happened in the world of breast cancer 30 years ago: at that time it was thought that the only way to cure breast cancer was to have a mastectomy, meaning the complete removal of the breast. Women were terrified of having this operation, which meant that if they felt a lump in their breast they would delay visiting the doctor for as long as possible for fear of having such an important part of their body removed. Today, we know that breasts do not need to be removed, women regularly take part in mammograms enabling early detection and (if detected) giving them a better chance of curing the disease.

We used to think that in order to cure prostate cancer it was necessary to have a Prostatectomy, the total removal of the prostate. The consequences of this procedure has created great fear among the male population. In a significant number of cases, this operation has caused incontinence (the inability to control the bladder) or impotence (the inability to develop/maintain an erection) or even both.

Scientific research and medical progress has meant that different types of prostate cancer can now be recognised

and therefore also different treatment options. In particular, one that has greatly developed is treatment using radiation (radiotherapy) and even a procedure called 'active surveillance' where no treatment is foreseen but just the careful monitoring of the disease's development which in some cases can remain stationary for years or develop surprisingly slowly without damaging the patient's daily life.

This complex situation with many variables has meant that we have started to speak about 'multidisciplinary' management for patients with prostate cancer.

An urologist remains the main specialist and is the person visited for checks and first opinions. However, advanced centres which have a wealth of knowledge and expertise are now using multidisciplinary teams in order to increase the probability of providing each patient with a treatment programme adapted to him.

With this in mind, the Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) has come up with the idea of a specialised centre for prostate cancer and since January 2016 the Swiss Italian Prostate Centre (CPSI) has been in operation. It meets every week via videoconference to discuss together all the prostate cancer cases present in one of the four urology departments within the area (Bellinzona, Locarno, Lugano and Mendrisio).

EOC has a Da Vinci robot, a sophisticated machine used in Prostatectomy operations that works with such accuracy that it is possible to maintain the nerves whilst completely removing the cancerous cells. The robot is based at the hospital in Bellinzona but any patient in the Ticino area can benefit from it and can be accompanied during the operation by an urologist of their choice.

In addition to urological surgery there is also available expertise in radiotherapy (machines available in Bellinzona and Lugano, Italian hospital), medical oncology (above all when a tumour that has reached other organs and needs to be monitored), nursing (specialised nursing assistance) and psychology. Also important are, expert radiologists

(magnetic resonance imaging is particularly helpful) and pathologists (microscopic diagnosis of a tumour after a biopsy or surgery is a fundamental step).

In a certain sense we could say that all these elements are necessary in order to give this tumour the 'shove' it deserves. What is needed now is a collaboration between men, especially those from 55 years old upwards, and their families. They need to enquire and to talk to their doctors in order to decide if and when they should have the blood test called PSA (this can be useful in some cases for early diagnosis), and to prepare themselves to the idea that it 'could happen to me'.

All over the world, November is the month dedicated to increasing prostate cancer awareness; the Cantones of Ticino and Grigioni are no exception.

EOC's CPSI, together with the Ticinese League against cancer and specific patient associations will promote meetings with those interested in taking part in the worldwide

movement called «Movember» (see also page 320): November written with an M like the first letter in the word 'Moustaches'. Men grow their moustaches during the month of November to show their support to those suffering from prostate cancer and to highlight the importance of this disease.

On the 30 November the moustaches will be shaved off during a public meeting dedicated to prostate cancer which is being organised by the Ticinese League against cancer and in collaboration with EOC's Swiss Italian Prostate Centre.

Correspondence:

Dr. med. Alberto Costa
Scientific Adviser of the Medical Director
Ente Ospedaliero Cantonale
CH-6500 Bellinzona
alberto.costa@eoc.ch



EINGABE VON FORSCHUNGS-UND STIPENDIENGESUCHEN

Anträge können bis spätestens **6. Februar 2017** eingereicht werden

- Ausschreibung in der Höhe von 1 Million Franken zur Unterstützung der präklinischen und klinischen Forschung und des Gesundheitswesens.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung und für die Patienten muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Die maximale Dauer des Stipendiums ist 3 Jahre.
- Die Sprache für die Gesucheingabe ist Englisch.
- Die formalen Gesuchbedingungen sind auf der Website: www.fondaction.ch.
- Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission unter Beziehungen von externen Experten begutachtet.
- Das Forschungsgesuch muss in Papierform an unterstehende Adresse geschickt werden:

FOND'ACTION CONTRE LE CANCER, AVENUE DE RUMINE 55, 1005 LAUSANNE, INFO@FONDACTION.CH

The Movember Foundation announces award of €800,000 in prostate cancer projects in Switzerland

Paul Mitcheson, Movember Foundation, London

The Movember Foundation is delighted to announce an unprecedented number of projects being funded through proceeds raised from the Movember Switzerland campaign.

Movember Foundation European Director, Paul Mitcheson, comments, «These initiatives will make an important contribution to reducing the number of men dying from prostate cancer, and improving the quality of life for men living with the disease. Funding for these projects is only possible due to the support of the Movember community in Switzerland, who have supported our annual Movember fundraising campaign.»

Tackling castrate resistant prostate cancer

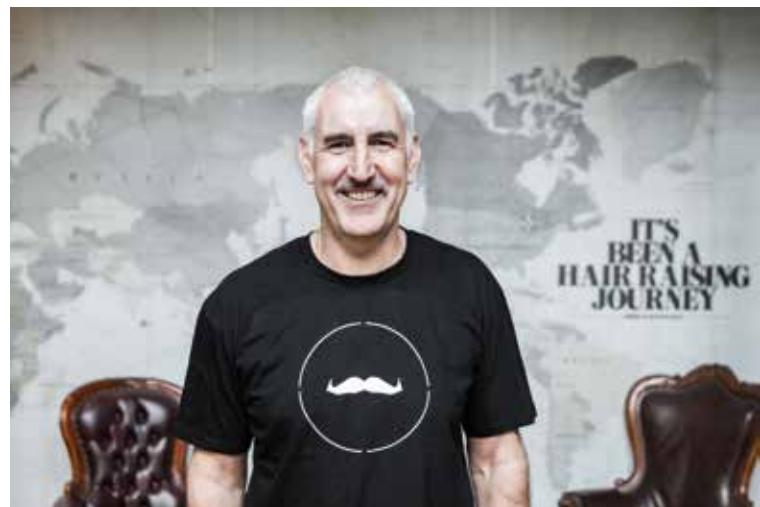
«Professor Jean-Philippe Theurillat from the Institute of Oncology Research in Bellinzona and affiliated to the University of Lausanne, has been awarded €200,000 to investigate whether targeting a particular protein called TRIM24 could serve as a potential therapy for men with castrate resistant prostate cancer. The funded work will be conducted using pre-clinical models, has implications for drug development, and if successful could lead to the initiation of clinical trials for men with advanced prostate cancer.

Comparing radiotherapy techniques

«Dr Thomas Zilli from Geneva University Hospital, was awarded €200,000 to support an important multi-center trial which aims to compare two different radiotherapy techniques in nodal-recurrent prostate cancer patients and determine which is more efficient in slowing the progression of their disease.

International registry trial

The Movember Foundation has allocated €300,000 to a group of Swiss clinicians, led by Dr Silke Gillessen and Dr Aurelius Omelin, from Cantonal Hospital St. Gallen to support Swiss participation in an international registry trial which aims to improve outcomes for men with advanced prostate cancer. This major initiative, which extends across 8 countries, will make an important contribution to better understand the biology of the disease



Paul Villanti, Executive Director at the Movember Foundation

and importantly the clinical outcomes associated with the management of advanced prostate cancer. It aims to describe real world practice patterns for 6 new treatments currently being offered around the world and to identify treatment sequences or combinations associated with optimal survival and patient-reported outcomes.

Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)

As part of its global plans to ensure the rapid adoption of new learnings and discoveries in advanced prostate cancer into practice, the Movember Foundation is also delighted to provide €100,000 to support the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) to be held in St.Gallen in March 2017. APCCC was created to provide a forum for discussion and debate on the current care for men with advanced prostate cancer (www.apccc.org). The 2017 St.Gallen Advanced Prostate Cancer Conference will again end with an interdisciplinary expert consensus panel on the optimal treatment of advanced prostate cancer. The key goal of APCCC is the translation of existing scientific knowledge into the best care for men with advanced prostate cancer wherever they are treated.

Paul Villanti, Executive Director at the Movember Foundation says, «We are now at a critical phase of our strategy to support the development of new tests and treatments that will save men's lives. Our understanding of the biology of prostate cancer and its genetic drivers is increasing rapidly, and the challenge remains to support the swift translation of that knowledge into tests and treatments that save men's lives.

As importantly, with all the new and planned treatments now accessible to men in many countries, we need to understand which treatments and their combinations achieve the best results. The Swiss prostate cancer re-

search community has already made a significant national and international contribution, and in making these major investments, we are delighted to build on these strengths.»

Correspondence:

Paul Mitcheson
Movember Foundation, London
paul.mitcheson@movember.com
www.movember.com

About the Movember Foundation

The Movember Foundation is the global men's health charity behind the annual Movember campaign, where people are encouraged to fundraise for men's health by growing moustaches, taking up 'Move' physical challenges or hosting events – all during the month formerly known as November.

The Foundation raises funds to deliver innovative, breakthrough research and support programs that enable men to live happier, healthier and longer lives. Committed to disrupting the status quo, millions have joined the movement, raising £440 million and funding over 1,200 projects focusing on prostate cancer, testicular cancer and mental health and suicide prevention.

In addition to tackling key health issues faced by men, the Foundation is working to encourage men to stay healthy in all areas of their life, with a focus on men staying socially connected and becoming more open to discussing their health and significant moments in their lives.

The Foundation's vision is to have an everlasting impact on the face of men's health.



Bedürfnisse von Männern mit Prostatakrebs: Welche Unterstützung kann die Pflege anbieten?

Manuela Eicher¹, Anita Margulies²

¹ Institute of Higher Education and Research in Healthcare, Lausanne University Hospital, University of Lausanne

² Onkologiepflege Schweiz - Leitung Fortbildung; European Oncology Nursing Society Co-Chair Education Working Group, Zürich

Einleitung

Prostatakrebs ist heute die häufigste Krebserkrankung bei Männern in der Schweiz. Fünf Jahre nach einer Prostatakrebs-Diagnose sind in der Schweiz noch 78% der erkrankten Männer am Leben[1]. Die meisten Männer, die an Prostatakrebs erkranken, leben also mit dieser Erkrankung und deren Auswirkungen weiter. Sie müssen lernen, diese so gut wie möglich in ihren Alltag zu integrieren.

In Krebsbulletin 4/2014 veröffentlichte die Patientenvereinigung PROSCA (<http://www.prosca.net/prosca/>) eine im Jahr 2011 durchgeführte Mitgliederbefragung mit 45 Teilnehmenden, (im Durchschnitt 7 Jahre nach Diagnosestellung)[2]:

- Zirka 70% der Teilnehmer hatten langfristig Probleme in Hinblick auf sexuelle Symptome (Leistungsfähigkeit, Erektion, Orgasmusfähigkeit).
- Bei 25% der Teilnehmer zeigten sich Symptome der Inkontinenz.
- Die Mehrzahl der Teilnehmer war mit ihren Behandlungen (Prostatektomie / Radiotherapie) zufrieden.

- Dennoch äusserten 38% Unzufriedenheit mit den Informationen, die sie erhalten hatten.

Diese Zahlen geben Hinweise darauf, dass dem Unterstützungsbedarf bei Prostatakrebs in der heutigen Versorgungsstruktur der Schweiz möglicherweise nicht ausreichend begegnet wird.

Unterstützungsbedürfnisse bei Prostatakrebs

Es gibt zunehmend Daten, die einen Zusammenhang zwischen dem Lebensstil (Bewegung, Rauchen, Ernährung) und langfristigen Problemen / Symptomen und sogar dem Überleben nach radiotherapeutischer Prostatakrebsbehandlung aufzeigen[3, 4]. Will man möglichst gute Ergebnisse im Bereich der Symptomkontrolle und des Überlebens erzielen, sollte die Behandlung folglich nicht nur aus kurativen oder palliativen therapeutischen Interventionen bestehen, sondern auch die Information, Schulung und Beratung von Betroffenen umfassen.

Eine Literaturanalyse der bestehenden Beobachtungsstudien zu den Unterstützungsbedürfnissen von Männern

Tabelle 1: Unterstützungsbedürfnisse von Männern mit Prostatakrebs (adaptiert nach Paterson et al.[5])

Bedürfniskategorie	Unterstützungsbedürfnisse verursacht durch (Beispiele):
Physische Bedürfnisse	Fatigue, Urininkontinenz, Schmerz, Hitzewallungen
Psychologische und emotionale Bedürfnisse	Angst / Furcht, Depression, Sorgen, Verzweiflung
Bedürfnisse, die die Familie betreffen	Ängste / Sorgen um Familienangehörige oder dysfunktionale Beziehungen
Soziale Bedürfnisse	Ungenügende soziale Unterstützung, soziale Isolation, Einsamkeit
Bedürfnisse, die die Intimität betreffen	Verändertes Selbstbild und veränderte Maskulinität, reduzierte Libido, erektil Dysfunktion, beeinträchtigte Partnerbeziehung, Verlust der Fertilität
Bedürfnisse, die Alltagsaktivitäten betreffen	Beeinträchtigungen im Alltag (z.B. Haushalt, Hobbys, Sport), Transportprobleme, ungenügender Zugang zum Gesundheitssystem, finanzielle Probleme
Spirituelle / Existentielle Bedürfnisse	Existentielle Fragen, Angst vor dem Tod, Sinnfragen
Informationsbedürfnisse / Bedürfnisse, die das Gesundheitssystem betreffen	Ungenügende Information über Diagnostik / Behandlung / Nachsorge, Unsicherheit über das Behandlungsprocedere
Bedürfnisse, die die Kommunikation mit Ärzten, Pflegenden, anderen Gesundheitsberufen betreffen	Unbefriedigende Kommunikation, mangelnde Zufriedenheit mit der Pflege und Behandlung, ungenügenden Einbezug in die Entscheidungsfindung
Bedürfnisse, die die Kognition betreffen	Beeinträchtigte kognitive Fähigkeiten, Probleme mit dem Gedächtnis

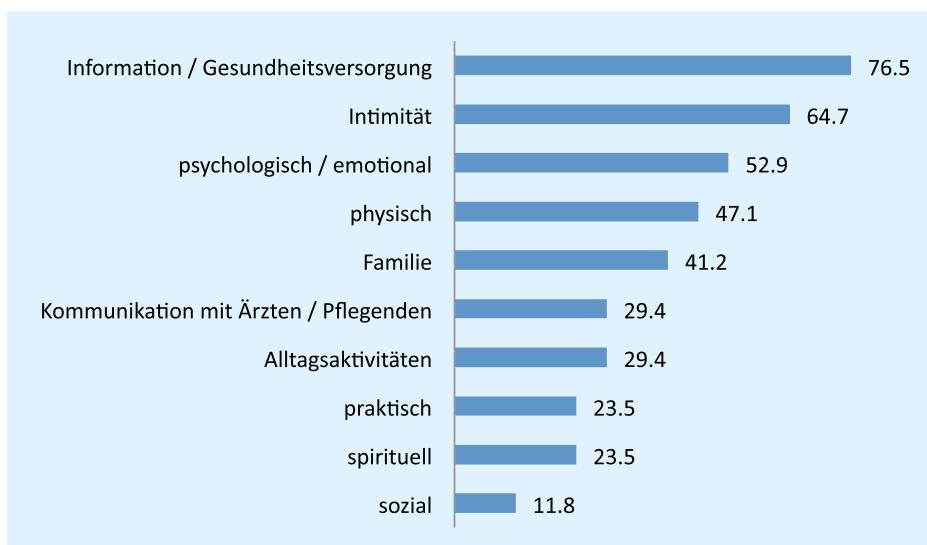


Abbildung 1: Häufigkeit (%) der Unterstützungsbedürfnisse von Männern mit Prostatakrebs (adaptiert nach Paterson et al. 2015[5])

mit Prostatakrebs[5] zeigt, dass diese insbesondere mehr Unterstützung im Bereich der Sexualität und Intimität und mehr Informationen zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge benötigen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Unterstützungsbedürfnisse bei Prostatakrebs. Deren Häufigkeiten veranschaulicht Abbildung 1.

Unterstützungsangebote bei Prostatakrebs: Beitrag der Pflege

Pflegende können eine zentrale Rolle in der Unterstützung von Prostatakrebspatienten übernehmen. Eine elektronische Umfrage mit 1001 Männern mit Prostatakrebs wurde 2011 europaweit durchgeführt[6]: Patienten, die eine Beratung durch spezialisierte Pflegende erhalten hatten, äusserten signifikant weniger Informationsbedürfnisse sowie physische und praktische Unterstützungsbedürfnisse als Patienten, die keinen Zugang zu individualisierter Information, Schulung und Beratung durch Pflegende hatten.

Pflegegeleitete Modelle zur Unterstützung von Männern mit Prostatakrebs

Zunehmend etablieren sich neue Versorgungsmodelle für Männer mit Prostatakrebs und deren Angehörige[7]. Heute bieten verschiedene Prostatakrebszentren der Schweiz Sprechstunden bei Pflegeexpertinnen an. Beispielsweise berät eine solche Pflegeexpertin Patienten und deren Angehörige über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren in der Universitätsklinik für Urologie, Inselgruppe AG, Bern[8]. Sie führt ein systematisches Screening des Distress durch und erfasst Probleme / Symptome der Patienten systematisch. Dies erlaubt eine Unterstützung, die auf die Bedürfnisse der Patienten und deren Angehörige angepasst ist. Auch im Zentrum

für Prostatakrebs im Departement für Onkologie des Centre Hospitalier Universitaire Vaudois werden Patienten von Pflegeexpertinnen in spezifischen Sprechstunden beraten[9].

Im Departement für Urologie des Newcastle upon Tyne Hospital, einem Tertiärspital in Grossbritannien, zählen auch vier Prostate Cancer Nurses (zwei zuständig für Urologie, zwei für Onkologie) zum multidisziplinären Behandlungsteam (ca. 500 neudiagnostizierte Patienten / Jahr). Im Januar 2015 starteten sie ein Projekt zur Entwicklung eines pflegegeleiteten Survivorship-Programms bei Prostatakrebs, welches durch eine spezialisierte Pflegende geleitet wird[10]. Das Programm bietet:

- sechs Gruppenkurse oder einen kondensierten Abendkurs zu Themen wie Prostatakrebs, wichtige Nebenwirkungen und Symptome und deren Management,
- eine pflegegeleitete Sprechstunde zur Erfassung der Bedürfnisse (National Survivorship Toolbox) und zur Unterstützung der Patienten, insbesondere im Hinblick auf langfristige Auswirkungen der Erkrankung,
- Kommunikation und Weiterleitung von Patienten an bestehende Unterstützungsangebote.

Die Angebote wurden in die lokalen, bestehenden Angebote anderer Organisationen und Gesundheitseinrichtungen eingebunden. Folgende Evaluationsergebnisse dieses innovativen Projektes könnten auch für den Schweizer Kontext berücksichtigt werden:

- Die spezialisierte Pflegende, die die Konsultationen und Schulungen anbietet, sollte durch einen Arzt unterstützt und beraten werden,

- eine enge Zusammenarbeit mit allen bestehenden Angeboten und Diensten ist nötig, um Doppelprüfungen zu vermeiden,
- Das Angebot muss flexibel auf Bedürfnisse und den Kontext angepasst werden können,
- Die Einführung der Angebote muss kontinuierlich und standardisiert evaluiert werden,
- Die Tarifierung von Survivorship Care ist zu klären,
- Hausärzte müssen einbezogen werden,
- Bedürfnisse von Angehörigen berücksichtigt werden.

Im Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI-AVL) ist ein pflegegeleitetes Angebot für Prostatakrebspatienten Standard. Das Angebot wurde vor 10 Jahren gemeinsam mit Urologen entwickelt und führte zu einer Reduktion der urologischen Konsultationen für Standardkonsultationen. Nach einer initialen Konsultation beim Urologen, welche direkt nach Diagnosestellung erfolgt, werden Patienten an eine Advanced Practice Nurse (Pflegende mit Master of Nursing Science) überwiesen. Diese bespricht die Vorbereitungen für die bevorstehenden Untersuchungen und Behandlungen. Nach definierten klinikinternen Standards, werden Labortests verordnet sowie Information und Beratung im psychosozialen Bereich angeboten. Probleme und Symptome werden laufend in den Sprechstunden angesprochen. Laut Aussagen des zuständigen Pflegedienstleiters (E. v. Muilekom) sind Patienten sehr zufrieden mit diesen Konsultationen und die Kontinuität des multidisziplinären Angebots wird geschätzt.

Unterstützung für Onkologiepflegende: Prostate Cancer Education Project

Im Ausgang der oben zitierten Europäischen Beobachtungsstudie[6], und um das Behandlungsteam in der spezifischen Schulung, Beratung und Information zu unterstützen, lancierte die European Oncology Nursing Society (EONS) das sogenannte Prostate Cancer Education Project (PrEP). Derzeit sind sowohl der Schulungs- und Trainingsbedarf von Pflegenden und Ärzten, sowie die Bedürfnisse der Patienten erhoben worden. Darauf basierend wird derzeit durch die Education Working Group der EONS ein multidisziplinäres Schulungs-Tool entwickelt.

Schlussfolgerung

Viele Männer mit Prostatakrebs haben unerfüllte Unterstützungsbedürfnisse, auch nach Abschluss der Therapien. Derzeit fehlt es noch an Evidenz, welche dieser Interventionen am effektivsten sind, um diesen Bedürfnissen gerecht zu werden[10]. Beratungsmodelle können eine gute Grundlage bieten, in denen Pflegende und andere Gesundheitsberufe einen privilegierten Einblick in das Leben eines Patienten und dessen Probleme erhalten[7].

In der Realität des klinischen Alltags kann jedoch nicht jede Abteilung oder Klinik eine Pflegeexpertin bereitstellen, die für die Information, Beratung und Schulung von Patienten zuständig ist. Dennoch sollte Survivorship Care bei Prostatakrebs – auch im Hinblick auf gesundheitsökonomische Interessen – in der Schweiz weiterentwickelt werden. Hierzu können Pflegende in diversen Einrichtungen einen spezifischen Beitrag leisten, in dem sie:

- sicherstellen, dass Patienten und deren Angehörige sich gut über ihre diagnostischen und therapeutischen Optionen und deren mögliche Konsequenzen informiert fühlen,
- Patienten und deren Angehörige ermuntern, ihren Unterstützungsbedarf zu äußern und auch in den Konsultationen anzusprechen,
- sicherstellen, dass Patienten und deren Angehörige lokale Unterstützungsangebote kennen und nutzen können.

Referenzen

1. Arndt, V., et al., Schweizerischer Krebsbericht 2015: Stand und Entwicklungen, in Office Fédérale de la Statistique, Bundesamt für Statistik (BFS), Schweizer Kinderkrebsregister (SKKR), Editor. 2016: Neuchâtel.
2. Schenevey, E., et al., La qualité de vie, les symptômes et la satisfaction des hommes dans la phase de survie d'un cancer de la prostate: une étude descriptive réalisée avec l'association PROSCA. Schweizer Krebsbulletin, 2014. 4: p. 309-312.
3. Kenfield, S.A., et al., Development and Application of a Lifestyle Score for Prevention of Lethal Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst, 2016. 108(3).
4. Thomas, R.J., et al., Lifestyle factors correlate with the risk of late pelvic symptoms after prostatic radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013. 25(4): p. 246-51.
5. Paterson, C., et al., Identifying the unmet supportive care needs of men living with and beyond prostate cancer: A systematic review. Eur J Oncol Nurs, 2015. 19(4): p. 405-18.
6. Cockle-Hearne, J., et al., The impact of supportive nursing care on the needs of men with prostate cancer: a study across seven European countries. Br J Cancer, 2013. 109(8): p. 2121-30.
7. Paterson, C. and G. Nabi, A Model of Consultation in Prostate Cancer Care: Evidence From a Systematic Review. Cancer Nurs, 2016.
8. Geese, F. Advanced Nursing Practice: Ein innovativer Versorgungsansatz in der Betreuung von Patienten mit einem Prostatakarzinom und deren Angehörige. in NSK Symposium: Integrierte Versorgung. 2016. Berne.
9. Centre de la Prostate, CHUV: Offres de soutien: http://www.chuv.ch/centre-prostate/cepr_home/cepr-patients-familles/cepr-organisation-prise-en-charge/cepr-offres-soutien-2.htm.
10. Ferguson, J. and J. Aning, Prostate cancer survivorship: a nurse-led service model. Br J Nurs, 2015. 24(18): p. S14-21.

Korrespondenz:

Manuela Eicher, Professeure Associée
Institut Universitaire de Formation et de Recherche en Soins, CHUV / UNIL
Route de la Corniche 10, CH-1010 Lausanne
manuela.eicher@chuv.ch

Understanding literature-based health economic analyses in oncology

Klazien Matter-Walstra^{1,2}, Zanfina Ademi¹

¹Institute of Pharmaceutical Medicine/ECPM, University Basel

²Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung, SAKK

Introduction

One of the major tasks of the Network Outcomes Research (NOR) of the Swiss Group for Clinical Cancer research (SAKK) is to perform health economic analyses (HEA) for the Swiss health care setting in order to generate health economic outcomes for the care of Swiss cancer patients. As health care costs depend strongly on national settings, such country specific analyses are important to Swiss health care providers as well as policy makers.

The NOR performs HEAs in two different ways. One approach is to add health economic sub-projects to clinical SAKK trials¹⁻³, in which resource use and cost data are collected prospectively alongside outcomes from the trial (an approach referred to as a ‘piggyback’ design^{4, 5}). The other approach utilizes published results of randomized controlled trials to model health economic outcomes for new cancer drugs that are announced for the (Swiss) market, for which the SAKK has not been able to perform its own clinical trials⁶⁻¹⁰.

Literature-based HEA publications have been known to use specific scientific language and to employ mathematical modelling that is often not well understood by clinicians. Still, the results of such HEAs – along with of course the clinical results of new treatments – are important for decision-making processes on how to optimally allocate healthcare resources for Swiss cancer patients. Therefore, the aim of this article is to guide the reader through a typical literature-based HEA, as performed by the NOR, and to explain the language and methodology, such that clinicians may better understand their content and implications. For this purpose, we will use the literature-based HEA «A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-positive melanoma in the Swiss setting»¹⁰ (a copy of the original article can be requested for by email; klazien.matter@unibas.ch).

Aim of a literature-based health economic analysis

In a randomized controlled trial, a new drug combination (trametinib plus dabrafenib) for the treatment of melano-

ma patients was tested versus a standard treatment (vemurafenib) and showed a significant increase in progression free survival (11.4 months, compared to 7.3 months for the standard treatment). The new drug combination was expected to be more expensive than the already expensive standard treatment, and no Swiss price for trametinib was as yet available.

Therefore, it was decided to undertake a HEA to estimate the cost-effectiveness (CE) of the new treatment, given that this new drug combination would become available on the Swiss market in 2015. A cost-effectiveness analysis evaluates a health intervention by asking the question, «For a given cost, how much health benefit can we expect». To do this the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is calculated, which is defined as:

$$\frac{(Mean\ costs\ new\ treatment) - (Mean\ costs\ comparator)}{(Mean\ effect\ new\ treatment) - (Mean\ effect\ comparator)}$$

The denominator is normally given as life year gained (cost-effectiveness) or quality-adjusted life years gained (cost-utility). In oncology, the so-called «time horizon» for the effect is normally captured as overall survival. The numerator of the ratio is generally the net costs for direct health care resource consumption, and can take into account different perspectives such as societal, health care system or payers etc. The latter for example refers to the calculated costs as they would be invoiced to health insurance companies.

The ICER describes how much gain or loss of one (quality-adjusted) life year for the new treatment would cost, compared to a comparator. In order to estimate whether the calculated result can be interpreted as «cost-effective» the ICER is compared to a cost-effectiveness ‘threshold’, which is the amount of money that a society is willing to spend in order to gain one (quality-adjusted) life year, and is referred to as the willingness-to-pay threshold (WTP)¹¹. In the health economic literature many different WTPs can be found, depending on the country, disease, or perspective. For Switzerland no such country-specific WTP exists, so WTPs from other countries are instead used as an approach (anchor) to interpret results.

Methods and Results of a literature based health economic analysis

Model structure and clinical effectiveness

To start a literature-based HEA, the effectiveness results from a randomized clinical trial (RCT) are integrated into a Markov chain model, which represents the course of the disease of the patients in mutually exclusive health states (see Figure 1).

The model delineates patient disease health state progression over multiple time cycles and utilizes fixed health state transition probabilities. Patients start in a single health state and after one cycle can either stay in this state or transit into the next state. A cycle length can be the same as a cycle length for a certain treatment, for instance a chemotherapy treatment cycle that lasts 3 weeks, or can be set at nominal time periods, for instance a month or a year. Transition probabilities are then calculated from the median progression-free survival and the hazard ratios, as found in the clinical trial. To find the median time from progression to death, a time period mostly not reported in clinical trials, hazard ratios for overall survival and median overall survival information are used to estimate this time and calibrate the model to fit the original data. Effectiveness results of the model are then tested and compared to the clinical data.

Quality of life

In a cost-utility analysis the clinical effectiveness is adjusted for quality of life. Quality of life measures are often not reported in a clinical trial. For some conditions such measures can be found in the literature. If not available, they can be adapted from similar conditions or treatments. Quality of life measures are expressed in utilities, having values usually between 0 and 1 (depending on the instrument an utility

can even be negative), and can be elicited by many different instruments and methods¹². The quality-adjusted life-time is simply calculated by multiplying the time in a state by the utility for that state. For example, if a patient stays 5 months in the progression-free state with a utility of 0.7 the quality adjusted time in that state is 3.5 months.

Model parameters and their distributions

Once the model is defined and effectiveness data are implemented and verified, the model can be complemented with cost data. All effectiveness and cost data information added to the model are called input parameters. Most of the input parameters do not have fixed values and are subjected to uncertainty. For example, the time to progression, overall survival, hazard ratios, and utilities have a median, mean and corresponding 95%CI intervals or standard deviations. Patients' weight or body surface areas differ and can influence drug dosage. Costs for follow-up treatments may only be roughly known. As such, for all input parameters with an uncertainty, a distribution is used. Fixed values are used to calculate a 'base case' ICER, and the uncertainty ranges and distributions are used for the univariate and probabilistic sensitivity analyses respectively (see below). Depending on the type of input parameter, different distribution types are used, to match what happens in real life as best as possible¹³. For example, utility values cannot exceed the value 1, so a beta distribution [0,1] is used. For estimated follow-up costs a triangle distribution can be used, with only low probabilities for extremely low or high costs within the set minimum and maximum borders. Some cost data are not implemented in the cycles but are rather given as a «state reward». This is especially done when costs for certain adverse events are not supposed to happen during every cycle and therefore are calculated only once for a state.

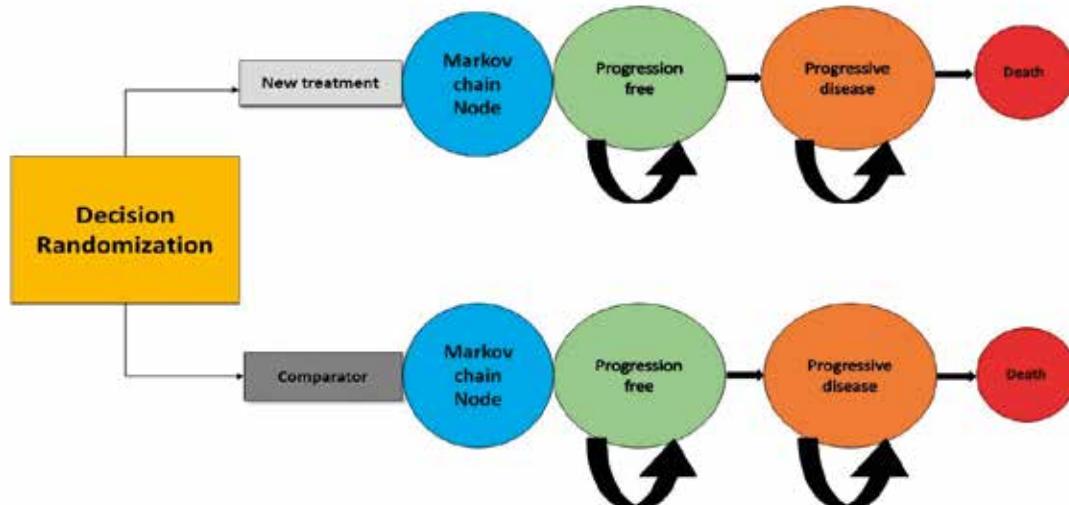


Figure 1
Markov Model

Discounting

In trials with survival times longer than one year, costs and effects are discounted by convention. The reason for this is that life/health and money are valued less in the future than at the present time, reflecting human nature's preference for instantaneous fulfillment, or at least as soon as possible¹³. Discount rates generally used are 3% and 6%. The calculation of a discounted value is as follows:

$$\text{Discounted value} = \text{Undiscounted Value} \times \left(\frac{1}{(1 + \text{discount rate})} \right)^{\text{Time elapsed since baseline}}$$

Univariate and probabilistic sensitivity analyses

The expression of uncertainty is a fundamental part of a HEA, as epitomized by the 95% Confidence Interval that accompanies most estimates. As described above, most input parameters also have an uncertainty range. In univariate sensitivity analyses each input parameter is included, however only one input parameter is assessed at a time, and values from its ranges are selected. From the resulting ICER, the 5% and 95% percentile can be used to show the influence and range of this specific input parameter on the 'base case' ICER. The results of univariate sensitivity analyses can be graphically presented in a «Tornado plot» (see Figure 2). A Tornado plot shows which parameter has the largest influence on the ICER and also which parameter might, for its lowest or highest value, result in an ICER lower or higher than the set WTP threshold.

A Monte Carlo simulation is a method for propagating (translating) uncertainties in model inputs into uncertainties in model outputs (results). In probabilistic sensitivity analyses (PSA) probability distributions are assigned to input parameters, which reflect the ranges of variations

used in univariate sensitivity analyses, using a Monte Carlo simulation. In a Monte Carlo simulation, for all input parameters with an uncertainty, a number within each range of values as defined by its own distribution will simultaneously be randomly selected and an ICER calculated. This procedure is repeated tens of thousands or even millions of times. No two iterations of the simulation might be identical, but collectively they build up a realistic picture of the probable ICER. From the results in the Monte Carlo simulation one ends up with thousands of possible ICER's from which a 95% confidence interval can be calculated. The results of a PSA give information on the probability of an intervention being cost-effective, which is given by the percentage of possible ICER's that fall below a chosen WTP threshold.

The results of a PSA are displayed in a cost-effectiveness plane as shown in Figure 3. A cost-effectiveness plane consists of four quadrants. If values from the simulation fall within quadrant NW this means that there is a probability that the new drug is costlier and less effective, and is therefore dominated by the comparator. Values falling within the NE quadrant correspond to a costlier but also more effective new drug compared to the comparator. The SW quadrant shows values less costly but also less effective. Depending on the clinical situation such results can still be acceptable, for example if the disease under study is not life threatening and the saving in costs is more valued than a small decrease in effectiveness. The most favorable outcomes of the simulation are those that lie within the SE quadrant. For this quadrant, the new intervention is less costly and more effective, and therefore dominates the comparator. The percentage of possible values in quadrant NE (ICERs) falling below a certain set WTP, plus those in SE quadrant describe the probability of the new treatment being cost-effective.

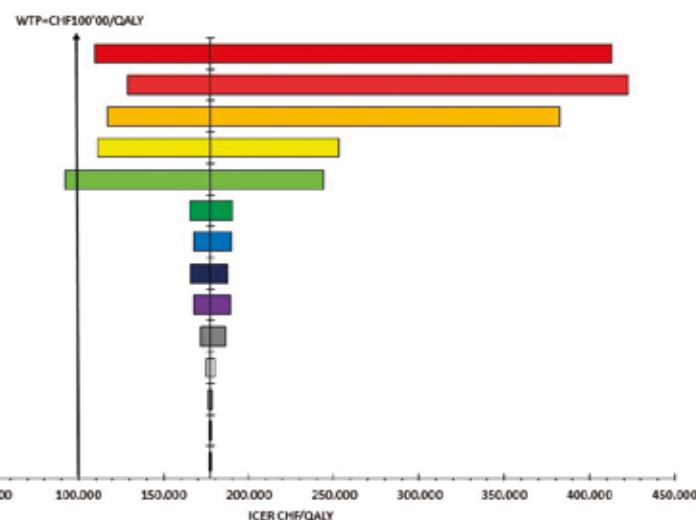


Figure 2
Tornado plot example

ICER = incremental cost effectiveness ratio,
QALY = quality-adjusted life years, (x-y) 95% confidence interval ranges of the input parameter used for the univariate sensitivity analysis

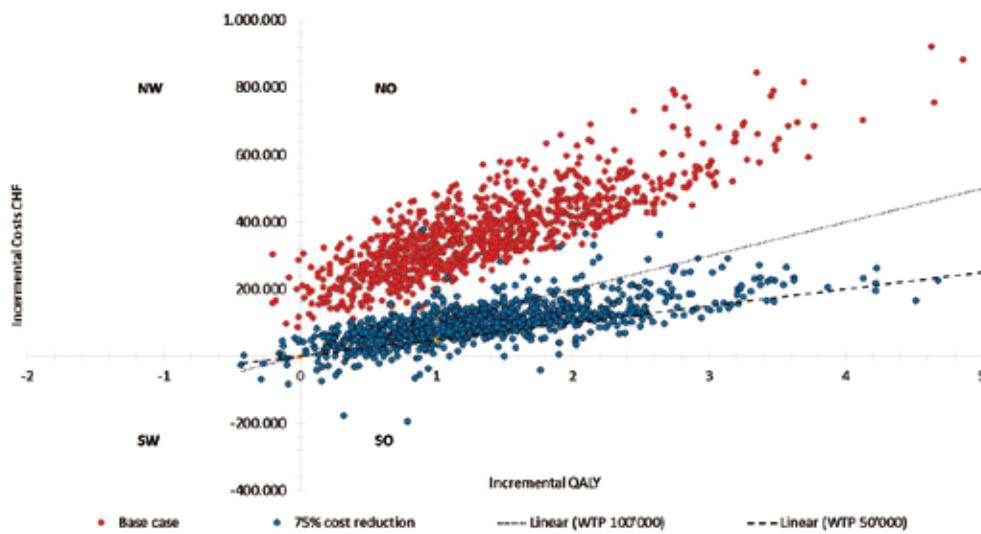


Figure 3
Example for the results of a probabilistic sensitivity analysis

WTP = willingness to pay,
QALY = quality-adjusted life years

Scenarios

Input parameters not subjected to uncertainty such as the price of a drug, dosage or treatment duration can be used for scenario analysis. The main question in each scenario is essentially «What if». For example, how much will an ICER decrease if the price of the new intervention is reduced by 50%, or at what price for a non-cost-effective intervention would the new intervention instead fall below a set WTP. Scenario modeling different dosages can also be used, however only under the assumption that the effectiveness would stay the same as with the given data. Probabilistic sensitivity analysis results can be combined with scenarios to produce acceptability curves (see figure 4). The acceptability curve shows at which WTP a probability of being cost-effective of at least 50% would be reached. It can also show which scenarios may, for a given WTP, reach the 50% cost-effectiveness probability (in the example shown in figure 4, this would be scenarios 1-3).

Presenting and discussing results

The first important issue to consider when presenting results is to show that the simulated effectiveness results fit the original findings, and to ensure that the model follows the clinical course of the trial patients as best as possible. Only so can be assured that the costs adhered to this clinical course adequately represent what can be assumed to happen in reality. Subsequently, all the outcomes and analyses as defined and planned can be described.

The first results to be shown are the incurred costs and effects for the base case per treatment arm, the resulting incremental costs and effects and the ICER, as shown in table 1.

These numbers are to be interpreted as follows. Patients treated with vemurafenib live on average 1.02 quality-

adjusted life years and their treatment costs on average CHF 111'773. Patients treated with dabrafenib + trametinib live on average 1.54 quality-adjusted life years and their treatment costs are on average CHF 311'421. The incremental effect for trametinib plus dabrafenib versus vemurafenib is 0.52 quality adjusted life years and the incremental costs are CHF 199'647. This results in an ICER of CHF 385'603 per quality-adjusted life years gained. The ICER is a measure for comparison with other ICERs calculated for other conditions and treatments. It does not say what it would cost in total to treat a patient with a certain treatment. For example, if the same costs would be incurred with other mean effects, say 1 QALY for vemurafenib and 2 QALYs for trametinib + dabrafenib, the average costs for treating a patient with trametinib + dabrafenib would still be CHF 311'421, but the ICER would drop to CHF 199'647 per QALY gained. So ICERs themselves do not give information on the treatment costs for a certain condition, rather they show what it would cost to gain an extra (quality-adjusted) life year compared to a comparator, and thus can be put in comparison to other ICERs.

In the discussion of the results an important item is the results of the univariate sensitivity analysis, because it gives an indication on which input parameters have the most significant effect on the ICER. Very often these are parameters concerning time (progression free survival, time from progression to death) and quality-adjusted time (expressed by utility scores). A second important item for discussion is what WTP has been used to define the cost-effectiveness probability, as there is no single commonly accepted WTP and Switzerland does not consider WTP's for health policy making. Therefore, statements declaring that the intervention considered is cost-effective (or indeed, is not cost-effective) should be made with caution.

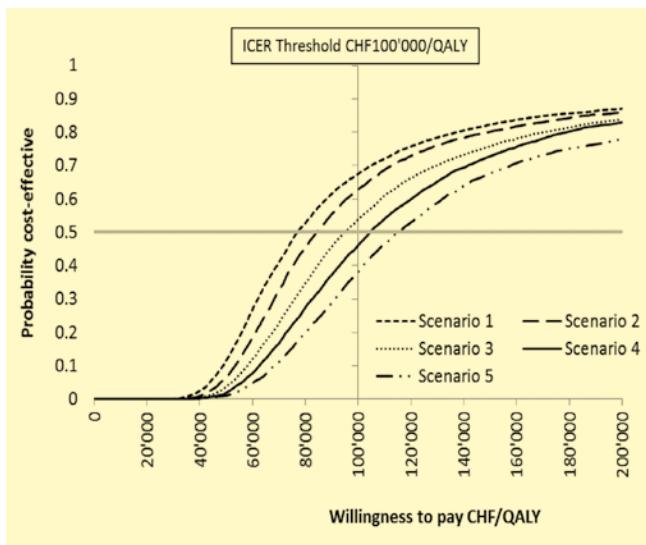


Figure 4
Acceptability curve example
QALY = quality-adjusted life years

Table 1. Costs and effects for the base case¹⁴

Strategy	Mean costs CHF	Mean effect QALY	ICER/QALY
Vemurafenib	111'773	1.02	
Dabrafenib+Trametinib	311'421	1.54	
Incremental	199'647	0.52	$\frac{(311'421 - 111'773)}{(1.54 - 1.02)} = 385'603$

Furthermore, as expected for any scientific publication, all possible limitations of the evaluation should be mentioned, including the possible influence that they may have on the calculated results.

Summary

The aim of this article was to make clinicians/oncologists more familiar with common health economic analysis language, making it easier for the reader to understand a paper on health economics. In this paper only the basics have been addressed and little theoretical background was given. For those interested in more details, further reading is recommended¹⁵⁻²⁰. It is our hope that this paper has been enjoyable and that it has increased interest in reading health economic papers in the future.

References

- Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Betticher D, et al. Bevacizumab Continuation Versus Treatment Holidays After First-Line Chemotherapy With Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Health Economic Analysis of a Randomized Phase 3 Trial (SAKK 41/06). Clin Colorectal Cancer 2016.
- Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Li Q, et al. Health economic analysis of the randomized multicenter phase II trial SAKK 77/08: sorafenib with or without everolimus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). ESMO. Madrid: 2014.
- Matter-Walstra K, Bigler M, Schwenkglenks M, et al. Health economic evaluation of: Bevacizumab plus paclitaxel vs. bevacizumab plus metronomic cyclophosphamide and capecitabine as first-line therapy in patients with HER2-negative advanced breast cancer: A multicenter, randomized phase III trial - SAKK 24/09. SABCS. San Antonio USA: 2014.
- O'Sullivan AK, Thompson D, Drummond MF. Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? Value Health 2005;8:67-79.
- Hlatky MA, Owens DK, Sanders GD. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. Clinical Trials 2006;3:543-551.
- Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, et al. Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation. Eur J Cancer 2009;45:1397-1406.
- Matter-Walstra KW, Dedes KJ, Schwenkglenks M, et al. Trastuzumab beyond progression: a cost-utility analysis. Ann Oncol 2010;21:2161-2168.
- Joerger M, Matter-Walstra K, Fruh M, et al. Addition of cetuximab to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cost-utility analysis. Ann Oncol 2011;22:567-574.
- Matter-Walstra K, Joerger M, Kuhnel U, et al. Cost-effectiveness of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous-cell lung cancer from the perspective of the Swiss health care system. Value Health 2012;15:65-71.
- Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C, et al. A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-positive melanoma in the Swiss setting. Br J Dermatol 2015.
- Owens DK. Interpretation of cost-effectiveness analyses. J Gen Intern Med 1998;13:716-717.
- Schwenkglenks M, Matter-Walstra K. Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016;1-13.
- Ademi Z, Kim H, Zomer E, et al. Overview of pharmacoeconomic modeling methods. Br J Clin Pharmacol 2013;75:944-950.
- Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C, et al. A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-mutated melanoma in the Swiss setting. Br J Dermatol 2015;173:1462-1470.
- Bambha K, Kim WR. Cost-effectiveness analysis and incremental cost-effectiveness ratios: uses and pitfalls. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:519-526.
- Cohen J, Looney W. What is the value of oncology medicines? Nat Biotechnol 2010;28:1160-1163.
- Grusenmeyer PA, Wong YN. Interpreting the economic literature in oncology. J Clin Oncol 2007;25:196-202.
- Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. Lancet 2001;358:993-998.
- Simoens S. Health economic assessment: a methodological primer. Int J Environ Res Public Health 2009;6:2950-2966.
- Tappenden P, Chilcott J, Ward S, et al. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. Eur J Cancer 2006;42:2867-2875.

Correspondence:

Dr. Klazien Matter-Walstra
Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische
Krebsforschung SAKK
Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern
klazien.matter@sakk.ch

Das Tumorzentrum des Universitätsspitals Basel ist für innovative Krebstherapien gerüstet

Astrid Beiglböck, Heinz Läubli, Christoph Rochlitz, Sacha Rothschild, Andreas Wicki, Alfred Zippelius¹



Universitätsspital Basel,
Eingang Spitalstrasse

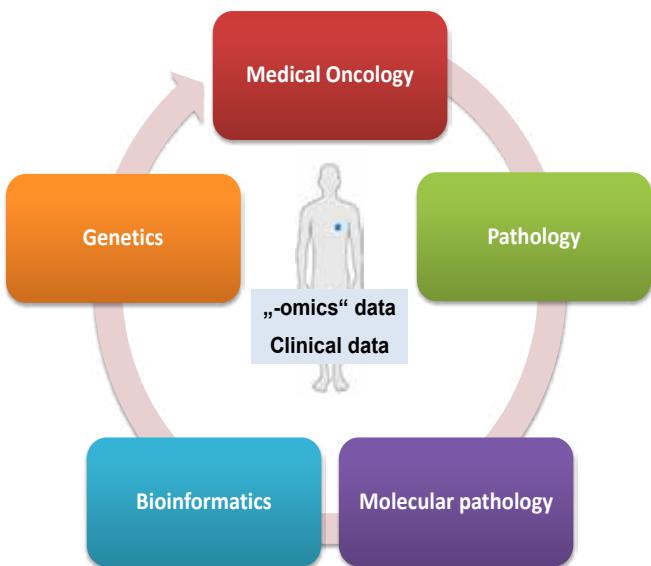
eingerichtet. Die wachsende und strukturierte Expertise stellen wir auch unseren Zuweisern zur Verfügung. Wir gehen in raschen Schritten auf eine Zukunft zu, in der uns molekulare Marker für eine massgeschneiderte Therapie zur Verfügung stehen und wir das Immunsystem zur Tumorabstossung und -kontrolle effektiv einsetzen können. Dafür wollen wir gerüstet sein.

Ein aktuelles Beispiel: Im Oktober 2014 wird am Universitätsspital Basel eine 32jährige Patientin mit zunehmender Dyspnoe, Husten und Le-

Das Tumorzentrum Universitätsspital Basel ist mit seinen integrierten elf Organzentren in der Krebstherapie der grösste und führende Versorger in der Nordwestschweiz mit Partnerschaften zum Kantonsspital Baselland, den Universitätskliniken beider Basel und den Spitälern des Jura. Es ist als Onkologisches Zentrum von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert. Als universitäres Zentrum ziehen wir an der Spitze des Fortschritts mit und machen ihn unseren Patientinnen und Patienten so weit und so rasch wie möglich verfügbar. Dazu bündeln wir unsere Expertise besonders in den von grossen und berechtigten Hoffnungen begleiteten Gebieten der Immuntherapie und der molekularen Onkologie. Für beide Gebiete haben wir Kompetenznetzwerke gegründet und spezielle Konferenzen

stungsintoleranz weiter abgeklärt, wobei die Diagnose eines pulmonal und ossär metastasierten Adenokarzinoms der Lunge gestellt wird. Die molekularen Analysen zeigen eine ALK-Translokation. Die Patientin wird nach Besprechung an der Tumorkonferenz des Zentrums für Lungen-tumore am Tumorzentrum Universitätsspital Basel in die ALEX-Studie (Crizotinib vs. Alectinib) eingeschlossen und auf den Alectinib-Arm randomisiert. Die Behandlung mit Alectinib bewirkt bis im Januar 2015 eine deutliche Regression der Läsionen und eine rasche Verbesserung der Symptome. Doch nach sechs Monaten beginnt die Patientin wieder an einer zunehmenden Dyspnoe zu leiden, das CT zeigt rechts einen progredienten Pleuraerguss. Zytologisch werden erneut Adenokarzinomzellen nachgewiesen.

¹ Prof. Dr. med. Christoph Rochlitz ist Chefarzt Medizinische Onkologie und Vorsitzender des Tumorzentrums am Universitätsspital Basel (USB). Dr. med. vet. Astrid Beiglböck ist Geschäftsführerin des Tumorzentrums und Leiterin der Medizinischen Zentren am USB. PD Dr. med. Sacha Rothschild leitet gemeinsam mit PD Dr. med. Andreas Wicki, beide Oberärzte in der Onkologie, das Kompetenznetzwerk Molekulare Tumortherapie. Prof. Dr. med. Alfred Zippelius, Stv. Chefarzt der Onkologie, ist Leiter des Kompetenznetzwerks Immuntherapie, Dr. med. Heinz Läubli, Oberarzt Onkologie, sein Stellvertreter.



Molekulares Tumorboard

Die molekulare Analyse zeigt weiterhin das Vorliegen einer ALK-Translokation in den Tumorzellen.

Um den möglichen Resistenzmechanismus auf Alectinib zu verstehen, wird jetzt eine Sequenzierung des Tumorgeoms veranlasst, dabei wird im April 2015 eine G1202R-Mutation im ALK-Gen entdeckt. Diese Mutation ist in der Literatur als hochresistent auf unterschiedliche ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (u.a. Alectinib, Ceritinib, Crizotinib) beschrieben. Aufgrund der gefundenen Mutation wird eine Therapie mit Lorlatinib begonnen, das sich gegenüber zahlreichen ALK-Resistenzmutationen als potenziell wirksam gezeigt hatte, aber erst in der frühen Phase der klinischen Entwicklung war. Erneut kommt es zu einem raschen Ansprechen des Tumors und einer schnellen Verbesserung der Symptomatik, so dass die Patientin einige gute Monate mit ihrer Familie verbringen kann.

Doch Anfang 2016 nimmt die Dyspnoe wieder zu und es zeigen sich im CT Pleuraverdickungen und eine Lymphangiosis. Eine Biopsie zeigt, dass weiterhin in vier Prozent der Zellen die Mutation G1202R präsent ist. Doch die Mutation, die zur Resistenz gegen Lorlatinib geführt hat, ist – so weiß man – begleitet von einer Resensibilisierung auf Crizotinib. Daraufhin wird die Patientin mit Crizotinib behandelt. Basierend auf der wiederholten genomischen Analyse des Tumors konnte die Therapie für diese Patientin über insgesamt 48 Monate laufend an das Verhalten des Tumors angepasst werden. Damit wurde eine bessere Wirkung bei weniger Nebenwirkungen erreicht.

Nach Markern massgeschneidert

Der Fall ist Beispiel dafür, wie sich in den letzten Jahren mehr und mehr das Paradigma durchsetzt, dass die The-

rapie bösartiger Tumoren nicht mehr wie bis noch vor wenigen Jahren vor allem histologischen Merkmalen folgt, sondern auf die bei der individuellen Patientin gefundenen somatischen Mutationen massgeschneidert werden kann. Tausende von Tumoren verschiedenster Typen sind inzwischen sequenziert und aus wachsend neuen Daten werden neue Unterklassifizierungen entwickelt, die vorhandene somatische Mutationen als Anzeiger oder Marker unterschiedlicher diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Auswirkungen deuten. Dabei zeigt sich, dass bestimmte «Driver»-Mutationen in verschiedenen Tumoren vorkommen können, was auch heisst, dass an anatomisch unterschiedlichen Orten auftretende Tumoren bisweilen mit der gleichen Therapie wirksam behandelt werden können.

Ein Netzwerk mit Anspruch

Molekulare Onkologie verändert derzeit die Behandlung von Krebs in fortgeschrittenem Stadium, indem mehr und mehr die Therapien anhand charakteristischer molekularer Eigenschaften gestaltet werden und die Anwendung neuer schneller Sequenzier-Techniken (Next Generation Sequencing, NGS) in der Analyse von Tumorproben Standard wird. Doch die Interpretation der Daten und die Integration der sich laufend vergrössernden Interpretationsmöglichkeiten im Klinikalltag ist sehr anspruchsvoll und erfordert die Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche. Darum haben wir am Tumorzentrum Universitätssspital Basel ein Netzwerk 'Molekulare Tumortherapie' gegründet, das eine vielfältige Gruppe von Spezialistinnen und Spezialisten der Molekularbiologie, Molekularpathologie, Genetiker, medizinische Onkologinnen und Onkologen sowie Fachleute der Bioinformatik vereint, um die erhobenen Daten und deren Bedeutung und Signifikanz für die einzelnen Patienten zu diskutieren und zu entscheiden, welche Therapie sinnvoll ist und ob die Patientin oder der Patient aus einer klinischen Studie Nutzen ziehen kann. Bereits seit April 2015 können bei uns Krebspatientinnen und -patienten von der Technik des NGS profitieren. Zur Zeit stehen mehrere Ion Torrent- und Illumina-Plattformen zur Verfügung. Die erhobenen Daten samt Interpretationen und Annotationen werden dem behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt.

Daten interpretieren

Mit den neuen Techniken ist die Menge relevanter Daten und möglicher Interpretationen im Vergleich zu vor wenigen Jahren sprunghaft gestiegen und nimmt dramatisch zu. Statt einer einzelnen Mutation sind nun ganze Muster zu deuten. Um dieser Aufgabe und dem raschen Fortschritt gewachsen zu sein, haben wir am Tumorzentrum Universitätsspital Basel in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie, dem Institut für Medizinische Genetik und dem Kantonsspital Liestal eine Tumorkonfe-

renz für Molekulare Tumorthерапie gegründet, an welcher aktuelle Fälle mit Daten und Methoden interdisziplinär besprochen werden und sich dadurch unsere Expertise laufend erweitert. Wir versprechen uns davon eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Erfolge, mittelfristig auch eine bessere Nutzung der reichlich vorhandenen und derzeit nur zu einem Bruchteil interpretierten Daten. Dabei arbeiten wir auch mit akademischen Partnern wie der Nexus-Plattform der ETH-Zürich zusammen, um ein Maximum für unsere Patienten herauszuholen. Selbstverständlich können wir dadurch auf dem Weg zur Spezialisierung befindlichen jungen Medizinerinnen und Medizinern eine hervorragende Ausbildungsumgebung bieten.

Individuelle Therapie – häufig «off label»

Die aufgrund neuer diagnostischer Mittel und Datendeutung auf die jeweils individuelle Situation zugeschnittene Therapie bringt es immer häufiger mit sich, dass Patienten in klinischen Studien («Basket»- oder «Umbrella»-Studien als Beispiele von Studien, die der molekularen Tumortharakterisierung gerecht werden) behandelt oder Medikamente «off label» eingesetzt werden. Dies wird sich mit wachsendem Wissen und neuen diagnostischen Werkzeugen noch akzentuieren, insbesondere wenn es üblich werden sollte, mit bioinformatischen Methoden die individuellen Daten eines Patienten mit grossen patientengestützten Datenbanken abzugleichen und feiner zu interpretieren. Hier gilt es, die Entscheidungsprozesse zu optimieren und auf die Fortschritte auszurichten. Die Ära der personalisierten oder präzisen Medizin steht uns in der Onkologie nicht bevor, sie hat schon angefangen.

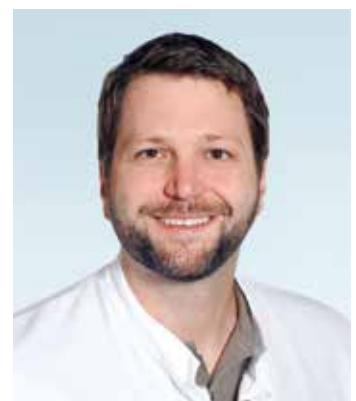
Die wachsenden Einsichten in die diagnostische, prognostische und insbesondere prädiktive Aussagekraft persönlicher Gen-Varianten und die Folgen, die das auf die Therapie haben kann, werden sich auch enorm auf die klinische Forschung auswirken. Wir erwarten, dass – vor allem bei seltenen Krebsformen – auf Evidenz basierende Algorithmen die Behandlung steuern helfen werden. Das wiederum stellt hohe Anforderungen an die Handhabung und sichere Speicherung der Daten sowie an die klinische Bioinformatik, und erfordert auch weiterhin hohe Standards bei der Qualität der Erhebung analytischer und klinischer Daten. Am Universitätsspital Basel sind wir uns bewusst, was es an Investitionen in Infrastruktur, Netzwerken und Expertise braucht, um an diesen neuen Entwicklungen der klinischen Forschung als aktive und verlässliche Partner teilzunehmen.

Gebündelte Kompetenz in Immuntherapie

Neu etablierte, auf einer Re-Aktivierung des Immunsystems beruhende Therapien von bösartigen Tumoren haben wegen ihrer zum Teil spektakulären Erfolge zu einem Wandel in der Behandlung von Krebspatienten



Prof. Alfred Zippelius, Leiter
des Kompetenznetzwerks
Immuntherapie und Stv.
Chefarzt Onkologie



Dr. Heinz Läubli, Stv. Leiter
des Kompetenznetzwerks
Immuntherapie und Oberarzt
Onkologie

tinnen und -patienten sowie mancher onkologischer Strategien geführt. Derzeit nimmt die klinische Entwicklung verwandter Therapeutika sprunghaft zu und verspricht in naher Zukunft eine starke Verbreiterung des therapeutischen Instrumentariums. Das Universitätsspital Basel hat an dem ohnehin in immunologischer Forschung starken Standort Basel seit vielen Jahren ein spezielles Interesse an Immuntherapien gezeigt und sich auch im Bereich der translationalen Forschung engagiert. Erfolgreiche Projekte werden in der Medizinischen Onkologie, der Hämatologie sowie der Abteilung für Chirurgie vorangetrieben. So war man bereit, früh auf das Aufkommen der neuen und aufregenden Entwicklungen auf diesem Gebiet der Krebstherapie zu reagieren. Im Tumorzentrum Universitätsspital Basel wurde ein klinischer Schwerpunkt im Bereich der Immuntherapien eingerichtet, um den Umgang mit den neuen auf monoklonalen Antikörpern oder modifizierten Blut-Zellen basierenden Behandlungen vorzubereiten, zu begleiten und zu steuern. Wir haben unter Leitung von Alfred Zippelius, Professor für Translationale Onkologie, ein Kompetenznetzwerk Immuntherapien gegründet, das ein kompetentes klinisches Management der Immuntherapien im Haus und eine Bündelung des interdisziplinären Wissens garantiert und das Tumorzentrum Universitätsspital zu einem hervorragenden Partner anderer in dieser zukunftsweisenden klinischen Forschung engagierter akademischer und industrieller Akteure macht. Sein Stellvertreter ist Dr. Heinz Läubli.

In regelmässigen Tumorkonferenzen werden die behandelten Patientinnen und Patienten unter den beteiligten Fachleuten verschiedener Disziplinen individuell besprochen und Therapien festgelegt. Dabei wird auch sehr darauf geachtet, dass die Nebenwirkungen, die Immuntherapien

SWISS CANCER CENTER: BASEL

Fach, Leitung	Tag, Uhrzeit	Ansprechperson
Brustkrebs, präoperativ Prof. V. Heinzelmann / Prof. W. Weber	Donnerstag, 08.05h	Astrid Dollinger und Claudia Dias Gaspar Tumorboard_om@usb.ch
Brustkrebs, postoperative Prof. V. Heinzelmann	Montag, 16.30h	Gynäkologie und Chirurgie
Endokrine Tumore und Schilddrüsenerkrankungen Prof. D. Wild / Prof. M. Donath	Montag, 16.30h	Samira Roozpeikar Tel. +41 61 265 50 78, Fax +41 61 265 51 00
Gastrointestinale Tumore Prof. D. Oertli	Mittwoch, 16.30h	Silvia Kronenberg Tel. +41 61 328 71 88
Gynäkologische Tumore Prof. V. Heinzelmann	Montag, 16.30h	GynSekr@usb.ch Tel. +41 61 265 93 34
Hämatologische Indikationenkonferenz Prof. J. Passweg	Montag, 16.30h	Cornelia Felger Tel. +41 61 265 42 54
Hauttumore Prof. P. Itin	Montag, 16.00h	Sandra Hasler Tel. +41 61 265 40 84, Fax +41 61 265 48 85
Hirntumore Prof. L. Mariani	Dienstag, 15.00h	Verena Zimmermann Tel. +41 61 265 71 25
Immuntherapie Prof. Alfred Zippelius/ Dr. Heinz Läubli	Freitag, 08.00h	Dr. Heinz Läubli
Kopf-, Hals-, und Augentumore Prof. D. Bodmer	Dienstag, 16.15h	Stephanie Walter +41 61 328 71 01
Knochen- und Weichteiltumore Prof. C. Kettelhack / PD Dr. A. Krieg	Dienstag, 17.30h	Silvia Kronenberg Tel. +41 61 328 71 88 Sonja Isler/Linda Miles UKBB Tel. +41 61 704 28 94
Zentrum für Lungentumore PD Dr. S. Rothschild	Dienstag, 17.00h	Eva Valenta +41 61 265 44 22
Lymphome Prof. Andreas Lohri	Freitag, 08.00h	Prof. Andreas Lohri
Molekulare Tumorkonferenz Dr. Andreas Wicki / PD Dr. Sacha Rothschild	Freitag, 08.00h	PD Dr. Andreas Wicki / PD Dr. Sacha Rothschild
Neuroendokrine Tumore PD Dr. C. Meier / Prof. D. Wild	Montag, 17.15h	Samira Roozpeikar Tel. +41 61 238 68 80
Tumorkonferenz Pathologie Prof. A. Tzankov	Freitag, 07.45h	Prof. Alexander Tzankov Tel. +41 61 328 68 80
Urologische Tumore PD Dr. C. Rentsch	Donnerstag, 16.30h	Ruth Frei Tel. +41 61 556 57 69

begleiten können, beherrscht oder vermieden werden. Zudem sollen die neuen Immunstrategien mit bestehenden Therapieansätzen klug kombiniert werden, um ein Maximum an Wirkung zu erzielen.

Das laufend aktualisierte gemeinsame Wissen und die klinische Kompetenz kommen den Patientinnen und Patienten des Universitätsspitals Basel zugute, weil die therapeutischen Strategien laufend an den internationalen Standard angepasst werden und auch eine Teilnahme an innovativen Studien angestrebt wird.

Neuartigen Nebenwirkungen begegnen

Mit den ersten Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab (Yervoy®), Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®) hat die aktive Immuntherapie Einzug in die alltägliche onkologische Praxis gehalten. Weitere

Therapeutika sind am Start. Diese Medikamente aktivieren vor allem bei immunogenen Tumoren das blockierte Immunsystem wieder, bringen beim Melanom, dem nicht-kleinzeligen Bronchuskarzinom oder auch dem Nierenzellkarzinom gute Ansprechraten und führen bei manchen Patienten zu vorher nicht beobachteten lang anhaltenden Remissionen. Doch auch wenn die Behandlungen vergleichsweise gut verträglich sind, kommt es bei einem Teil der behandelten Patientinnen und Patienten durch überschiessende Immunantworten zu schweren und vor allem für viele Kliniker neuartigen und unvertrauten Nebenwirkungen. Die bereits zugelassene Therapie mit der Kombination von Checkpoint-Inhibitoren – wie Ipilimumab mit Nivolumab beim Melanom – ist erst recht von mehr und noch gefährlicheren Nebenwirkungen begleitet. Sie müssen im Griff gehalten werden.

Kommt dazu, dass sich das Anwendungsspektrum dieser Klasse von Therapeutika mehr und mehr ausweitet und künftig noch mehr Patienten behandelt werden. Damit wächst auch die Zahl der Fälle mit den beschriebenen Nebenwirkungen. Deren korrektes und rasches Management ist enorm wichtig, soll der Therapieerfolg maximal und die Sicherheit der Patientinnen und Patienten vollständig gewährleistet werden. Es ist abzusehen, dass die heutigen Erfolge mit ihren teils langanhaltenden Remissionen die klinische Entwicklung immuntherapeutischer Strategien weiter befähigen werden und zunehmend komplexere Therapien mit hohem logistischem Aufwand und hohem Spezialisierungsgrad absehbar sind.

Expertise teilen in Spezialsprechstunde

Das Tumorzentrum Universitätsspital Basel will seine Erfahrungen auf diesem Gebiet mit Partnern und zuweisenden Ärzten teilen und hat deshalb eine Spezialsprechstunde für Immunonkologie eingerichtet. Sie unterstützt den Zuweiser bei der Diagnostik und Behandlung, bei der Indikation und Strategie von Immuntherapien sowie der Beherrschung von immunvermittelten Nebenwirkungen der Checkpoint-Blockade. Etwa wenn zum Beispiel in der Melanom-Behandlung die Wahl von Tyrosinkinaseinhibitoren, Immuntherapeutika, Kombinationen, vom Einsatz onkolytischer Viren (T-VEC, Imlrylic®) und sogar adaptivem T-Zelltransfer zur Diskussion stehen. Das Tumorzentrum Basel bietet zudem nach Möglichkeit Zugang zu innovativen immuntherapeutischen Ansätzen, zum Beispiel Kombinationstherapien im Rahmen von Studien.

Wie unsere Kompetenznetzwerke arbeiten

Das Tumorzentrum am Universitätsspital Basel gliedert sich basierend auf der organzentrierten Onkologie in elf Organumzrentren. Um der Weiterentwicklung der Onkologie Rechnung zu tragen, haben wir diese Struktur – wie erwähnt – um zwei Kompetenznetzwerke als Querschnittsangebote erweitert. Wir sind der festen Überzeugung, dass die verbesserten molekularen diagnostischen Möglichkeiten und die Entwicklung von darauf basierenden zielgerichteten Therapien («molekulare Onkologie») und zum anderen die Immuntherapie, die bei unterschiedlichen Tumorentitäten im Alltag angekommen ist, die Zukunft der Onkologie bestimmen werden. Wir haben deswegen vor einem Jahr das Kompetenznetzwerk Molekulare Tumortherapie und das Kompetenznetzwerk Immuntherapie gegründet. Diese Netzwerke interagieren eng mit den einzelnen Organumzrentren und leben von ihrer Interdisziplinarität. In diesen Kompetenznetzwerken werden Richtlinien für die Diagnostik, Therapie und das Nebenwirkungsmanagement entwickelt, sie dienen als Koordinationsstelle für klinische und



PD Dr. Sacha Rothschild,
Leiter des Kompetenznetzwerks
Molekulare Tumortherapie und
Oberarzt

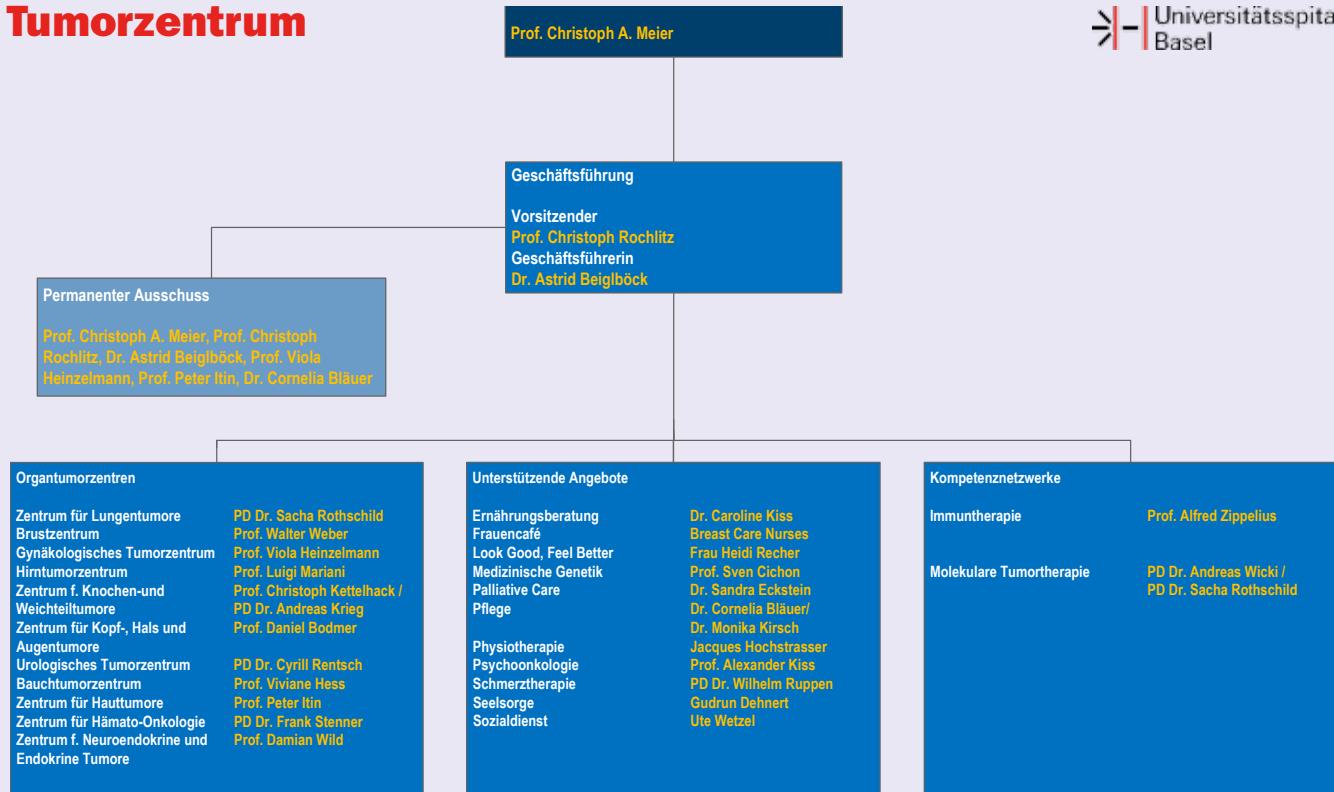
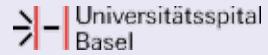


PD Dr. Andreas Wicki:
Leiter des Kompetenznetzwerks
Molekulare Tumortherapie und
Oberarzt Onkologie

translationale Forschungsprojekte und vor allem haben beide Kompetenznetzwerke eine eigene Tumorkonferenz etabliert.

Die Tumorkonferenz des Kompetenznetzwerks Molekulare Tumortherapie, geleitet durch PD Dr. Sacha Rothschild und PD Dr. Andreas Wicki, findet seit dem September 2015 alle zwei Wochen statt, wo basierend auf der genomischen Sequenzierung von Tumoren Therapieentscheide getroffen werden. Die Sequenzierungsdaten werden von den Molekularpathologen, Biologen und Medizinischen Genetikern interpretiert und es werden gemeinsam mit den Medizinischen Onkologen und den Hämatologen Therapieentscheide getroffen. Diese Tumorkonferenz hat sich rasch sehr gut etabliert, so dass die Anmeldungen von Patienten aus unterschiedlichen Fachdisziplinen kommen. Es wurden auch schon benigne Erkrankungen aus der Rheumatologie, bei denen eine genomische Analyse durchgeführt wurde, besprochen, weil auf die Expertise und die Interdisziplinarität zurückgegriffen werden wollte. Seit diesem Jahr findet zudem einmal monatlich die Immuntherapie-Tumorkonferenz statt, an der komplexe, interessante und anschauliche Fälle von Patienten unter einer Immuntherapie interdisziplinär diskutiert werden. Da diese neuen Therapien auch mit einem für die Onkologie komplett neuen Spektrum an Nebenwirkungen einhergehen, die oft ein gut orchestriertes interdisziplinäres Vorgehen erfordern, ist das Kompetenznetzwerk und die entsprechende Tumorkonferenz eine ideale Plattform für diesen interdisziplinären Austausch, die Verbesserung unserer Expertise und die Weiterbildung unserer Mitarbeiter. Als eines der ersten in der Schweiz hat das Kompetenznetzwerk Immuntherapie frei verfügbare interdisziplinäre Richtlinien zum Umgang mit

Tumorzentrum



Nebenwirkungen der Immuntherapie verfasst, die rasch in den klinischen Alltag der Klinik übernommen wurden.

Die beiden Tumorkonferenzen der neu gegründeten Kompetenznetzwerke werden jeweils direkt hintereinander durchgeführt. Dies garantiert, dass Kombinationen von Immuntherapien mit molekularen Therapien optimal diskutiert werden können. Mit dem Ziel, den Patientinnen und Patienten nach den laufend ans neue Wissen angepassten Regeln der ärztlichen Kunst die individuell beste Behandlung zu verschaffen.

Elf Zentren in einem

Das Universitätsspital Basel hat vor dem Hintergrund seiner regionalen Versorgungsaufgabe und im Hinblick auf die sich rasch verändernden organübergreifenden therapeutischen Strategien und diagnostischen Verfahren bereits 2013 seine vielfältigen onkologischen Kompetenzen in einem «Tumorzentrum Universitätsspital Basel» gebündelt. So wird über alle Fächer hinweg und mit gemeinsam akkumuliertem Wissen eine auf den einzelnen Patienten abgestimmte, optimale Diagnostik, Behandlung und Beratung koordiniert und garantiert. Die

Partner und assoziierten Mitglieder des Tumorzentrums tragen durch ihren Input und Partizipation am Tumorzentrum und den Tumorkonferenzen zu einer überregionalen und Versorgung bei. In das Tumorzentrum Basel sind elf Organzentren als bestehende Organisationseinheiten integriert: das Zentrum für Bauchtumore, das Brustzentrum, das Gynäkologische Tumorzentrum, das Hirntumorzentrum, das Zentrum für Lungentumore, das Urologische Tumorzentrum, das Zentrum für Hämato-Onkologie, das Zentrum für Hauttumore, das Zentrum für Knochen- und Weichteiltumore, das Zentrum für Kopf-, Hals- und Augentumore und schliesslich das Zentrum für Neuroendokrine und Endokrine Tumore. Mit eingebunden sind fachliche Spezialitäten und Kompetenzen wie etwa die Schmerztherapie oder auch die Palliativmedizin sowie unterstützende Angebote von der Ernährungsberatung bis zur Physiotherapie, Psychoonkologie und Selbsthilfeangeboten. In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Genetik wird im Bereich erblich bedingter Krebsformen ein solides Beratungsangebot bereitgehalten und ausgebaut. Die Organisation in einem Organe und Fächer übergreifenden Zentrum erlaubt eine zielgerichtete Zusammenarbeit und macht sie zur Selbstverständlichkeit.

An wöchentlichen Tumorkonferenzen werden unter all den in Diagnose, Therapie und Pflege mit den Patientinnen und Patienten befassten Fachleuten die einzelnen Fälle diskutiert und Strategien der Therapie und weiterführende Massnahmen festgelegt. Dabei befolgt das Tumorzentrum öffentlich einsehbare, auf Evidenz basierende Standardverfahren (Standard Operating Procedures oder SOPs), die sich an internationalen Richtlinien orientieren und regelmässig aktualisiert und dem neusten Stand des Wissens angepasst werden (www.unispital-basel.ch/SOP). Die fokussierte moderne onkologische Arbeitsweise macht das Universitätsspital als Ausbildungsort attraktiv und dient damit einer zentralen und hoch gewerteten Aufgabe unserer Institution.

Mit seinem interdisziplinären Konzept ist das Tumorzentrum Universitätsspital Basel heute bestens aufgestellt und bestrebt, klinische Forschung auf hohem Niveau zu betreiben, den medizinischen Fortschritt zu fördern und gleichzeitig translational und institutionalisiert neue Ergebnisse rasch den Patientinnen und Patienten zugute kommen zu lassen. Dank gemeinsam mit anderen Zentren vorangetriebenen klinischen Forschungsprojekten bietet sich unseren Patienten die Gelegenheit, in Studien an der Erprobung neuer Therapien und Medikamente teilzunehmen. Häufig können wir wirksame neue Medikamente im Rahmen von «Compassionate Use»-Programmen lange vor der Zulassung durch die Behörden anbieten, so dass unsere Patientinnen möglichst früh vom medizinischen Fortschritt profitieren. Mit den zusätzlich gegründeten Kompetenznetzwerken für Immuntherapie und Molekulare Tumorthерапie wird besonderer Fokus auf die am schnellsten und zum Teil spektakulär sich entwickelnden Gebiete der Krebstherapie und -diagnostik gelegt. Alle Prozesse und Ergebnisse werden dokumentiert und in Datenbanken fest- und bereitgehalten. Das Tumorzentrum ist offen für Partnerschaften mit anderen Spitälern und pflegt einen professionellen, zuwendenden Dialog mit den Zuweisern.

Den Vorsitz im Tumorzentrum hat Chefarzt Prof. Christoph Rochlitz inne, die Geschäfte führt Dr. Astrid Beiglböck. In diesem September wurde das Tumorzentrum Universitätsspital Basel als umfassendes Onkologisches Zentrum durch die Deutsche Krebsgesellschaft zertifiziert.

Brücken zur Öffentlichkeit

Das Tumorzentrum Basel hat mit mehreren Publikationen und Beilagen in der Tagespresse die Öffentlichkeit nicht nur über die eigene Arbeit informiert, sondern all-



Dr. Astrid Beiglböck,
Geschäftsführerin des
Tumorzentrums und Leiterin
Medizinische Zentren



Prof. Christoph Rochlitz,
Vorsitzender des Tumorzentrums
und Chefarzt Onkologie

gemeines medizinisches Wissen in Fragen des Umgangs mit Krebs populär vermittelt. So über die Chancen und den Stand der Fortschritte in der Immuntherapie von Krebs und die brennendsten Fragen um den familiär bedingten Krebs, erbliche Krebsformen wie Brust- und Ovarialkarzinome und die Zukunftsaussichten der die Therapie begleitenden und steuernden molekularen Onkologie. Auch veranstaltet das Tumorzentrum regelmässige Fortbildung für Ärzte, sowie einen Krebsinfotag für Patienten, Angehörige und interessierte Laien. Mit Transparenz und sorgfältiger stufengerechter Information bauen wir breite Brücken, um das Vertrauen der Patientinnen und Patienten, der Zuweisenden und aller verbundenen Institutionen zu gewinnen und zu bewahren. Das Tumorzentrum Universitätsspital Basel tut dies als bedeutende, in Forschung und Behandlung in Europa führende Institution, die ihren universitären und versorgenden Auftrag mit den besten Mitteln erfüllen kann.

Korrespondenz:

Dr. Astrid Beiglböck CAS-HSG
Geschäftsführerin Tumorzentrum
Leiterin Medizinische Zentren, Ärztliche Direktion
Universitätsspital Basel
Klingelbergstrasse 23, CH-4031 Basel
astrid.beiglboeck@usb.ch



LyFE

| OSI |

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. For the first time, these cases will be the starting point for most lectures, which will mainly give an update on that topic.

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

The next LyFE course will take place in Bellinzona on **February 3-5, 2017**, starting mid-morning of Friday 3rd. In 2017 the course will be attended also by the participants of the Certificate of Competence in Lymphoma (CCL), organized by ESO in conjunction with the University of Ulm.

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: 30th November 2016), 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.



Viviane Hess wird Vizepräsidentin der SAKK

Der Vorstand der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat Prof. Dr. Viviane Hess zu ihrer neuen Vizepräsidentin gewählt. Hess übernimmt damit das Amt von ihrem Vorgänger PD Dr. Roger von Moos

Thomas Mühlbach, SAKK Coordinating Center, Bern



Prof. Dr. Vivianne Hess

Vorstand, gehört sie auch der SAKK Projektgruppe Gastrointestinale Tumore an. Dort ist sie aktuell Prüfärztin der Studie SAKK 41/14, in der sie untersucht, ob Patienten mit Darmkrebs mehr von einer Behandlung mit Chemotherapie profitieren, wenn sie körperlich aktiv sind.

Die Mutter von vier Kindern ist nicht nur in der SAKK gefragt. Am Universitätsspital Basel ist Hess leitende Ärztin und Leiterin der klinischen Forschung auf der Medizinischen Onkologie sowie Leiterin des Bauchtumorzentrums. Als SNF-Förderprofessorin untersucht sie mit ihrer Forschungsgruppe den Einfluss von nicht-medikamentösen Massnahmen auf die Wirkung von medikamentösen Krebstherapien.

Frau Professor Doktor Hess, wie lange sind Sie nun schon bei der SAKK aktiv?

Vor ca. 15 Jahren hat mich mein damaliger Chef Prof. Richard Herrmann, ehemaliger SAKK Präsident, bereits aktiv mit der SAKK-Studienarbeit vertraut gemacht. So konnte ich bereits vor meinen Auslandsaufenthalten, wo ich mich intensiv mit klinischer Forschung befasste, erste Erfahrungen mit der Arbeitsweise von gut organisierten, flächendeckenden Studiennetzwerken sammeln.

Schon bereits seit sechs Jahren ist Prof. Dr. Vivianne Hess Mitglied des Vorstands der SAKK. Nun hat sie sich entschlossen, sich als deren Vizepräsidentin zu Verfügung zu stellen. Der Vorstand bestätigte sie mit ihrer Wahl nicht nur als Vizepräsidentin, sondern anerkennt auch Hess' jahrelange, engagierte und ausgezeichnete Arbeit für die Organisation. Neben ihrer Mitgliedschaft im

Was konnten Sie in dieser Zeit mit der SAKK erreichen?

Ich konnte und kann mit vielen engagierten Menschen zusammenarbeiten, die das gleiche Ziel vor Augen haben: die Krebsbehandlung für Betroffene spürbar zu verbessern. Mit qualitativ hochstehenden, klinischen Studien, welche die richtigen Forschungsfragen stellen, kommen wir diesem Ziel näher. Konkret konnte ich aktiv an Studien mitarbeiten, die neue und praxisrelevante Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Bauchspeicheldrüsenkrebs (SAKK 44/00 mit Prof. Richard Herrmann) und des Speiseröhrenkrebs (SAKK 75/06 und 75/08 mit PD Dr. Thomas Ruhstaller) hervorbrachten. Und aktuell arbeiten wir mit der gross-angelegten ACTIVE-Studie (SAKK 41/14) daran, die Frage zu beantworten, ob ein strukturiertes Bewegungsprogramm während der Darmkrebstherapie die Wirkung derselben verbessern kann, sodass die Betroffenen länger und mit weniger Beschwerden leben können.

Was hat sich in dieser Zeit in der SAKK und in der Krebsforschung verändert?

Die klinische Forschung ist heute viel komplexer und regulierter. Die Forschung ist internationaler geworden mit viel grösseren Patientenzahlen pro Studie. Das Verständnis der Biologie der Kreberkrankungen hat zur Aufsplitterung in multiple kleine Krankheitsentitäten geführt und zu zahlreichen neuen Medikamenten-Ansätzen. Alles spannende Entwicklungen, die auch Anpassungen im Bereich der Studienmethodik und -organisation mit sich bringen. Die SAKK passt sich diesen Entwicklungen laufend und mit hoher Professionalität an.

Haben auch Sie sich durch Ihre Tätigkeit bei der SAKK verändert?

Das müsste wohl von aussen beurteilt werden. Sicher ist mir sehr bewusst geworden, wie viel Durchhaltevermögen, Kompromisse und wie viele engagierte Menschen es zum Gelingen eines Projektes braucht.

Warum haben Sie sich entschieden Vizepräsidentin zu werden?

Nach sechs Jahren im Board war es naheliegend, in gewissen Bereichen mehr Verantwortung zu übernehmen.

Was wollen Sie in Ihrer Amtszeit erreichen?

Als Vizepräsidentin ist es meine primäre Aufgabe, den Präsidenten in seiner Arbeit zu unterstützen. Von unserer gemeinsamen Arbeit im Board wissen wir, dass wir gemeinsame Ziele haben. Ein wichtiger Punkt ist sicher, das SAKK Netzwerk weiter zu stärken – sowohl im Zusammenhalt wie auch in seiner Flexibilität, die notwendig ist um auf den stetigen Wandel in der Krebsforschung angemessen zu reagieren.

Welche Schwierigkeiten erwarten Sie für die Zukunft der SAKK?

Wie erwähnt befindet sich die ganze Krebsforschung durch die molekulare Aufsplitterung der bekannten

Krankheitsentitäten im Umbruch. Es ist in vielen Bereichen schwierig vorauszusagen, wie die Krebsforschung in 20 Jahren aussieht und trotzdem müssen die Weichen jetzt gestellt werden. Da bin ich froh, dass mit PD Dr. Roger von Moos und Dr. Peter Brauchli die SAKK von zwei Personen geleitet wird, die sowohl Visionen haben und Vorwärts-denken als auch Ungewissheiten immer in einem Plan B berücksichtigen.

Korrespondenz:

Thomas Mühlbach
Communications Manager
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)
Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern
thomas.muehlebach@sakk.ch

Kantonsspital
St.Gallen



 deso

Deutschsprachig-Europäische
Schule für Onkologie

27. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie

16. - 18. Februar 2017, Kantonsspital, CH-St. Gallen

Kursleitung

Prof. Dr. med. U. Güller, CH-St. Gallen
Prof. Dr. med. S. Gillessen, CH-St. Gallen
Prof. Dr. med. T. Cerny, 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

Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch tätige Kliniker (Onkologen, Radiotherapeuten, Internisten) konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten, Mini-Symposien und interaktiven «Meet-The-Expert»-Sessions sowie Arbeitsgruppen werden wichtige Themen der aktuellen klinik-orientierten Onkologie aufgegriffen.

Akkreditierungen CME, SGMO, SGIM, SRO und SGH-SSH

Informationen Kantonsspital St. Gallen, Rorschacherstr. 95, CH-9007 St. Gallen
gabi.laesser@ksgg.ch, www.onkologie.ksgg.ch

Effektivität und Verträglichkeit der Immuntherapie steigern

Mit der Gründung der Arbeitsgruppe Immunonkologie greift die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) ein Thema auf, das in Forschungskreisen gerade eine Renaissance erlebt

Roger Von Moos, SAKK Präsident



SAKK Präsident
PD Dr. Roger von Moos

lich mit der Einführung der Checkpoint Inhibitoren. Dies ist ein Grund warum sich die SAKK dazu entschlossen hat, vermehrt und intensiver im Bereich Immunonkologie zu forschen und gründete darum die Arbeitsgruppe Immunonkologie.

Immuntherapien, die zuerst beim malignen Melanom* *** eine hohe Wirksamkeit zeigten, sind mittlerweile auch beim Bronchialkarzinom* **, Nieren* **- und Blasenkarzinom* zugelassen (*FDA, ** Swissmedic). Fast bei allen Tumorentitäten laufen aktuell klinische Studien. Damit rückt diese Kategorie von Therapeutika zunehmend in den Fokus der Forschung. Die aktuelle Organisation der SAKK nach Organgruppen mass diesem Umstand zu wenig Gewicht bei. Es war deshalb nur folgerichtig eine Arbeitsgruppe zu gründen, die sich mit den übergeordneten Bereichen der Immunonkologie beschäftigt. Die Gruppe wird eine koordinative Funktion im Bereich Translational Research aber auch Basic Research einnehmen und den entsprechenden Universitätskliniken eine Plattform bieten, um gemeinsam Projekte aus dem Labor in die Klinik zu bringen, aber auch Beobachtungen in der Klinik im Labor genauer zu untersuchen und definieren. Daneben soll ein weiterer Fokus auf der genaueren Diagnostik und Behandlung von Nebenwirkungen dieser Substanzgruppen liegen. Eine enge Zusammenarbeit mit den anderen Querschnittsgruppen der SAKK, der Arbeitsgruppe Molekular Onkologie und der Projektgruppe New

Die Immuntherapie ist keine Neuheit in der Krebsbehandlung. Das Verständnis über das menschliche Immunsystem hat sich jedoch in den letzten Jahren stark verbessert und so konnten wichtige Erfolge in der Krebsbekämpfung gefeiert werden. Zu diesen Erfolgen haben vor allem Erkenntnisse über Interaktionen zwischen Krebszellen und den T-Lymphozyten des Immunsystems geführt. Der Durchbruch gelang in der Immunonkologie schliess-

Anticancer Treatment als Konsortium ist geplant. Damit trägt die SAKK frühzeitig dem Umstand Rechnung, dass sich die Krebsforschung tendenziell weg bewegt von der Organ-Onkologie hin zur Field of Attack-Onkologie und ist somit bereit für zukünftige Entwicklungen.

Immunonkologie und ihre Herausforderungen

Das Immunsystem ist eine der Haupteinflussfaktoren bei der Entstehung beziehungsweise der Vermeidung von Krebserkrankungen und hat einen grossen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Das Verhalten des Immunsystems gegenüber Krebszellen ist für die Prognose bei Krebspatienten von entscheidender Bedeutung.

Ziel dieser Therapien ist es, das eigene Immunsystem zu stärken, damit es von selbst gegen bösartige Krebszellen vorgeht. Durch das Markieren von Tumorzellen mit monoklonalen Antikörpern oder durch das Unterbinden von Signalsystemen zwischen den T-Zellen und den Krebszellen, kann das Immunsystem stimuliert werden. Dadurch werden bremsende Pathways gehemmt und aktivierende gefördert. Als Folge werden die Krebszellen vom Immunsystem als fremdartig erkannt und mehr oder weniger gezielt vernichtet.

Jedoch hat dieser Therapieansatz auch seine Nebenwirkungen im Sinne von Immunattacken gegen gesunde Zellen und wird die Arbeitsgruppe Immunonkologie vor Herausforderungen stellen. So kann durch eine Immuntherapie die möglicherweise zu heftig ausfallende Reaktion des Immunsystems problematische Folgen haben. Auch die geringe Ansprechrate der Erkrankten auf die Wirkstoffe ist aktuell noch ein Problem. Die Effektivität der Behandlung könnte mit einer Vorselektion der Patienten durch Biomarker erheblich erhöht werden, welche bis dato aber noch völlig unbekannt sind. Geeignete diagnostische Verfahren müssen in der Zukunft entwickelt werden. Dies wäre ein weiterer Schritt in die personalisierte Medizin und eine Hauptaufgabe für die Arbeitsgruppe Immunonkologie.

Korrespondenz:

PD Dr. Roger von Moos
SAKK Präsident
roger.vonmoos@me.com

Mit molekularer Onkologie die Zukunft der klinischen Krebsforschung prägen

Mit der Gründung der Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie folgt die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft (SAKK) der aktuellen Entwicklung in der Krebsforschung. Sie setzt damit neue Akzente und integriert einen wichtigen Forschungsbereich, dessen Potenzial für die Krebsbekämpfung unbestritten ist

Sacha Rothschild, interimistisch Präsident SAKK-Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie



PD Dr. Sacha Rothschild,
Leiter des Kompetenz-
netzwerks Molekulare
Tumortherapie und
Oberarzt

Trotz beachtlicher Fortschritte in der Krebsforschung ist die Krebssterblichkeit immer noch bedeutsam und es ist davon auszugehen, dass maligne Erkrankungen in fünf bis zehn Jahren die häufigste Todesursache sind. Mit der Gründung der Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie erhofft sich die SAKK, bessere Kenntnisse über die molekularen Ursachen von Krebserkrankungen zu gewinnen und diese für die Entwicklung neuer Therapieansätze zu nutzen.

Mit molekularer Onkologie zur personalisierten Krebstherapie

Das immer grösser werdende Verständnis und Wissen über molekulare Veränderungen in Krebszellen und der schnell voranschreitende technologische Fortschritt, um diese Veränderungen in kurzer Zeit und mit hoher Präzision zu entdecken, eröffnen neue Möglichkeiten in der Krebstherapie. So hat die molekulare Diagnostik die morphologische, histologische Diagnostik in den letzten Jahren ergänzt. So könnten Tumoren heute nicht nur alleine aufgrund ihrer histomorphologischen Eigenschaften, sondern aufgrund charakteristischer genomicscher Veränderungen eingeteilt werden. In den meisten Tumoren lassen sich eine Vielzahl genomicscher Veränderungen – typischerweise Genmutationen – finden. Daraus sind viele nicht direkt mit der Tumorentstehung und dem Tumorfortschreiten verbunden, andere hingegen sind zentral an der Aktivierung von Signalkaskaden in den Tumorzellen beteiligt und sind «Treiber» der Tumorentwicklung (sogenannte «driver Mutationen»). Durch die zielgerichtete Therapie dieser spezifischen Veränderungen kann mit einer hohen Wahrscheinlichkeit

ein Ansprechen des Tumors erwartet werden. Solche molekulare Veränderungen, die ein Ansprechen auf eine zielgerichtete Therapie vorhersagen werden, «prädiktive Biomarker» genannt. Es ist daher heute von entscheidender Bedeutung, Kenntnisse über die molekulare Struktur des Tumors zu haben, um daraus Therapieentscheidungen abzuleiten. Dank diesen zusätzlichen molekularen Informationen, die durch neue Technologien (z.B. next-generation-sequencing, NGS) gewonnen werden können, kann eine Therapie individuell auf den Patienten abgestimmt werden. Insbesondere Patientinnen und Patienten, die an einer seltenen Krebserkrankung leiden, kommt dies zugute. Die SAKK mit ihrem Netzwerk ist dabei die optimale Plattform und hat die Infrastruktur um eine führende Rolle in der Koordination hochwertiger klinischer und präklinischer Forschungsaktivitäten einzunehmen. Darum hat die SAKK entschieden, die Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie zu gründen.

Aufgaben und Herausforderungen für die molekulare Onkologie

An Herausforderungen wird es der Arbeitsgruppe nicht mangeln, ist doch der Aussagewert genetischer Alteration trotz intensiver und wiederholter Sequenzierung von Tumoren teilweise noch schwer einzuschätzen. Außerdem wird mit der rasanten Entwicklung der Technologien – insbesondere in der Systembiologie – eine riesige Menge Daten erwartet, die es während Diagnose und Therapie nicht nur zu sammeln, handzuhaben, abzuspeichern und auszuwerten gilt, sondern die außerdem eine umfassende Strategie brauchen, um diese Unmenge an Daten zu unser aller Vorteil gezielt nutzen zu können. Hinzu kommt, dass in der jetzigen doch noch jungen molekularen Onkologie in der Schweiz der Abgleich zwischen molekularen und klinischen Daten in und zwischen den Spitätern – ganz zu schweigen in internationaler Perspektive – noch nicht einwandfrei funktioniert. Neben der Verbesserung und Weiterentwicklung der molekularen Diagnostik und der Erforschung neuer zielgerichteter Therapien stellen sich grosse Herausforderungen in der Bioinformatik. Im Zentrum steht die Entwicklung neuer Software, die es

Forschern erlaubt international auf Patientendaten zuzugreifen, zu vergleichen und zu evaluieren, gleichzeitig aber die Rechte der Patientinnen und Patienten schützt – Stichwort «Big Data». Diese Herausforderungen werden von Beginn an prominente Aufgaben für die Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie sein. In einem ersten Schritt stehen drei Projekte im Vordergrund. Als erstes soll das Sammeln, Interpretieren und Berichten der Daten von NGS Analysen harmonisiert werden. In diesem Zusammenhang muss auch eine Lösung für die oben genannten technischen Probleme gefunden werden. Zweitens soll eine nationale Datenbank für molekulare und klinische Daten etabliert werden. Das Netzwerk der SAKK bildet hier ein grossartiges Fundament. Mit Hilfe desselben Netzwerks wird auch das dritte Projekt angegangen. Denn die Arbeit nationaler und internationaler Forschung muss abgeglichen werden, um möglichst effizient den grössten Nutzen aus der Forschung einzelner zu ziehen. Dies bedeutet nicht nur einen intensiven Austausch unter den Mitgliedern der Arbeitsgruppe, sondern auch unter den verschiedenen Forschungszentren, internationalen Forschungskonsortien und Partner aus der Industrie.

Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, bildet sich die Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie als eine interdisziplinäre Plattform für Spezialisten der molekularen Onkologie und personalisierten Therapie in der medizinischen Onkologie/Hämatologie. Haupt-Stakeholders sind dabei medizinische Onkologen, Hämatologen und Molekularpathologen. Jedoch sollen auch Molekularbiologen, Genetiker und Spezialisten der Bioinformatik aktiv teilhaben. Ebenfalls wird der regelmässige Austausch mit der SAKK Projektgruppe «New Anticancer Treatment» und der Sektion «Pathologie» zu wertvollen Inputs und Diskussionen führen.

Korrespondenz:

PD Dr. Sacha Rothschild
Interimistisch Präsident SAKK-Arbeitsgruppe
Molekulare Onkologie
sacha.rothschild@usb.ch



SPECIAL AWARD TO PROF. FRANCO CAVALLI

At the plenary session of the yearly congress of the Chinese Anti-Cancer Association (CACA) in Wuhan, Prof. Xishan Hao, President of the CACA, presents on October 14th 2016 the «International Collaboration Outstanding Award» to Prof. Franco Cavalli in appreciation of his outstanding contribution to Chinese Cancer Control and for fostering the collaboration in oncology between China and Europe.

PRESS RELEASE

SAKK / Celgene «Life Grant» 2016

The first «Life Grant» was awarded on 30 June 2016 at the semi-annual meeting of SAKK. The grant will fund a research project in the field of pancreatic cancer and is supported by SAKK (Swiss Group for Clinical Cancer Research) and by Celgene GmbH.



Prof. Dr. med. Beat Thürlimann and Dr. med. Mathias Worni

Pancreatic cancer is one of the most aggressive cancer, with a poor prognosis and a devastating effect on the quality of life of patients and their relatives. «The Life Grant supports planned and ongoing research projects aiming to improve quality of life for pancreatic cancer patients and their relatives,» explained former SAKK chairman Prof. Dr. med. Beat Thürlimann.

An independent panel, together with Beat Thürlimann, assessed all the projects submitted and chose the team of Dr. med. Mathias Worni, Dr. med. Nadine Leinweber and Prof. Dr. med. Beat Gloor as the winners. «This research project will have a direct effect on improving the quality of life of patients through an innovative new treatment method,» confirmed Beat Thürlimann.

Mathias Worni explains the research project, entitled «Impact of irreversible electroporation (IRE) on the quality of life of patients with locally advanced pancreatic cancer»:

«Because, in the present form, it is not a curative procedure, the influence of this new therapy plays a very important role on quality of life. Patients

with locally advanced pancreatic cancer frequently experience pain which can only be tackled with strong analgesics. Moreover, the dietary situation of these patients is often poor, they lose weight and suffer from nausea or vomiting. There are preliminary indications that these symptoms improve after IRE in patients with locally advanced pancreatic cancer but the evidence base is still extremely weak.

Compared with the conventional local ablation technique, IRE has the major advantage of being suitable for use in the immediate proximity of vital vessels because it does not destroy them. In addition, there is no loss of efficacy near vessels because the effect is not thermal but produced by high-voltage pulses of electrical current. Accordingly, the spectrum of indications of local ablative therapy can be greatly extended. This gives patients the opportunity to receive effective local therapy alongside standard chemotherapy, with a marked improvement in survival. It is known from non-randomised trials that the median survival of selected patients with locally advanced pancreatic cancer can be prolonged from 12 to 24 months with IRE. By systematically documenting quality-of-life indicators before and after IRE, we also hope to obtain a representative picture of IRE's influence on quality of life.»

The Life Grant covers a variety of disciplines and has been widely welcomed. The fields of surgery, medical oncology, radiotherapy, diagnostics/monitoring for treatment management, medical epidemiology and complementary medicine were among the disciplines represented by the research work submitted. The Life Grant will be awarded again next year with the aim of offering young researchers a platform on which to promote their projects and gain visibility.



Contact

Dennis Ammann
SAKK Coordinating Center
T+41 44 437 89 54
dennis.ammann@sakk.ch
www.life-grant.ch

The Life Grant was supported by:



About SAKK

The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) is a non-profit organisation which has been conducting clinical trials in oncology since 1965. Its most important aim is to research new cancer therapies, advance existing treatments and improve the prospects of recovery for cancer patients. This takes place through cooperative alliances within Switzerland and in collaboration with centres and study groups abroad. SAKK is supported by a service agreement with the State Secretariat for Education, Research and Innovation (SBERI) as well as by partners such as Krebsliga Schweiz [Swiss Cancer League] and Krebsforschung Schweiz [Cancer Research Switzerland]. More information at: www.sakk.ch

Potential Predictive Biomarkers used to optimize treatments for Sinusoidal Obstruction Syndrome in pediatric Hematopoietic stem cell transplantation

Patricia Huezo-Diaz Curtis^{1,2}, Chakradhara Rao S Uppugunduri^{1,2}, Marc Ansari^{1,2*}

¹Department of Pediatrics, Onco-Haematology unit, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland;

²CANSEARCH Research Laboratory, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland.

*On behalf of the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG)

Abstract

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) is a severe complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) that can be fatal, especially in children. Predicting the development of SOS with the use of biomarkers would be beneficial as alternative treatments could be applied but still remains a challenge. This article aims to highlight the risk factors found for SOS in children and suggestions on how to move forward with this current knowledge.

Introduction

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) or also formally known as veno-occlusive disease of the liver (VOD) is a severe complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) that can be fatal, often attributed to the conditioning regimen. It occurs in 7-12% of pediatric cases and is higher than in adults^{1,2}. In patients undergoing allogeneic HSCT, SOS is the third most common cause of transplant related death, with reported mortality rates of up to 50%^{1,3-6}. However, the risk of sinusoidal obstruction syndrome in the pediatric population is not limited to a well-defined group of high-risk patients who have undergone transplantation. The syndrome frequently occurs outside this group. For example, patients treated for solid tumors (eg, Wilms tumor⁷, neuroblastomas, and rhabdomyosarcomas⁸) are at risk for developing SOS. It has also been described in a patient with Burkitt lymphoma⁹.

In this syndrome, sinusoidal endothelial cells and hepatocytes in the zone 3 of the hepatic acinus are damaged by components and the toxic metabolites generated during the conditioning regimen, in addition to the cytokines secreted by the injured tissues, and endogenous microbial products¹⁰. This condition usually develops as early as day 15 post HSCT, although it can occur +50 days, especially in children^{1,11}. SOS diagnosis is based on clinical criteria including weight gain, fluid retention with ascites, tender hepatomegaly and jaundice¹². SOS severity varies widely from mild forms, which are resolved within a few days/weeks, to a severe syndrome, defined by the presence of multi-organ failure, and a high mortality rate (>80%). For this reason, despite the low incidences of this complication, a better understanding of SOS risk factors is indis-

pensable to improving prevention and treatment of this potentially fatal syndrome. The aim of this article is to summarize the evidence on SOS risk factors with special focus on protein and genetic biomarkers.

Clinical Risk factors

The causes of SOS are still unclear, but a combination of pretransplant risk factors and transplant-related conditions (listed in Table 1) are believed to trigger endothelial lining injury followed by obstruction of the sinusoids, hence why the syndrome was re-named from VOD to SOS. This can quickly extend to a hepatocytic and pan-vasculitic disease, which is followed by multiorgan failure that is associated with substantial mortality.

Table 1. Clinical and Epidemiological risk factors for SOS/VOD in children

Clinical Pretransplant risk factors

High ferritin levels
Transaminase > 2.5 upper limit of normal
Serum bilirubin > 1.5 upper limit normal
Cirrhosis
Hepatic fibrosis
Active viral hepatitis
Hepatic irradiation
Previous use of gemtuzumab ozogamicin
Use of hepatotoxic drugs
Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Adrenoleucodystrophy
Osteopetrosis
Juvenile myelo-monocytic chronic leukemia

Transplant-related

Allo-HSCT > auto-HSCT
High dose auto-HSCT neuroblastoma
Unrelated donor
HLA-mismatch donor
Myeloablative conditioning regimen
Bu-based conditioning regimen
TBI-based conditioning regimen
Non-T-cell depleted graft
Second HSCT

Epidemiological risk factors

Young age (under 1-2 years of age)
Low weight

Abbreviations: Allo (allogeneic), HLA (Histocompatibility Antigen), Bu (Busulfan), TBI (Total body irradiation).

What are biomarkers?

In molecular terms biomarker is the subset of markers that might be discovered using genomics, proteomics technologies or imaging technologies that can be applied for early diagnosis, disease prevention, prognosis of a disease, drug target identification and drug response. For example a protein biomarker for SOS will estimate risk by measuring the levels of that protein based on a certain threshold. A genetic biomarker on the other hand will allow the stratification of a population on the basis of a specific «genotype» associated with this adverse event. The advantage of this method is that it can be performed prior to beginning the conditioning regimen. In both cases but more so for genetic data this information could be incorporated into an algorithm that includes other clinical and epidemiological risk factors. This will allow clinicians to re-think treatment options depending on risk of SOS; conditioning drug combination or prophylaxis dose, type or duration.

Potential protein biomarkers of SOS

The majority of studies have focused on parameters of hemostasis and coagulation since one of the prominent clinical features of SOS is microthrombus formation in the hepatic sinusoid. For example elevation of plasminogen activator inhibitors I (PAI-I) has been shown to be an early marker of SOS. Salat, et al. measured plasma levels of PAI-1 in patients undergoing HSCT, treated with a BU/CY conditioning regimen. PAI-1 levels were nearly five-fold higher in patients with SOS, compared to those without SOS¹³. He later reported that levels of PAI-1 were increasingly greater in SOS patients than those in other forms of liver injury¹³. Pihusch, et al. followed PAI-I antigen levels in 350 stem cell recipients: all patients with a PAI-I antigen over 120 ng/ml developed SOS, resulting in a sensitivity of 100 percent and specificity of 30.6 percent¹⁴. One of the disadvantages of using PAI-1 as a marker is that it cannot predict SOS prior to its' diagnosis, thus it is useful for diagnosis and has prognostic value but cannot predict SOS occurrence. Cutler, et al demonstrated that SOS could be predicted as early as the time of stem cell infusion using markers of endothelial injury¹⁵. In this study all patients underwent myeloablative transplant using cyclophosphamide and TBI. Among patients who received Sirolimus, von Willebrand Factor (vWF), thrombomodulin and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM) were significantly elevated in SOS patients in comparison with patients without SOS on day -1¹⁵.

Potential genetic biomarkers of SOS

As the primary mechanism of injury in SOS is thought to be conditioning-related injury it seems only logical to focus efforts in understanding the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs that are used in the conditioning regimen.

A Busulfan (Bu)/Cyclophosphamide (Cy) combination is a regimen used today before HSCT in pediatric oncology cases, and the proposed mechanism by which Bu and Cy may increase the risk of SOS is Glutathione (GSH) depletion at high dose¹⁶⁻¹⁸, and/or toxicity due to slow metabolism of Bu^{19, 20}. GSH is an important anti-oxidant that prevents damage to cellular components caused by oxidative stress, thus reducing it may cause a risk to liver injury. The depletion of GSH caused by excessive Bu conjugation influences the elimination of Cy and its' toxic metabolites (Phosphamide mustard, 4-hydroxycyclophosphamide and acrolein)²¹. Cy's metabolites if not cleared tend to accumulate in area 3 of the hepatic acinus and because this area is rich in P450 but poor in GSH, it consequently causes damage to hepatocytes and the sinusoidal endothelium²². Three genetic markers have shown to be of interest within this mechanism and potentially used to predict SOS. The first is *GSTA1*B*. This variant lies within the promoter region of the Glutathione-S-Transferase 1A gene (*GSTA1*) that codes for the Glutathione-S-Transferase A1 enzyme (*GSTA1*) experimentally (*in-vitro* studies) shown to have slow metabolizer activity due to this variant^{23, 24}. This enzyme is mainly (80%) responsible for the metabolism of Bu. Ansari, et al demonstrated it to be a risk factor for the development of SOS in patients treated with a Bu/Cy regimen, whereby *GSTA1*B* carriers (slow metabolizers) were significantly more likely to get SOS compared to *GSTA1*A* carriers (fast metabolizers)²⁰. Huezo-Diaz, et al proposed a second marker of SOS risk, known as *CTH* Ser403Ile²⁵. This single nucleotide polymorphism (SNP) encodes an enzyme Cystathionine γ -lyase (*CTH*) that is involved in the synthesis of GSH. More specifically this enzyme is responsible for converting cystathione from homocysteine (HC) derived from methionine into cysteine, which is one of the three amino acids that make up GSH. The *CTH* *G>T* variant is located in exon 12 and causes a serine to isoleucine change but the functional role of this change is unknown, although several studies found an increase of homocysteine in TT carriers compared to non-TT carriers^{26, 27}, which could link this variant to GSH depletion. The findings suggested segregating the risk groups by TT carriers and non-risk groups to GT and GG carriers. Interestingly when both *GSTA1* and *CTH* variants were analysed together in the same population there was an indication that combined they may predict SOS severity rather than just whether the patient is at risk of SOS or not²⁵. Interestingly, in a study by Gerecitano, et al it was suggested that HC could predict SOS occurrence with modest sensitivity²⁸. They hypothesized that levels of HC may be associated with SOS as epidemiologic studies had shown elevated HC levels to be an independent risk factor for thrombosis and vascular disease²⁹, thus they believed that high levels of HC may result in a hypercoagulable state predisposing to SOS. The high levels of

homocysteine could also indicate a lack of function of CTH, providing more evidence for this gene in its involvement with SOS risk. Seifert, et al recently reported data on the clinical relevance of heparanase gene polymorphisms as an independent risk factor for SOS in children undergoing allogeneic HSCT. Their findings show that patients with the polymorphism AA of HPSE SNP rs4693608 and TT of HPSE SNP rs4364254, separated or combined are associated with a significantly higher incidence of SOS³⁰. Heparanase is implicated in inflammation, mainly through degradation of extracellular matrix (ECM). Cleavage of this substrate by active heparanase leads to loss of integrity of the basement membrane and ECM, allowing inflammatory cells to reach their target tissue³¹. Thus higher levels of heparanase would be expected to increase risk of SOS and indeed their findings seem to follow this hypothesis. In a previous study, individuals with allele combinations A and T had a significant higher HPSE gene expression, while carriers of G and C had lower gene expression³². Rocha, et al. (2009) found an association of P450 cytochrome CYP2B6*6 (G516T) polymorphism to be predictive of SOS higher incidence. They found that the incidence of SOS was higher when a donor to a recipient GG genotype CYP2B6*6 (wild type) was present, possibly due to the higher formation of Cy toxic metabolites, as CYP2B6 is a major enzyme in the bioactivation of Cy³³ and its genetic polymorphisms could explain the high degree of inter-patient variation in the pharmacokinetic parameters of Cy and its active 4-OH-Cy. In fact, a strong functional impact of CYP2B6*6 (G516T) has been identified on Cy 4-hydroxylation. Carriers of the mutant allele have a decreased CYP2B6 protein level, but with an enhanced catalytic ability, which could lead to the higher formation of toxic metabolites such as phosphoramide mustard and acrolein, both associated with SOS³⁴.

Discussion

Predicting the development of SOS remains a challenge but research has provided some potential biomarkers to pursue. Both protein and genetic biomarkers show promising results but many of them have been found from retrospective studies apart from PAI-1, however as already mentioned this marker does not predict SOS prior to HSCT and furthermore is linked to hyperbilirubinemia which is not always seen in children¹¹. It has been observed that 32% of children with severe SOS or late onset do not show hyperbilirubinemia. This study was also performed in an adult cohort thus it is unclear whether the same association would be found in children. The use of the endothelial injury markers would be of interest but it appears to be specific to patients that are treated with Sirolimus and furthermore in combination with Tacrolimus, suggesting that this marker could only predict the

risk of SOS with this specific type of treatment. Nevertheless it has high specificity and sensitivity. Again the same seems to apply to both *GSTA1*B* and *CTH Ser403Ile* markers, where they probably would only have the ability to predict SOS risk when patients are treated with a Bu/Cy regimen, as the hypothesis is linked to glutathione depletion from high Bu doses and lack of GSH synthesis due to functional problems with CTH. However, the fact that higher homocysteine levels have been observed in SOS patients strengthens the use of *CTH Ser403Ile* as a biomarker for SOS risk and makes it more universal, as other mechanisms apart from GSH may predispose patients to SOS. Another marker, which may be universal, despite the conditioning regimen used is *HPSE rs4693608 AA* and *SNP rs4364254 TT* combined, especially as it has been reported that defibrotide treatment, a prophylaxis for SOS, suppresses the expression of HPSE transcripts in several tumor types. Defibrotide is an effective prophylaxis as well as therapy for patients with SOS but has also been shown to have protective effects on acute Graft versus Host Disease (aGVHD) suggesting that it aids in alleviating the effects caused by chemotherapy tissue injury in general rather than specifically to SOS itself or rather that aGVHD may mimic SOS in some cases, making it more a diagnosis issue. In addition, an association between risk of aGVHD and carriers of genotypes with higher levels of HPSE in comparison with stem cell donor has been found³⁵.

Conclusion

Several promising biomarkers have been discovered but none, which could be applied to every type of treatment for predicting SOS risk, probably because many of the markers found are indicators of subsequent effects of SOS rather than the causal effect of SOS. For the moment the current genetic biomarkers described would only be able to help in personalizing Bu/Cy treatment, whereby this conditioning regimen would be modified if patients carried the *GSTA1*, *CTH* and *HPSE* risk variants and contained clinical and epidemiological risks factors. Knowing which risk factor are most informative will only be established if all currently known factors are validated in a large pediatric prospective study together. Preventative conditioning regimens would be to administer Cy before Bu or its replacement by Fludarabine could also be considered or providing these patients with a better SOS prophylaxis, for example defibrotide as an alternative. Endothelial tissue injury markers could subsequently be used to confirm diagnosis and follow up for further guidance post HSCT. In order for this to function well in clinics a well-designed algorithm would need to be developed from these genetic determinants, clinical and epidemiological risks taking into consideration the cost-effective aspect of the tests developed.

References

- Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9823): 1301-9.
- Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005; 90(10): 1396-404.
- Chalandon Y, Roosnek E, Mermilliod B, Newton A, Ozsahin H, Wacker P et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2004; 10(5): 347-54.
- Maradei SC, Maiolino A, de Azevedo AM, Colares M, Bouzas LF, Nucci M. Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009; 114(6): 1270-5.
- Pihusch R, Salat C, Schmidt E, Gohring P, Pihusch M, Hiller E et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation* 2002; 74(9): 1303-9.
- Qureshi A, Marshall L, Lancaster D. Defibrotide in the prevention and treatment of veno-occlusive disease in autologous and allogeneic stem cell transplantation in children. *Pediatric blood & cancer* 2008; 50(4): 831-2.
- Cesaro S, Spiller M, Sartori MT, Alaggio R, Peruzzo M, Saggiorato G et al. Veno-occlusive disease in pediatric patients affected by Wilms tumor. *Pediatric blood & cancer* 2011; 57(2): 258-61.
- Cecen E, Uysal KM, Ozguven A, Gunes D, Irken G, Olgun N. Veno-occlusive disease in a child with rhabdomyosarcoma after conventional chemotherapy: report of a case and review of the literature. *Pediatric hematology and oncology* 2007; 24(8): 615-21.
- Miyata D, Fukushima T, Matsunaga M, Saito N, Kato Y, Takahashi-Igari M et al. Fatal pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2011; 53(3): 403-5.
- Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation* 2011; 46(12): 1495-502.
- Mohy M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alskar AS, Aljurf M et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone marrow transplantation* 2015; 50(6): 781-9.
- Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood* 1995; 85(11): 3005-20.
- Salat C, Holler E, Kolb HJ, Reinhardt B, Pihusch R, Wilmanns W et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. *Blood* 1997; 89(6): 2184-8.
- Pihusch M, Wegner H, Goehring P, Salat C, Pihusch V, Hiller E et al. Diagnosis of hepatic veno-occlusive disease by plasminogen activator inhibitor-1 plasma antigen levels: a prospective analysis in 350 allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Transplantation* 2005; 80(10): 1376-82.
- Cutler C, Kim HT, Ayanian S, Bradwin G, Revta C, Aldridge J et al. Prediction of veno-occlusive disease using biomarkers of endothelial injury. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16(8): 1180-5.
- Meresse V, Hartmann O, Vassal G, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone marrow transplantation* 1992; 10(2): 135-41.
- DeLeve LD, Wang X. Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes. *Pharmacology* 2000; 60(3): 143-54.
- Bouligand J, Deroussent A, Simonnard N, Opolon P, Morizet J, Connault E et al. Induction of glutathione synthesis explains pharmacodynamics of high-dose busulfan in mice and highlights putative mechanisms of drug interaction. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2007; 35(2): 306-14.
- Ansari M, Lauzon-Joset JE, Vachon MF, Duval M, Theoret Y, Champagne MA et al. Influence of GST gene polymorphisms on busulfan pharmacokinetics in children. *Bone marrow transplantation* 2010; 45(2): 261-7.
- Ansari MR, Y Théoret, CRS Uppugunduri, S Mettiani, M-F Vachon, C Desjean, J Rousseau, M Labuda, C Przybyla, M Duval, M Champagne, C Peters, H Bittencourt and M Krajinovic. Glutathione S-Transferase gene variations influence BU pharmacokinetics and outcome of hematopoietic SCT in pediatric patients. *Bone marrow transplantation* 2013; 1-8.
- Hassan M, Ljungman P, Ringden O, Hassan Z, Oberg G, Nilsson C et al. The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone marrow transplantation* 2000; 25(9): 915-24.
- DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Seminars in liver disease* 2002; 22(1): 27-42.
- Coles BF, Morel F, Rauch C, Huber WW, Yang M, Teitel CH et al. Effect of polymorphism in the human glutathione S-transferase A1 promoter on hepatic GSTA1 and GSTA2 expression. *Pharmacogenetics* 2001; 11(8): 663-9.
- Morel F, Rauch C, Coles B, Le Ferrec E, Guillouzo A. The human glutathione transferase alpha locus: genomic organization of the gene cluster and functional characterization of the genetic polymorphism in the hGSTA1 promoter. *Pharmacogenetics* 2002; 12(4): 277-86.
- Huezo-Diaz P, Uppugunduri CR, Muthukumaran J, Rezgui MA, Peters C, Bader P et al. Association of CTH variant with Sinusoidal Obstruction Syndrome in Children Receiving Intravenous Busulfan and Cyclophosphamide before Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The pharmacogenomics journal* 2016; Accepted.
- Wang J, Huff AM, Spence JD, Hegele RA. Single nucleotide polymorphisms in CTH associated with variation in plasma homocysteine concentration. *Clinical genetics* 2004; 65(6): 483-6.
- Kraus JP, Hasek J, Kozich V, Collard R, Venezia S, Janosikova B et al. Cystathionine gamma-lyase: Clinical, metabolic, genetic, and structural studies. *Molecular genetics and metabolism* 2009; 97(4): 250-9.
- Gerecitano J, Mathias C, Mick R, Duffy KM, Luger S, Stadtmauer EA et al. Homocysteine and prothrombin fragment 1+2 levels in patients with veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Journal of hematology & stem cell research* 2003; 12(2): 215-23.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *The New England journal of medicine* 1998; 338(15): 1042-50.
- Seifert C, Wittig S, Arndt C, Gruhn B. Heparanase polymorphisms: influence on incidence of hepatic sinusoidal obstruction syndrome in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2015; 141(5): 877-85.
- Nasser NJ. Heparanase involvement in physiology and disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2008; 65(11): 1706-15.
- Ostrovsky O, Korostishevsky M, Shafat I, Mayorov M, Ilan N, Vlodavsky I et al. Inverse correlation between HPSE gene single nucleotide polymorphisms and heparanase expression: possibility of multiple levels of heparanase regulation. *Journal of leukocyte biology* 2009; 86(2): 445-55.
- Huang Z, Roy P, Waxman DJ. Role of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2B6 in catalyzing N-dechloroethylation of cyclophosphamide and ifosfamide. *Biochemical pharmacology* 2000; 59(8): 961-72.
- McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101(5): 2043-8.
- Ostrovsky O, Shimoni A, Rand A, Vlodavsky I, Nagler A. Genetic variations in the heparanase gene (HPSE) associate with increased risk of GVHD following allogeneic stem cell transplantation: effect of discrepancy between recipients and donors. *Blood* 2010; 115(11): 2319-28.

Correspondence:

PhD Patricia Huezo-Diaz Curtis
 Cansearch Research Laboratory
 Department of Pediatrics Oncology-Hematology
 Faculty of Medicine
 University of Geneva
 patricia.curtis@unige.ch

Effects of age and stage on prostate cancer survival in Switzerland

Sabine Rohrmann^{1,2}, Christine Bouchardy³, Mohsen Mousavi⁴, Matthias Lorez⁵, Volker Arndt⁵, and the NICER Working Group[§]

¹Cancer Registry Zurich and Zug, Zurich

²Division of Chronic Disease Epidemiology, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute; University of Zurich

³Geneva Cancer Registry, Institute for Social and Preventive Medicine; University of Geneva

⁴Basel Cancer Registry, Department of Health; Basel-Stadt

⁵National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), c/o University of Zurich

Keywords: Swiss cancer registration, prostate cancer, survival, stage groups

Introduction

Prostate cancer is the most common incident cancer in men in Switzerland with an incidence rate of 112.5/100,000 person-years (py) in 2012/2013 (EU-standard population). Although still high, a stabilisation and more recently even a decrease in incidence rates since about 2005 can be seen in Switzerland (Swiss Cancer Report 2015) as well as in other industrialized countries (Wong et al. 2016). With regards to mortality, rates are decreasing in Switzerland by about 2.2% per year between 2004 and 2014. In numerous European countries and in North America, mortality also decreases since about the early 2000's (Wong et al. 2016; Bouchardy et al. 2008). We have previously shown that 5-year relative survival has increased from 81.4% in 1995-1999 to 88.9% in 2005-2009 (Dehler et al. 2013). This change is due to several factors such improvements in treatment, but another reason for this improvement in survival is an earlier diagnosis, i.e., at an earlier stage, due to more intense use of early detection methods such as measuring prostate-specific antigen (PSA) concentration. An analysis of the Swiss Health Surveys, representative cross-sectional studies on health topics conducted every 5 years, showed that ever use of prostate cancer screening (opportunistic digital rectal examination and/or PSA-testing) increased from 55.3% to 70.0% between 1992 and 2012 (Gues-sous et al. 2016). This improving survival was mostly observed in younger patients and to a lesser extent in men aged 70 years and more (Gondos et al. 2008). In Switzerland, even a pejoration of survival among elderly was observed (Gondos et al. 2008) probably linked to lack of PSA screening and to under-treatment. Therefore, this study aims to assess the effect of age and stage in prostate cancer survival in Switzerland.

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 (Heusser et al. 2011). Data from six Swiss population-based cancer registries (CR) were pooled to represent the Swiss population: Basel-Stadt and Basel-Landschaft (BS/BL), Fribourg (FR), Geneva (GE), Ticino (TI), Valais (VS), and Zurich (ZH). Other Swiss population-based CRs were not included because they did not provide survival information (VD), or tumour extent before 2009 (GR/GL, SG/AR/AI, NE/JU), or if cancer registration started after 2008 (LU/UR/OW/NW, ZG, TG, AG, BE).

Selected cases were all incident invasive primary prostate cancers diagnosed between 2000 and 2013 (N=31'160). The CRs BS/BL (2000-2011) and FR (2006-2013) covered this time period only partially. Age at diagnosis was restricted to 35-100 (excluding N=11 or 0.03% of cases). Patients with multiple primary tumours were included (N=6'531 or 21%). The vital status was actively and/or passively followed-up until the end of the year 2013. We excluded all cases diagnosed at death or with a death certificate as the only source of information (N=426 or 1.4%). Excluded were cases without active follow-up (N=338 or 1.1%). Recent active follow-up was lacking for 7'032 or 23% of cases (i.e. last date of follow-up < 2013 with vital status alive). We did not assume survival up to 2013 in the absence of reported death, because in some CRs there was incomplete linkage of the official vital statistics to registered cases as well as incomplete active vital-status follow-up for some incidence years. Completeness of case ascertainment for prostate cancer was estimated with the Flow method and resulted in 82% to 93% at three years after diagnosis, depending on CR (Lorez et al. 2017).

The stage of prostate cancer was derived from UICC Tumour, Node, Metastasis categories, based on pathological, and when absent, on clinical information (Sabin et al. 2009). When no information was available on distant metastasis, we assumed that none existed, i.e. M0 (Wittekind et al. 2012). Stage groups were formed according to the SEER classification as local (T1/2 N0 M0), regional (T3/4 N0 M0 or any T N+ M0), distant (any T any N M1), and unknown (Young et al. 2001). In addition, the UICC stage grouping was used: Stage I (T1/T2a N0 M0), II (T2b/T2c N0 M0), III (T3 N0 M0), IV (T4 N0 M0 or any T N1 M0 or any T any N M1), and unknown (Sabin et al. 2009).

Incidence rates are expressed as events per 100,000 person years (py) of mid-year risk population. Rates were age-adjusted with the direct method using the European standard population (Doll and Cook 1976).

For survival analysis, the period approach was used, based on 26'240 patients who had a follow-up event between 2008 and 2013 (Brenner and Gefeller 1996). The relative survival (RS) was derived for consecutive time intervals of increasing length after diagnosis during which the mortality hazard ratios were assumed to remain constant (Dickman and Coviello 2015). 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 canton

(Ederer et al. 1961). Expected cancer survival was estimated using the Ederer II method applied to all-cause mortality tables specific for canton (Ederer et al. 1959). All-cause death probabilities, transformed from age-, sex-, canton-, and calendar year-specific death rates, were interpolated and smoothed using the Elandt-Johnson formula (Elandt-Johnson and Johnson 1981). RS ratios were estimated using the «strs» command (version 1.4.2) written for the Stata Statistical Software (Dickman and Coviello 2015). RS estimates were age-standardised using the International Cancer Survival Standards (ICSS) weights for prostate cancer (Corazziari et al. 2004). Confidence intervals at 95% (95% CI) were estimated by applying the delta method to a transformation of the cumulative hazard. For age-standardised RS, 95% CI were estimated as described (Corazziari et al. 2004).

Results

Our study included 31,148 prostate cancer cases from six Swiss cancer registries. Zurich as the largest registry contributed almost half of the cases (Table 1). DCO rates in all registries are well below 5% and the proportion of

Tab. 1. Comparison of cancer registries: distribution of prostate cancer cases diagnosed 2000-2013 by age at diagnosis and tumour stage group

	Registries combined	Cancer registry					
		FR*	TI	VS	GE	ZH	BA**
Number of cases	31148	1690	3022	3418	4204	14256	4558
DCO (%)	1.4	0.4	1.4	0.8	0.8	2.0	1.7 [#]
MV (%)	94.1	98.3	91.1	92.3	94.0	93.3	98.4
Age, years (%)							
35-49	1.0	1.1	0.7	1.0	1.6	1.0	0.9
50-59	12.8	14.0	11.0	12.7	15.0	12.8	11.6
60-69	38.1	39.6	35.9	39.3	37.8	38.2	38.5
70-79	32.2	33.0	35.6	31.2	29.4	31.5	34.8
80-99	15.9	12.3	16.8	15.9	16.1	16.5	14.2
Age, years (median)	69.5	69.1	70.5	69.4	69.0	69.5	69.7
Tumour stage, SEER (%)							
Local	61.2	61.3	50.5	66.0	55.4	63.9	61.3
Regional	17.4	20.4	21.2	20.7	24.1	14.0	16.1
Distant	6.5	4.7	11.3	7.8	9.9	5.1	4.1
Unknown	14.9	13.7	17.0	5.5	10.6	17.0	18.5
Tumour stage, UICC (%)							
I	38.4	35.1	24.8	37.5	27.7	42.6	46.4
II	22.7	26.2	25.6	28.5	27.7	21.3	15.0
III	13.1	16.2	15.8	15.8	19.2	10.2	11.7
IV	10.8	8.9	16.7	12.7	14.7	8.9	8.4
Unknown	14.9	13.7	17.0	5.5	10.6	17.0	18.5

* 2006-2013; ** 2000-2011; # 2002-2007 DCO: Death certificate only

MV: Microscopically verified diagnosis

microscopically confirmed cases exceeds 90%. Mean age at diagnosis was 69.5 years, which was very similar in all registries. About 70% of the cases were diagnosed between 60 and 79 years of age. Most cases (38.4%) were diagnosed at stage I. This proportion ranged between 24.8% in Ticino and 46.4% in Basel. The opposite is true for stage IV cases, i.e. their proportion was highest in Ticino (16.7%) and lowest in Basel (8.4%). Overall, tumour stage was unknown for 14.9% of cases, ranging from 5.5% in Valais to 18.5% in Basel.

Stage distribution differed by age (Table 2) with the highest proportion of cases with localised disease in men younger than 60 years old; regional disease was observed for 10-20% of patients with the lowest percentage in men ≥ 80 years old. Distant disease was diagnosed in only 3-6% of men who were younger than 80 years and in 17% of men ≥ 80 years old. The percentage of unstaged tumours increased with age representing 7%, 18%, and 35% of tumours in men aged < 70, 70-79, and ≥ 80 years, respectively.

Over time, we observed an increase in the age-standardised incidence rates of localised tumours (2000/2001: 63.5/100,000 py to 2012/2013: 77.2/100,000 py), whereas the rates of regional (2000/2001: 24.6/100,000 py; 2012/2013: 21.8/100,000 py) and distant tumours (8.8/100,000 in both incidence periods) remained approximately constant (Tab. 3). We also observed a strong decrease in the percentage of unstaged cancer (28.9/100,000 py to 4.6/100,000 py). Overall, incidence of prostate cancer (all stages combined) reached its peak in 2002/2003 (137.2/100,000 py) and then steadily declined during the subsequent decade (112.5/100,000 py in 2012/2013).

At 1 and 5 years, survival was similar for localised and regional disease in all age groups except elderly. In men aged ≥ 80 years, regional disease had statistically significantly worse survival than localised disease.

At 10 years, the relative survival decreased with advancing stage: 11.0% for distant, 75.4% for regional and 87.1% for localised disease (Fig. 1; Table 4). This obser-

vation is true for any age group (Fig. 2; Table 4). Similar patterns are seen when cancers are shown by UICC stages I-IV (Fig. 3 and 4).

We observed a strong effect of age on relative prostate cancer survival. For example, the prognosis of localised disease at 10 year was around 90% for men younger than 80 years and only about 50% for men aged ≥ 80 years. This was also true for regional disease. Also, the decrease of survival over time was more pronounced among elderly.

Discussion

Our analyses support the observation of other studies that men with prostate cancer diagnosed at an early stage have high survival rates. Only men diagnosed with distant disease have markedly decreased relative survival.

Only few studies so far examined survival of prostate cancer patients by stage. In a comparative study using US Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data and data of the German Cancer Registries (GEKID), 5-year relative survival of men with localised disease was 102.3% in Germany and 103.5% in the US; respective numbers for regional disease were 96.5% and 97.5% and for distant disease 27.5% and 30.1% (Winter et al. 2016). In our set of patients, 5-year relative survival for localised (96.1%) and regional disease (88.9%) was lower than in the German and US datasets, but numbers for distant disease were similar (30.4% in our analysis). The reason is partly methodological because Swiss survival statistics is based on active follow-up information without applying the often used assumption of continued survival up to the latest analysis date in the absence of reported death (see Methods). The proportion of such cases, where active follow-up information has not been updated to the latest analysis date, was higher in localised (28%) or regional (20%), as compared with distant disease (3%).

Using data of the cancer registry in the Rostock area (Germany), Leuchter et al. (2015) observed 5-year relative survival rates for UICC stages I-III of about 100%, which is slightly higher than in our analysis with 5-year

Age, years (%)	Tumour stage				Total (N)
	Local	Regional	Distant	Unknown	
35-49	72.0	17.1	5.3	5.6	321
50-59	71.5	18.6	3.3	6.6	3988
60-69	68.9	20.5	3.2	7.4	11882
70-79	59.4	16.5	6.6	17.5	10020
80-99	37.0	11.1	16.7	35.3	4937

Tab. 2. Distribution of prostate cancer cases by age at diagnosis and tumour stage group (SEER)

Tumour stage	Diagnosis interval						
	2000-2001	2002-2003	2004-2005	2006-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013
Local	63.5	69.3	82.1	85.6	87.4	89.7	77.2
Regional	24.6	21.1	21.8	23.0	23.9	23.8	21.8
Distant	8.8	8.1	8.9	7.9	7.3	8.5	8.8
Unknown	28.9	38.7	21.4	14.5	12.7	6.0	4.6
All stages	125.7	137.2	134.1	131.0	131.3	127.9	112.5

Age-adjusted incidence rates
(cases per 100'000 person-years; EU-standard population)

Tab. 3. Prostate cancer incidence trends by tumour stage group (SEER)

relative survival rates of about 95%. For stage IV tumours, Leuchter et al. observed 5-year relative survival rates of less than 60%. In our own dataset, age-adjusted 5-year relative survival for stage IV tumours is very similar (54.1%); rates for stage I, II, and III tumours are slightly lower than those observed in the Rostock area (95.2%, 95.8%, and 92.9%, respectively). 5-year relative survival in an analysis of Cancer Research UK using data of the Former Anglia Cancer Network, 2002-2006, were 112% for stage I, 99.4% for stage II, 93.3% for stage III, and 30.4% for stage IV cases (Cancer Research UK 2016).

These results show that relative survival of prostate cancer patients is high when diagnosed at an early stage. Some countries even observed relative survival above 100%, which means that survival is better compared with the general population. This is likely an effect of selection bias such that men who use PSA screening, but also other types of early cancer detection, are generally healthier and are more health conscious than the general population (Mathers et al 2011; Zeliadt et al. 2007). An analysis of the Geneva Cancer Registry showed that cancers of men of lower socioeconomic status were less often detected

Tab. 4. Relative survival of prostate cancer patients, by age at diagnosis and tumour stage group (SEER)

Age, years	Survival period, years	All patients			Tumour stage											
					Local			Regional			Distant			Missing		
		Rel	Lo	Hi	Rel	Lo	Hi	Rel	Lo	Hi	Rel	Lo	Hi	Rel	Lo	Hi
50-59	1	99.6	99.0	100.0	100.2	99.7	100.4	99.5	97.6	100.2	88.6	77.1	94.6	98.5	87.2	100.2
	5	94.7	93.3	96.0	97.8	96.4	99.0	94.8	90.9	97.5	29.2	17.8	41.7	93.8	83.6	98.8
	10	87.2	84.5	89.7	94.7	91.8	97.1	75.9	68.6	82.2	11.7	4.0	24.1	84.2	71.7	92.8
60-69	1	99.7	99.4	100.0	100.2	99.8	100.5	99.9	99.1	100.4	90.2	84.1	94.2	97.5	94.2	99.3
	5	96.4	95.5	97.3	99.6	98.7	100.5	97.1	95.0	98.8	29.7	22.3	37.6	88.5	83.1	92.8
	10	89.7	87.8	91.5	94.6	92.4	96.7	88.8	84.7	92.6	14.9	8.7	22.8	77.2	70.0	83.7
70-79	1	98.6	98.0	99.2	100.2	99.6	100.8	100.6	99.3	101.4	81.7	76.3	86.1	96.2	93.2	98.3
	5	89.6	88.0	91.1	97.8	96.0	99.5	90.2	86.1	93.8	33.6	27.2	40.2	76.6	71.6	81.3
	10	76.1	73.2	79.0	90.5	86.5	94.4	76.6	69.8	83.2	10.3	5.7	16.7	54.5	48.5	60.6
80-99	1	88.1	86.0	90.0	99.8	97.5	101.8	91.2	85.0	96.0	65.1	59.4	70.3	84.1	79.5	88.2
	5	62.0	58.2	65.8	85.3	78.8	91.6	66.0	54.5	77.4	21.1	15.4	27.7	54.8	48.2	61.5
	10	35.6	29.4	42.6	51.2	38.7	65.5	41.6	24.7	63.6	2.7	0.4	10.5	33.0	23.9	44.0
Age-adjusted	1	97.5	97.1	97.9	100.2	99.4	100.5	98.6	97.2	99.3	82.7	79.0	85.9	95.7	94.3	96.8
	5	88.3	87.4	89.2	96.1	94.6	97.2	88.9	86.3	91.1	30.4	25.9	35.1	81.5	78.5	84.2
	10	76.2	74.5	77.8	87.1	83.7	89.8	75.4	70.7	79.5	11.0	7.1	15.9	65.2	60.4	69.6

Rel: cumulative relative survival (%). Lo, Hi: 95% confidence-limits of Rel

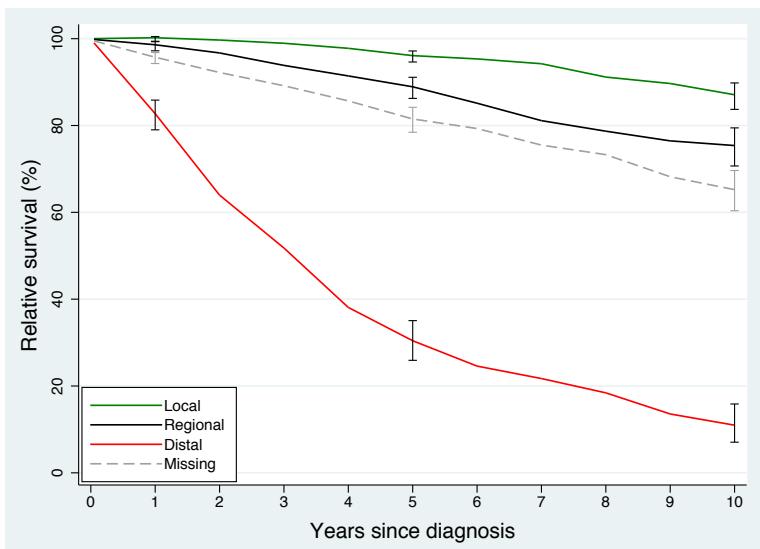


Fig. 1. Age-adjusted relative survival of prostate cancer patients by SEER tumour stage group

distant metastases. Swiss survival rates of patients with distant metastases or stage IV tumours are largely comparable with results from other registries. The only exception appears to be England, where lower 5-year relative survival for men with stage IV tumour is considerably lower compared with Switzerland or Germany. Although results are adjusted for age, it might be that the spectrum of co-morbidities differs between patients of different countries, but more importantly, treatment might differ between countries, leading to differences in survival (Holmberg et al. 2012).

An effect of age on relative survival was hardly visible until the age of 80. Only in men 80+ years old, relative survival decreased over follow-up period even for men with localised disease. One might speculate that these men, even if they «only» have localised tumours might have other or more co-morbidities and do not tolerate side effects of treatment as well as younger patients. Older men might more likely to be treated with androgen-deprivation therapy (ADT) even if without metastatic disease, and a recent publication from the UK has shown that men who experienced two or more cardiovascular events before ADT therapy had a particularly high risk of a new CVD event due to that therapy (O'Farrell et al. 2015).

An interesting observation with respect to age is the rather strong decrease in relative survival in men younger than 60 years of age with regional disease, which was

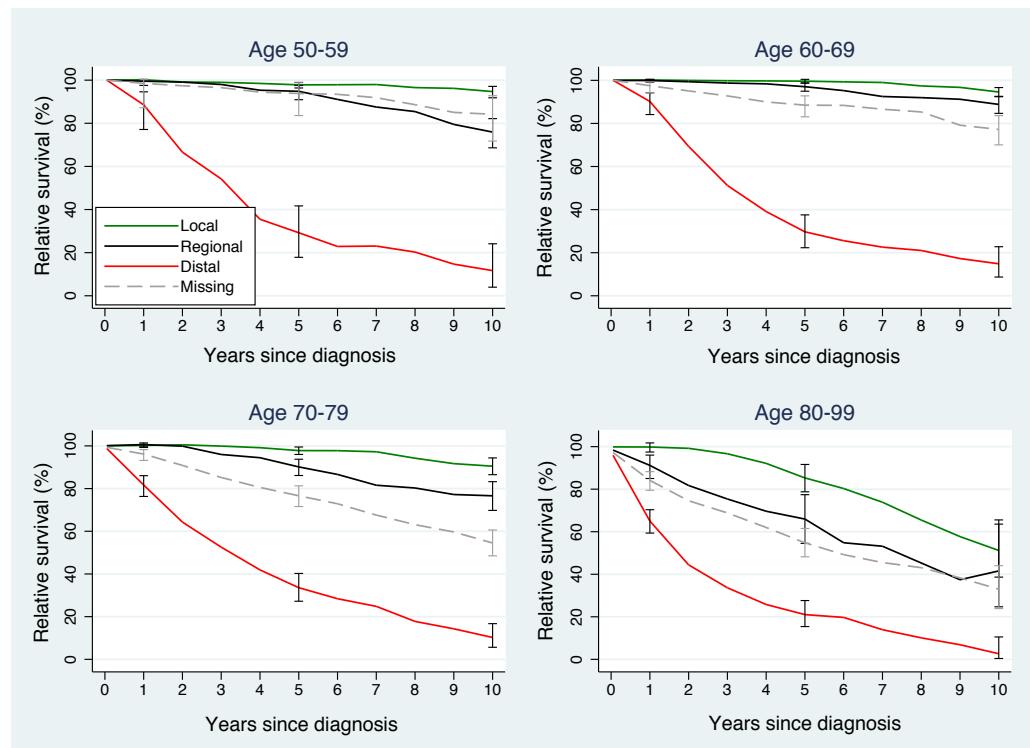


Fig. 2. Relative survival of prostate cancer patients by age at diagnosis and SEER tumour stage group

by screening compared to men of higher socioeconomic status (Rapiti et al. 2009). In addition to the fact that health conscious men participate in screening measures more frequently, they might also be willing to change their lifestyle after a prostate cancer diagnosis, which in turn affects survival (Pleisch et al. 2016). On the other hand, relative survival is low when patients are diagnosed with advanced disease, in particular among patients with

not seen in men 60-69 years old. One explanation might be that rather young men decide not have radical prostatectomy because of potential side effects such as incontinence and impotence. However, an analysis of the Zurich Cancer Registry has shown that younger men are more likely to have radical prostatectomy compared with older age groups (Matthes et al. 2017). Secondly, men with prostate cancer diagnosed at younger age might have more aggressive disease than cases diagnosed at an older age. A German analysis showed that relative survival for men with localised/regional disease was worse if the tumour was poorly

Fig. 3. Age-adjusted relative survival of prostate cancer patients by UICC tumour stage group

differentiated or undifferentiated (Brenner & Arndt 2005; Kinnear et al. 2016). Patients with unstaged tumours have relative survival rates that appear to represent the mean of all staging groups.

Two issues need to be taken into account when interpreting these results. Firstly, both SEER and TNM classification used to evaluate the prognosis of prostate cancer may not be optimal for assessing or classifying the prognosis for early stage prostate cancer (Rajab et al 2011). Secondly, survival is poor among elderly due to less screening activity, but also due to under-treatment or sub optimal treatment such that they are less often treated with radical prostatectomy or radiotherapy despite life expectancy of more than 10 years (Lunardi et al. 2016; Bratt et al. 2105).

In summary, our data show that men whose tumour is diagnosed at an early stage do not have worse survival than the general population with the exception of men who were 80 years or older at diagnosis. However, survival of men diagnosed with distant metastases quickly decreased independent of age. This highlights the needs for early diagnosis. The drawback, however, is the problem of lead time bias and overtreatment. Hence, future studies should take into account, for example, the mode of cancer detection but also treatment for a clearer picture of prostate cancer survival. In addition, despite good long-term survival, prostate cancer patients face many other problems such as incontinence and impotence due to surgical procedures, osteoporosis and cardiovascular diseases due to hormone treatment and others, which also need to be addressed in the future (Khan et al. 2011).

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

§Members of the NICER Working Group: M. Adam, I. Curjuric (CR-AG); A. Bordoni (CR-TI); M. Bochud (CR-NE/JU, VD); B. Camey (CR-FR); J. Diebold (CR-LU/UR/OW/NW); H. Frick (CR-SG/AR/AI, CR-GR/GL); I. Konzelmann (CR-VS); A. Perren (CR-BE); A. Schmidt (CR-TG).

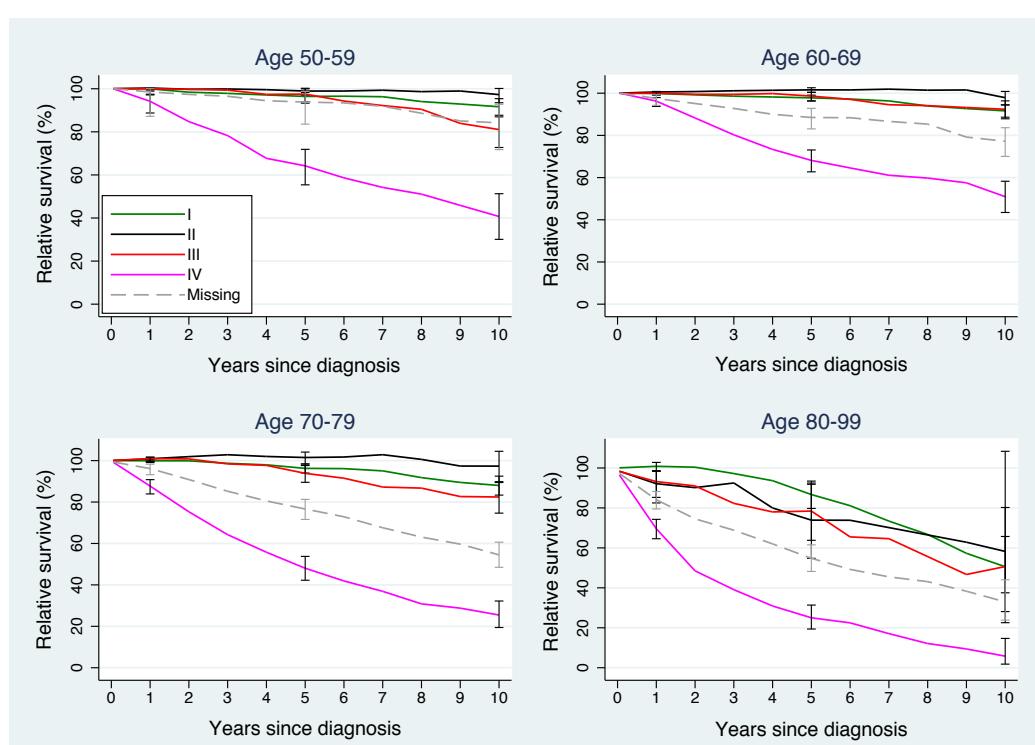
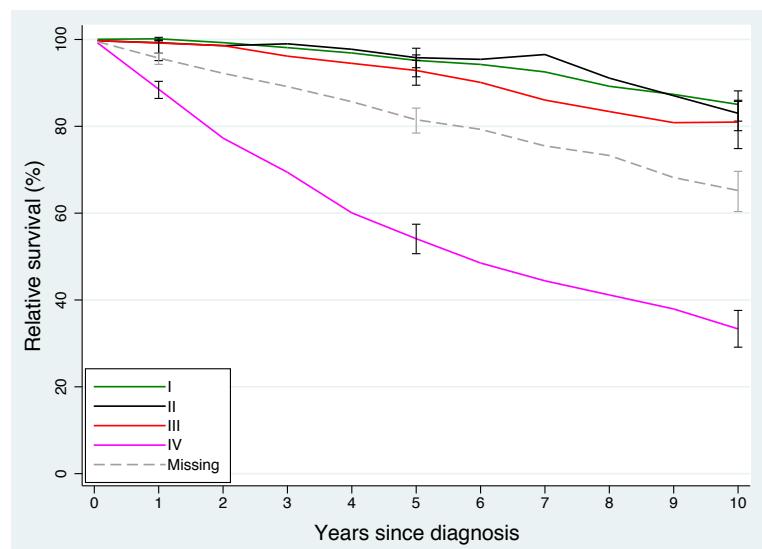


Fig. 4. Relative survival of prostate cancer patients by age at diagnosis and UICC tumour stage group

References will be available in the online version

Correspondence:

Matthias Lorez, NICER

National Institute for Epidemiology and Registration
matthias.lorez@nicer.org

References

1. Bouchardy C, Fioretta G, Rapiti E, Verkooijen HM, Rapin CH, Schmidlin F (2008). Recent trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. *Int J Cancer*. 15, 123(2):421-9.
2. Bratt O, Folkvaljon Y, Hjälm Eriksson M, Akre O, Carlsson S, Drevin L, Franck Lissbrant I, Makarov D, Loeb S, Stattin P (2015). Under-treatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 68(1):53-8.
3. Brenner H, and Arndt V (2005). Long-Term Survival Rates of Patients With Prostate Cancer in the Prostate-Specific Antigen Screening Era: Population-Based Estimates for the Year 2000 by Period Analysis. *J Clin Oncol* 23:441-447.
4. Brenner H, and Gefeller O (1996). An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer* 78, 2004-10.
5. Cancer Research UK (2016). The National Cancer Registration Service, Eastern Office. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer>, (accessed 5.9.2016).
6. Corazzari I, Quinn M, Capocaccia R (2004). Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer* 40, 2307-16.
7. Dehler S, Rohrmann S, Lorez M, Clough-Gorr K, and the NICER Working Group (2013). Trends in Prostate Cancer Survival in Switzerland. *Schweizer Krebsbulletin* 1: 54-58.
8. Dickman PW, Covello E. (2015). Estimating and modeling relative survival. *The Stata Journal* 15, 186-215.
9. Doll R, Cook P (1967). Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer* 2: 269-79.
10. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology (1961). *Natl Cancer Inst Monogr* 6, 101-21.
11. Ederer F, Heise H, Bethesda M. Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. Methodological note No.10. End Results Evaluation Section. National Cancer Institute, 1959.
12. Elandt-Johnson RC, Johnson NL. John Wiley & Sons I. Survival Models and Data Analysis. New York: 1980. 1-480.
13. Gondos A, Bray F, Brewster DH, Coebergh JWW, Hakulinen T, Janssen-Heijnen MLG, Kurtinaitis J, Brenner H, and the EU-NICE Survival Working Group (2008). Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: a model-based period analysis from 12 cancer registries. *Eur J Cancer* 44(10): 1463-75.
14. Guessous I, Cullati S, Fedewa SA, Burton-Jeangros C, Courvoisier DS, Manor O, Bouchardy C (2016). Prostate cancer screening in Switzerland: 20-year trends and socioeconomic disparities. *Prev Med* 82:83-91.
15. Heusser R, Lorez M, Bosshard D, Noseda G (2011). Aufbau eines wirksamen nationalen Krebsmonitorings in der Schweiz: eine Aufgabe von NICER und den kantonalen Krebsregistern. *Schweizer Krebsbulletin* 3, 273-241.
16. Holmberg L, Robinson D, Sandin F, Bray F, Linklater KM, Klint A, Lambert PC, Adolfsson J, Hamdy FC, Catto J, Møller H (2012). A comparison of prostate cancer survival in England, Norway and Sweden: a population-based study. *Cancer Epidemiol*. 36(1):7-12.
17. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW (2011). Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer*. 105 Suppl 1:S29-37.
18. Kinnear NJ, Kichenadasse G, Plagakis S, O'Callaghan ME, Kopfsatzis T, Walsh S, Foreman D (2016). Prostate cancer in men aged less than 50 years at diagnosis. *World J Urol*. Apr 12.
19. Leuchter M, Kalata P, Hildebrandt G, Zettl H, Hakenberg OW (2015). Der Parameter „Relatives Überleben“. Analyse regionaler Krebsregisterdaten beim Prostatakarzinom. *Urologe* 55:156–166.
20. Lorez M, Bochud M, Bordoni A, Bouchardy C, Camey B, Dehler S, Ess S, Frick H, Konzelmann I, Mousavi M, Rohrmann S, Arndt V, and the NICER Working Group (2017). Completeness of case ascertainment in Swiss cancer registration. *Eur J of Cancer Prev* (submitted)
21. Lunardi P, Ploussard G, Grosclaude P, Roumiguié M, Soulié M, Beauval JB, Malavaud B (2016). Current impact of age and comorbidity assessment on prostate cancer treatment choice and over/under-treatment risk. *World J Urol*. [Epub ahead of print]
22. Mathers MJ, Roth S, Klinkhammer-Schalke M, Gerken M, Hofstaedter F, Wilm S, Klotz T (2011). Patients with localised prostate cancer (t1 - t2) show improved overall long-term survival compared to the normal population. *Journal of Cancer*. 2:76-80.
23. Matthes KL, Dehler S, Korol D, Limam M, Rohrmann S (2017). Primary treatment choice over time and relative survival of prostate cancer patients: influence of age, grade and stage. *Urol*. (submitted)
24. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. J (2015). Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Clin Oncol*. 33(11):1243-51.
25. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, Stampfer MJ, Kenfield SA (2016). Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol*. Aug 12.
26. Rajab R, Fisher G, Kattan MW, Foster CS, Møller H, Oliver T, Reuter V, Scardino PT, Cuzick J, and Berney DM, on behalf of the Transatlantic Prostate Group (2011). An improved prognostic model for stage T1a and T1b prostate cancer by assessments of cancer extent. *Mod Pathol*. 24(1): 58-63.
27. Rapiti E, Fioretta G, Schaffar R, Neyroud-Caspar I, Verkooijen HM, Schmidlin F, Miralbell R, Zanetti R, Bouchardy C (2009). Impact of socioeconomic status on prostate cancer diagnosis, treatment, and prognosis. *Cancer* 115(23):5556-65.
28. Swiss Cancer Report 2015. Swiss Statistics Series Health. Federal Statistical Office (FSO), National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), and Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR). ISBN: 978-3-303-14238-7.
29. Sabin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. 2009. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.
30. Winter A, Sirri E, Jansen L, Wawroschek F, Kieschke J, Castro FA, Krilaviciute A, Holleczeck B, Emrich K, Waldmann A, Brenner H, for the Association of Population-based Cancer Registries in Germany (GEKID) Cancer Survival Working Group (2016). Comparison of prostate cancer survival in Germany and the USA: can differences be attributed to differences in stage distributions? *BJU Int* (in press).
31. Wittekind C, Compton CC, Brierley J, Sabin LH, eds. TNM Supplement. 4th ed. 2012. UICC and John Wiley & Sons Ltd.
32. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS, Ng CF, Sung JJY (2016). Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *Europ Urol* (in press).
33. Young JL Jr, Roffers SD, Ries LAG, Fritz AG, Hurlbut AA (eds). SEER Summary Staging Manual - 2000: Codes and Coding Instructions, National Cancer Institute, NIH Pub. No. 01-4969, Bethesda, MD, 2001.
34. Zeliadt SB, Etzioni R, Ramsey SD, Penson DF, Potosky AL (2007). Trends in treatment costs for localised prostate cancer: the healthy screenee effect. *Med Care* 45:154-159.



15th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2017

Primary Therapy of Early Breast Cancer
Evidence, Controversies, Consensus

15–18 March 2017
Austria Center Vienna / Austria



Abstract Deadline 15 December 2016



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

Walter Felix Jungi gewinnt den Krebspreis, Thomas Leuenberger – oder «Baldrian» – den Anerkennungspreis

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter, Krebsliga Schweiz

Der langjährige Präsident der Schweizerischen Studiengruppe für komplementäre und alternative Methoden bei Krebs Walter Felix Jungi erhält den diesjährigen Krebspreis. Zudem verleiht die Krebsliga Schweiz ihren Anerkennungspreis an Thomas Leuenberger – einen Komiker mit dem Bühnennamen Baldrian – für seine tiefgründige und humorvolle Auseinandersetzung mit der Krebserkrankung, die er durchstanden hat.

Der mit 10000 Franken dotierte Krebspreis geht an Dr. med. Walter Felix Jungi für seine wertvolle Unterstützung und unermüdliche Mitwirkung im komplexen und umstrittenen Gebiet der komplementärmedizinischen Methoden bei Krebs.

Orientierung im Wirrwarr

Wieviele Krebspatienten in der Schweiz komplementär-medizinische Leistungen in Anspruch nehmen, ist nur schätzungsweise bekannt. Demzufolge greift jeder zweite oder dritte Patient auch auf zusätzliche oder komplementäre Methoden zurück. Viele Betroffene berichten von einer Verbesserung der Lebensqualität, wenn sie ihre Chemotherapie mit einer komplementären Methode wie etwa Mistelinjektionen ergänzen. Allerdings sind klinische Studien in diesem Gebiet dünn gesät, sodass die Wirksamkeit der meisten ergänzenden Verfahren nicht wissenschaftlich erwiesen ist.

Das hält aber einige Verfechter dieser Methoden nicht davon ab, ungesicherte Heilungsversprechen abzugeben. Als langjähriger Präsident der Schweizerischen Studiengruppe für komplementäre und alternative Methoden bei Krebs (SKAK) hat Walter Felix Jungi der Krebsliga massgeblich geholfen, etwas Orientierung in diesem Wirrwarr zu stiften. So hat die SKAK etwa die vorhandenen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von «Wundermitteln» wie etwa Galavit ausgewertet – und darauf gestützt zur Vorsicht geraten. Der Krebsliga ist Walter Felix Jungi auch über seine Pensionierung hinaus als kompetenter Ansprechpartner in allen Fragen rund um das Thema komplementäre und alternative Medizin erhalten geblieben. Als Dank verleiht sie ihm den diesjährigen Krebspreis.



Übergabe des Anerkennungspreises vor dem Lenzerhorn
(v.l.n.r.): Kathrin Kramis, Thomas Leuenberger mit Gattin
Marie-Jeanne, Jakob Passweg

Humorvoller Mutmacher

Den mit 5000 Franken dotierten Anerkennungspreis erhält Thomas Leuenberger alias «Baldrian» für seine tiefgründige und humorvolle Auseinandersetzung mit der Krebserkrankung, die ihn vor einigen Jahren heimgesucht hatte. Leuenberger ist als Komiker bestens mit dem Thema Humor vertraut. Doch erst als er an akuter Leukämie litt, hat er am eigenen Körper erfahren, dass das Lachen im Heilungsprozess eine bedeutende Rolle spielen kann – und als wichtige Heilressource zu betrachten ist. Sein Humor habe ihm geholfen, Momente der Leichtigkeit in diese schwere Zeit zu bringen, meint Leuenberger. Nach der erfolgreichen Therapie war es ihm ein grosses Anliegen, diese Erfahrungen weiterzugeben. Mit seiner heiteren Art macht er vielen Krebsbetroffenen Mut. Und allen anderen ermöglicht er einen neuen Zugang zum Thema, wenn er nun als Baldrian Referate über die heilende Kraft des Humors hält.

Korrespondenz:

Dr. Ori Schipper
Krebsliga Schweiz
Effingerstrasse 40, Postfach, CH-3001 Bern
ori.schipper@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch

Le Prix de la Ligue suisse contre le cancer est décerné à Walter Felix Jungi, le Prix de reconnaissance à Thomas Leuenberger

Ori Schipper, chargé de communication, Ligue suisse contre le cancer

Président de longue date du Groupe suisse d'étude des méthodes parallèles et complémentaires en cas de cancer, Walter Felix Jungi obtient cette année le Prix de la Ligue suisse contre le cancer. En outre, la Ligue suisse contre le cancer décerne son Prix de reconnaissance à Thomas Leuenberger – un humoriste connu sous le nom de scène « Baldrian » – pour sa manière à la fois réfléchie et pleine d'humour d'aborder le cancer, maladie qu'il a surmontée il y a quelques années.

Le prix de la Ligue suisse contre le cancer, doté de 10 000 francs, est décerné au Dr med. Walter Felix Jungi pour son précieux soutien et son travail inlassable au domaine complexe et controversé des méthodes parallèles et complémentaires en cas de cancer.

Mettre de l'ordre dans la confusion

Le nombre de patients atteints de cancer en Suisse qui recourent à des méthodes parallèles et complémentaires est connu seulement approximativement. Selon les estimations, entre 30% et 50% des patients feraient appel à la médecine complémentaire. De nombreuses personnes touchées font état d'une amélioration de leur qualité de vie lorsqu'elles recourent à une méthode subsidiaire comme les injections de gui en complément à une chimiothérapie. Les études cliniques sur le sujet sont toutefois rares, ce qui signifie que l'efficacité de la plupart des méthodes complémentaires n'est pas scientifiquement démontrée.

Cette situation n'empêche pas certains partisans de ces méthodes de faire des promesses de guérison non fondées. En tant que président de longue date du Groupe suisse d'étude des méthodes parallèles et complémentaires en cas de cancer (Schweizerische Studiengruppe für komplementäre und alternative Methoden bei Krebs SKAK), Walter Felix Jungi a beaucoup aidé la Ligue contre le cancer à offrir une orientation dans cette situation confuse. Ainsi, le SKAK a notamment procédé à une évaluation des études publiées sur l'efficacité et la tolérance de certains «remèdes miracles» comme le Galavit. Sur la base de ses constatations, il a conseillé la prudence. Walter Felix Jungi est resté un interlocuteur compétent de la Ligue contre le cancer pour toutes les questions entourant les médecines complémentaires et alternatives au-delà de sa retraite. En remerciement, le Prix de la Ligue suisse contre le cancer lui est décerné cette année.



Remise du Prix de reconnaissance (d.g.à d.): Kathrin Kramis, Kathrin Kramis, Thomas Leuenberger avec son épouse Marie-Jeanne, Jakob Passweg

Il manie l'humour pour donner du courage

Le prix de reconnaissance, doté de 5000 francs, est attribué à Thomas Leuenberger, alias «Baldrian», pour sa manière à la fois réfléchie et pleine d'humour d'aborder le cancer, maladie dont il a été atteint il y a quelques années. En tant qu'humoriste, Thomas Leuenberger manie l'humour à la perfection. Toutefois, ce n'est que lorsqu'il a été atteint de leucémie aigüe qu'il a pu ressentir lui-même que le rire peut jouer un rôle significatif dans le processus de guérison, et doit à ce titre être considéré comme une ressource importante pour guérir. Son humour l'a aidé à retrouver des moments de légèreté dans cette période difficile, note Thomas Leuenberger. Suite à l'issue positive de ses traitements, il souhaite partager ses expériences. Par sa gaieté, il redonne courage aux personnes atteintes d'un cancer. Quant aux discours que son personnage «Baldrian» tient sur les vertus curatives de l'humour, ils lui permettent de sensibiliser un large public à cette thématique.

Correspondance:

Dr. Ori Schipper
Ligue suisse contre le cancer
Effingerstrasse 40, Postfach, CH-3001 Bern
ori.schipper@linguecancer.ch, www.linguecancer.ch

Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz

Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

CAS «INTERPROFESSIONNELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE» 2016 - 2018

Einzel-Workshops

- 15.12.2016: Haus der Krebsliga Schweiz
Nachmittag: Brustkrebs / Hoden CA / Melanom
- 16.03.2017: Inselspital, Bern
Vormittag: Onkologische Behandlung (Prostata CA / Lymphome, Nieren CA)
Nachmittag: Männerbetreuung
- 27.04.2017: Haus der Krebsliga Schweiz
Nachmittag: Genetische Prädisposition: Wie beraten?
- 18.05.2017: Inselspital, Bern
Vormittag: Hämatologie / Nachmittag: Folgen der Isolation
- 15.06.2017: Inselspital, Bern
Vormittag: Coping, Lebensqualität (kognitive Störungen, Umgang mit Persönlichkeitsveränderungen) / Nachmittag: Sexualität leben mit Krebs

Weitere Einzel-Workshops siehe unter www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel_workshops

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

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

- Nr. 153: 02.-03.03.2017 Olten
Nr. 154: 15.-16.06.2017 Olten
Nr. 155: 02.-03.11.2017 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@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/cst_d

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Neues Trainingsseminar für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie, sowie die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe anerkennt das Seminar mit 12 Creditpunkten als fachspezifische Kernfortbildung.

- Nr. 605: Im November 2017 Basel

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

«MIEUX COMMUNIQUER»

Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

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

- No. 233 05.-06.12.2016 Jongny VD
No. 234 28.-29.03.2017 Jongny VD
No. 235 26.-27.10.2017 Jongny VD

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

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

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Corso per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

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

- No. 316 26.-27.10.2016 à Lugano o Bellinzona

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



Grant Application Portal



CC Grant Tracker

Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen

Wissenschaftlich gut begründete Anträge können bis spätestens 1. Februar 2017 eingereicht werden.

Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission (Mitglieder siehe: www.swisscancer.ch/research) unter Beziehung von externen Expertinnen und Experten begutachtet. Der abschliessende Entscheid, welche Gesuche unterstützt werden, liegt beim zuständigen Vorstand der Krebsliga Schweiz bzw. der Stiftung Krebsforschung Schweiz.

Damit ein Forschungsgesuch von der Wissenschaftlichen Kommission beurteilt werden kann, sind die formalen Gesuchsbedingungen einzuhalten:

- Offizielles Grant Application Portal benutzen:
<https://gap.swisscancer.ch>.
- Berechtigt sind Gesuchstellende schweizerischer Nationalität oder in schweizerischen Krebsforschungsinstituten arbeitende ausländische Kolleginnen und Kollegen.
- Die maximale Projektdauer ist 4 Jahre.
- Der maximale Gesuchsbetrag beträgt CHF 375 000.–.
- Die Sprache für die Gesuchseingabe ist Englisch.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Ein ausgedrucktes und unterschriebenes Exemplar des online generierten Gesuchs in Papierform an untenstehende Adresse senden.

Postadresse und Auskünfte:
Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz,
Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern,
Tel. +41 (0)31 389 91 16, Fax +41 (0)31 389 91 62,
scientific-office@swisscancer.ch

Dépôt des demandes de subsides et de bourses

Les demandes dûment motivées scientifiquement peuvent être présentées au plus tard jusqu'au 1^{er} février 2017.

Les demandes sont expertisées par la Commission scientifique (membres voir: www.swisscancer.ch/research) qui s'adjoint des experts externes. La décision finale quant au choix des demandes bénéficiant d'un soutien relève de la compétence des comités respectifs de la Ligue suisse contre le cancer ou de la fondation Recherche suisse contre le cancer.

Pour qu'une demande puisse être examinée par la Commission scientifique, veuillez suivre la procédure suivante:

- Utiliser le site Grant Application Portal:
<https://gap.swisscancer.ch>.
- Les subsides sont destinés à des requérant(e)s de nationalité suisse ou à des chercheurs étrangers travaillant dans des instituts suisse de recherche sur le cancer.
- La durée du projet n'excède pas 4 ans.
- Le montant de la demande ne dépasse pas CHF 375 000.–.
- La demande est adressée en anglais.
- La demande doit exposer l'importance des résultats attendus pour la lutte contre le cancer.
- La demande de recherche comprend un plan de recherche, un curriculum vita e, la liste des publications et le détail des besoins financiers.
- Imprimer un exemplaire de la demande générée en ligne, signer et envoyer par courrier postal à l'adresse ci-dessous.

Adresse postale et renseignements:
Promotion de la recherche, Ligue suisse contre le cancer,
Effingerstrasse 40, case postale 8219, 3001 Berne,
tél. +41 (0)31 389 91 16, fax +41 (0)31 389 91 62,
scientific-office@swisscancer.ch

Ihre Spende wirkt:
Ich bin der lebende
Beweis.

Danke!



krebsliga

Gemeinsam gegen Krebs



Nicolas (12) ist 2004 an Krebs erkrankt.
Jährlich erhalten in der Schweiz fast 200 Kinder diese Diagnose.

Spenden-
konto:
30-4843-9



Votre don sauve des vies : j'en suis la preuve.

Merci !



ligue contre le cancer

Unis contre le cancer



Claudia (47) est tombée malade du cancer en 2014. Chaque année en Suisse, près de 38 500 personnes reçoivent ce diagnostic.

Compte des
dons:
30-4843-9



25 Jahre Stiftung Krebsforschung Schweiz

Ori Schipper, Krebsforschung Schweiz

Was mit einem Spendenbrief begann, ist heute eine Stiftung mit einem Vierteljahrhundert Geschichte – und einem Jahresbudget von knapp 20 Millionen Franken. Die aussergewöhnliche Erfolgsgeschichte der Stiftung Krebsforschung Schweiz beginnt 1991. Damals kamen drei Millionen Franken für die Forschungsförderung zusammen. In der Zwischenzeit hat sich dieser Betrag mehr als verfünfacht.

Weil Forschung Hoffnung verkörpert, eignet sich die Krebsforschung gut für das Sammeln von Spenden. Und auch wenn der Mittelzuwachs über die Jahre konstant gewachsen ist – die Ziele der Stiftung sind sich gleich geblieben: Mit dem gesammelten Geld sollen die besten Projekte in allen Bereichen der Krebsforschung gefördert werden.

Dabei ist im Laufe der Zeit die Anzahl Forschungsgesuche gestiegen. Zu Beginn kamen jährlich etwa 50 Anträge. Heute reichen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlerinnen etwa 200 Projekte ein, die alle zusammen etwa 60 Millionen Franken kosten würden. Finanzieren kann die Stiftung Krebsforschung Schweiz allerdings nur etwa einen Drittels dieser Projekte. Deshalb ist es umso wichtiger, dass die Gesuche eingehend geprüft – und nur die überzeugendsten Vorhaben gefördert – werden. Für die Evaluation der Gesuche verlässt sich die Stiftung auf die wissenschaftliche Kommission: Sie besteht aus angesehenen Expertinnen und Experten, die regelmäßig auch internationale Fachkundige zu Rate ziehen, um die Forschungsgesuche zu diskutieren und zu bewerten.

In den 25 Jahren hat die Stiftung Krebsforschung Schweiz mit insgesamt beinahe 200 Millionen Franken annähernd 1000 Forschungsprojekte gefördert. Damit hat sie zu unzähligen Forschungsergebnissen beigetragen, die zahlreiche Erfolge im Kampf gegen den Krebs ermöglicht haben. Dank der engen Zusammenarbeit mit der Partnerorganisation Krebsliga Schweiz, die einige mit Leistungsvereinbarungen abgegoltene Aufgaben übernimmt, kommt die Stiftung Krebsforschung Schweiz mit sehr schlanken Strukturen aus: Das ermöglicht ihr, einen umso grösseren Anteil der Spendengelder in Forschungsvorhaben zu leiten. Und so die Hoffnung zu nähren, dass auch weiterhin wichtige Fortschritte in der Behandlung und Bekämpfung von Krebs erzielt werden.

*Dr. Ori Schipper
ori.schipper@krebsliga.ch, www.krebsforschung.ch*

25 ans fondation Recherche suisse contre le cancer

Ori Schipper, Recherche suisse contre le cancer

Ce qui commença par un courrier de demande de dons est aujourd’hui une fondation forte d’un quart de siècle d’histoire et d’un budget annuel de près de 20 millions de francs. L’histoire à succès hors du commun de la fondation Recherche suisse contre le cancer commence en 1991. A l’époque, on parvint à collecter trois millions de francs pour la promotion de la recherche. Entre-temps, ce montant a plus que quintuplé.

La recherche étant symbole d’espoir, la recherche sur le cancer est un bon candidat pour la collecte de dons. Et même si les fonds ont connu une croissance régulière d’année en année, les objectifs de la fondation sont toujours les mêmes: utiliser l’argent collecté pour encourager les meilleurs projets de tous les domaines de la recherche sur le cancer.

Avec le temps, le nombre de projets soumis a augmenté: au début, la fondation recevait une cinquantaine de requêtes par an ; aujourd’hui, environ 200 projets sont soumis chaque année et coûteraient à eux tous environ 60 millions de francs. La fondation Recherche suisse contre le cancer ne peut financer qu’environ un tiers de ces projets. Il est donc d’autant plus important qu’ils soient soigneusement évalués et que seuls les plus convaincants soient financés. C’est la commission scientifique qui est chargée de l’évaluation des requêtes. Elle se compose d’expertes et experts de renom qui font aussi régulièrement appel à des spécialistes internationaux pour discuter et évaluer les requêtes de recherche.

Au cours de ses 25 ans d’existence, la fondation Recherche suisse contre le cancer a soutenu près de 1000 projets de recherche par près de 200 millions de francs au total. Elle a ainsi contribué à d’innombrables résultats de recherche qui ont permis de nombreux succès dans la lutte contre le cancer. Grâce à l’extrême coopération avec la Ligue suisse contre le cancer, partenaire qui assume certaines tâches par le biais de conventions de prestations, la fondation Recherche suisse contre le cancer se contente de structures très légères. Ceci lui permet d’employer une part d’autant plus importante des dons dont elle dispose pour les projets de recherche. Et donc de nourrir l’espoir que des progrès importants continuent à être accomplis dans le traitement et la lutte contre le cancer.

*Dr. Ori Schipper
ori.schipper@liguecancer.ch, www.recherchecancer.ch*

2017

Fortbildungen

Formations continues

Oncologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

02	22.-23.02. +27.05.2017	Zürich	Basiskurs in pädiatrischer Oncologiepflege
03	23.03.2017	Bern	19. Schweizer Oncologiepflege Kongress 19 ^{ème} Congrès Suisse des soins en oncologie
04	21.-22.04. +12.05.2017	Zürich	Einführungskurs in die Oncologiepflege

Deutschschweiz

- Adolescente und junge Erwachsene mit Krebs; Kinder mit krebskranken Eltern
- Entscheidungsfindung - gemeinsam treffen (in Zusammenarbeit mit der SGMO)
- Gastrointestinale Tumoren I: Kolorektale Tumoren und Magenkarzinom
- Gastrointestinale Tumoren II: Ösophaguskarzinom, Pankreaskarzinom, Primäre Hepatobiliäre Karzinome, Ernährungsproblematik
- Gene - Genetik, genetische Tests, genetische Beratung
- Gegen Ende des Lebens: Aspekte der Patientenverfügung, Vorsorge Auftrag, Gespräche über's Sterben - wie können sie gelingen?
- Hämatologische Tumoren I: Maligne Lymphome, Multiples Myelom
- Hämatologische Tumoren II: Leukämien - Akut oder chronisch?
- Primäre Hirntumoren und Hirnmetastasen
- Look good feel better: Workshop für Pflegende
- Lungentumoren: Neue Ansätze in der Therapie
- Mammakarzinom Basiskurs: Diagnose, Behandlung und Unterstützung der Patientinnen
- Bösartige Tumoren bei Männern: Hoden-, Prostata- und Brustkrebs
- Patientensicherheit in der Onkologie. Verbesserungsmassnahmen zur Förderung der Sicherheit
- Schlechte Nachrichten / Psychosoziales Befinden erfassen: Aufgaben der Oncologiepflege
- Supportive care I: Infektion, Übelkeit/Erbrechen, Fatigue
- Supportive care II: Onkologische Notfälle, Extravasation, Schmerz (I)
- Supportive care III: Gesunde Knochen - kranke Knochen; Schmerz (II) vertiefte Informationen zu Schmerztherapie bei Krebspatienten
- „target“ - zielgerichtete und personalisierte Therapien – Immunologie / Immunotherapie

Neue Themen

- Hals-Nasen-Ohren Tumoren / Einführung Radiotherapie
- Hauttumoren / Exulzerierende Tumoren
- Orale Tumortherapie: eine multidisziplinäre Angelegenheit, motivierende Gesprächsführung
- Erkennen von Angst, Depression, suizidale Tendenz. Ethische Aspekte in der Onkologie.
- Leben mit und nach einer Krebserkrankung: Nachsorge, die Arbeitswelt, physische Aktivität, Krebsliga Schweiz, NICER

Pädiatrische Oncologiepflege Schweiz (POPS)

- Fachtagung in pädiatrischer Oncologiepflege

Suisse Romande

- 8^{ème} journée romande de formation continue

- Look good feel better : Apprendre et expérimenter soi-même



Oncologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

Programme und Anmeldung: www.onkologiepflege.ch
Programmes et inscription : www.soinsoncologiesuisse.ch

Glivec® GI v. Glivec® GIST: How two letters can make a big difference

Arnaud Roth, Co-president SGMO

In March 2016, Novartis launched a new specialty named Glivec® GIST, specifically and exclusively for patients suffering from GIST. The reason behind this was purely commercial, Novartis losing its patent rights on imatinib for the CML indication in 2016, while keeping it for the treatment of GIST for several more years in Switzerland.

The problem is that as from this point, we were obliged to prescribe Glivec® GIST to our GIST patients and, in so doing, we had to write their diagnosis in full on the prescription. Have you ever written a diagnosis on a prescription? This could be considered as a violation of our confidentiality obligations toward the patient! While contacting Novartis and the authorities to solve this problem, the SSMO issued a warning to all its members suggesting obtaining consent from the patients or writing the prescription in DCI «imatinib».

The SSMO contacted Novartis addressing this problem. We also sent a request to Swissmedic as well as to the Federal Data Protection and Information Commissioner with specific questions. Swissmedic, which has the responsibility and the right to accept or refuse a trade name registration, answered that confidentiality was not in the field of its competence devoted entirely to patient safety, which included checking that drug names should be very distinct thus avoiding any confusion in prescriptions. On the other hand, the Federal Data Protection and Information Commissioner stated in a short letter that it was «problematisch».

Based on these opinions and especially on the answer of the Federal Data Protection and Information Commissioner, we met with Novartis representatives and recognized that the use of a name like Glivec GI (as is the case for Aspirin-Cardio) would be sufficiently suggestive of the indication to the physician, without generating the problems linked with the full name of the disease written on the prescription. Considering the huge amount of work involved in a change of name as small as chopping off only two letters (new registration procedures requiring probably close to a year, change of tablet and packaging labeling) we agreed on a compromise «à la Suisse» where Novartis will inform

and ask all the concerned actors (mainly pharmacists and insurance companies) to recognize and honor Glivec GI as the written prescription for Glivec® GIST, thus avoiding any legal issues for the prescriber. On its side, the SSMO will inform all its members of this solution once it is in place.

This story shows the complexity behind the launch of a new specialty (commercial interests, legal issues, etc.) and, of course, how a mistake can easily be made. However, we were a little surprised by the answer of Swissmedic, considering that it holds full power on a YES or NO in the registration process of a new drug or a new trade name. Art. 7.1 in Swissmedic regulations specifies: «*L'institut rejette la demande d'autorisation lorsque les conditions ne sont pas remplies ou que la dénomination de la préparation se révèle contraire à l'ordre public et aux bonnes moeurs, ou susceptible d'induire en erreur ou de prêter à confusion*». The registration of Glivec® GIST would trouble public order because it would create confidentiality problems. It is also against customs in our society which encourages discretion regarding illness. Even if it has no legal obligation to protect confidentiality, and beyond any other legal issue, Swissmedic, as a public institution, has the moral obligation not to deliver marketing authorisations which might embarrass some health actors as is the case with Glivec® GIST.

The SSMO sincerely hopes that the authorities will do their best so that such mistakes will not occur again in the future.

Correspondence:

Prof. Arnaud Roth
 Head physician
 Digestive tumors Unit, HUG
 4 rue Gabrielle-Perret-Gentil, CH-1211 Geneva 14
 arnauld.roth@hcuge.ch, www.sgmo.ch

A European Collaborative Group against Primary CNS Lymphomas

Andrés J. M. Ferreri, Head of the Unit of Lymphoid Malignancies, Dept. of Onco-Hematology
IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Primary CNS lymphoma (PCNSL) is a rare and aggressive neoplasia. As for all other orphan malignancies, therapeutic guidelines are conditioned by the paucity of large randomized trials, requiring an ample international cooperation. With the major goal of designing and executing large trials focused on pressing open questions in this field, a coalition of experts from ten European countries have established the «European PCNSL Collaborative Group» (EPCG) under the sponsorship of the International Extramedullary Lymphoma Study Group (IELSG; Bellinzona). This group meets two times a year to update ongoing studies and to discuss new proposals. The last EPCG meeting was held in London on September 22th, 2016. The chairpersons of some European PCNSL trials reported updated results of closed studies like the IELSG32 trial. The analysis of the second randomization of the IELSG32 study was focused on the efficacy and neurotolerability of whole-brain irradiation and myeloablative chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation (ASCT) as consolidation after high-dose-methotrexate-based chemoimmunotherapy. These results will be presented at the next annual meeting of the American Society of Hematology, in San Diego in December 2016. During the EPCG meeting, important updates from ongoing trials were also discussed. In particular, the accrual of the MATRix trial (also called IELSG43) is proceeding fast in Germany. The study will be open in Italy before the end of 2016 (more than 20 centers are expected to enroll patients). Institutions in Norway, Denmark and Switzerland (SAKK) will also join the study. This is an ambitious trial aimed to compare efficacy of ASCT as consolidation (the control arm) versus conventional-dose chemotherapy (the experimental arm), in PCNSL patients responding to immunochemotherapy induction. Accrual and patient characteristics of the HOVON-105 / ALLG-NHL-24 randomized trial, focused on the contribution of rituximab as part of induction therapy, were discussed. Another discussed interesting ongoing trial focused on patients with relapsed PCNSL (the TIER trial, a phase I/II study of thiotepa, ifosfamide, etoposide and rituximab) was updated; UK centers are enrolling, whereas a group of Italian centers will open this study in a few weeks. Importantly, increasing doses of thiotepa

appear associated with a good safety profile. In the field of secondary CNS lymphomas, the accrual of MARIETTA trial (IELSG42) was also updated. Centers of Italy and UK are already recruiting, and centers from The Netherlands, Switzerland (SAKK), Germany, Czech Republic, and Israel will open shortly. A preliminary safety analysis will be performed before the end of 2016. Some studies in development, like the FIORELLA trial (IELSG45) and new proposals, both for first-line and salvage therapies, were discussed. In particular, the FIORELLA trial is an international randomized study focused on the efficacy and tolerability of two maintenance strategies, with procarbazine (control arm) and lenalidomide (experimental arm) in patients older than 70 years with newly diagnosed PCNSL. Hopefully, the first centers will be open during the first half of 2017.

The continuous updates, exchange of ideas and debates among EPCG members will result in the design and execution of relevant biological and clinical studies in this field. In the near future, this group may become the leading scientific group focused on CNS lymphomas in Europe, with the main goal to improve molecular, diagnostic and therapeutic knowledge, which will result in higher cure rates and better quality of life of survivors.

The next EPCG meeting will be held in Stuttgart, during the annual meeting of the IELSG on March 16-18, 2017.



Correspondence:

Andrés J. M. Ferreri
Head of the Unit of Lymphoid Malignancies
Dept. of Onco-Hematology
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
I-20132 Milan
andres.ferreri@hsr.it

The European Patients Academy on Therapeutic Innovation: The EUPATI Project

Caecilia Schmid, Swiss Clinical Trial Organisation; EUPATI CH national liaison team secretary

Cristiana Sessa, IOSI, Clinical Trial Unit, EOC; EUPATI CH national liaison team support Ticino and communications

Hansruedi Voelkle, Positivrat Schweiz; EUPATI CH national liaison team president

EUPATI (European Patients Academy on Therapeutic Innovation) is a collaborative project, launched in 2012, among patient groups, academic and pharmaceutical organisations to educate patient representatives and the lay public in medicines research and development (R&D).

Why EUPATI? Background and rationale

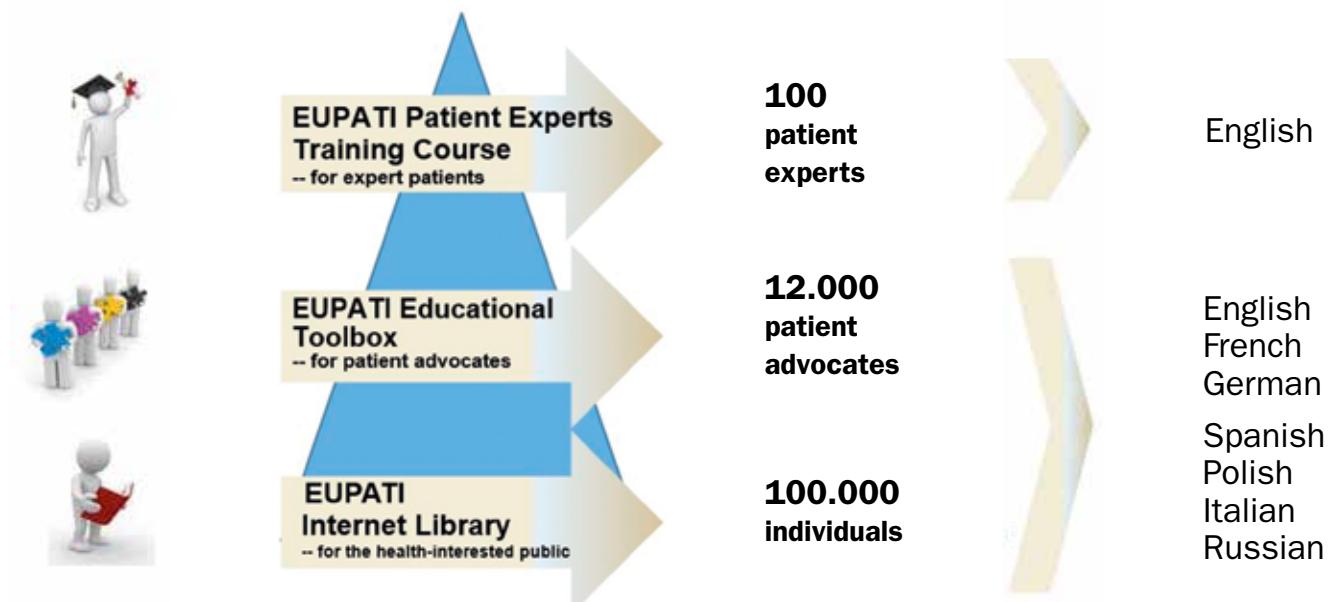
Even though at first glance it is not so obvious, R&D of new medicinal products play a central role in healthcare for all the stakeholders, from pharmaceutical industry to health care organisations and, mostly, to patients, their

families and the lay public. Because of the extensive requirement on financial, structural and human resources, R&D greatly affect the health market and eventually the treatment and healthcare of patients. The latter often are not aware of the R&D processes for new therapies and of the potential alternatives available. From a more general point of view, explanations, informed consent and good quality clinical practice are fundamental rights of patients, to be granted and asked for also outside clinical studies. Patients therefore need reliable sources of information and, above all, reliable patient advocates and patient experts, the latter still being a new partner to most stakeholder groups.

Box 1



EUPATI is developing education targeted at different levels



COOPERATIVE GROUPS: EUPATI

What is EUPATI? The Project

EUPATI was launched in 2012 as a consortium of 29 organisations led by the European Patients Forum (EPF) with a combination of patient organisations, academic and not for profit organisations and the pharmaceutical industry (EFPIA, European Federation of Pharmaceutical industries and Associations) (Box 2).

The consortium project is funded by the Innovative Medicine Initiative (IMI), which is a joint undertaking of the European Union's Seventh Framework program (FP 7/2007–2013) and EFPIA companies.

To improve the availability of transparent and adequate information and of patient experts, who could act also as patient advocates, the project was implemented at three levels:

- a certificate training program to become patient expert;
- the educational toolbox with e-learning training material covering general issues in six major areas of R&D;
- an internet library for patients and lay public with limited knowledge on specific aspects (Box 1).

Generally, through the EUPATI website (www.eupati.eu), it is possible to obtain in-depth knowledge on new medicines and its related development processes. However, acquiring knowledge and awareness through a real «working for patients» network would greatly support the learning process.

What has EUPATI done? Current situation in Switzerland

EUPATI has established national platforms in more than 12 European countries covering regions with at least seven different languages.

The overall aims of the EUPATI national platforms are to raise awareness of patients and partners on EUPATI, to disseminate the EUPATI education material and guarantee its sustainability.

The first Expert Patient Training course was started in late 2014 with 50 experts trained, of whom 2 from Switzerland; the second Expert Patient Training course started in fall 2015, with also 2 Swiss participants.

The national platform EUPATI Switzerland has been launched in February 2016 with interested participants from over 60 different organisations, representatives from patient organisations (Positivrat, Proraris, Krebsliga, PACRT, Endo-help, Kinderkrebshilfe Schweiz), academic institutions (University Hospitals, Universities, SCTO

Box 2

EUPATI project contacts and information

Website EUPATI project: www.patientsacademy.eu
Website Toolbox: www.eupati.eu

Funding:

- Innovative Medicines Initiative (IMI) a joint undertaking of the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) and EFPIA companies
- SCTO is supported by Swiss National Science Foundation (SNSF)

EUPATI Consortium Partner Organisations

- Patient advocacy groups: EPF, EATG, EURORDIS and EGAN (Consortium Leader)
- Academic: Nowgen, Biopopple and Hibernia College
- Not for profit organisations: DIA Europe, European forum for good clinical practice (EFGCP), EORTC, Irish platform for patients' organisations, science & industry (IPPOSI), and the international society for pharmacoeconomics and outcomes research (ISPOR)
- Industry: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myer, Chiesi, Eli Lilly, Esteve, Farmaindustria, Genzyme, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB Pharma, VFA

EUPATI Switzerland contacts and information Swiss partners, advocates for and advisors of the national platform:

- Patient organisations: Positivrat Schweiz, PACRT, Endo-help, Krebsliga
- Academic: UHBS (University Hospital Basel), SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung), SCTO (Swiss Clinical Trial Organisation)
- Regulatory: Swissmedic
- Pharmaceutical Industry: to be identified

Swiss platform contacts and information

Website EUPATI Switzerland:
<http://www.eupati.eu/switzerland/>
(future website under construction: <https://ch.eupati.eu>)
Email: ch-nltteam@eupati.eu
Facebook: <https://www.facebook.com/Eupati.Switzerland>
Twitter: @EUPATI_CH

and its CTU network, SAKK, IBCSG), pharmaceutical industry (Novartis, Abbvie, Spirig, Astellas, Janssen-Cilag), authorities (Swissmedic, FOPH) and press (Box 2).

Besides the objectives of the project, EUPATI CH wants to promote patient participation towards medical decisions and provide a central contact point for patient engagement. In this context, the SCTO support and the SAKK participation are of crucial importance (as also mentioned in the action 3 of the SAKK / SCTO collaboration paper published in the last issue of the Schweizer Krebsbulletin) to increase awareness of clinicians and lay public.

Information material is available in the 3 national languages on the website (Box 3).

On the national level, the involved organisations are close to the foundation of a EUPATI CH association to establish a legal entity. The statutes have been prepared and the EUPATI project (and the national platform) will be presented at various public events nationwide; the Swiss platform will be a site for patient inquiries, coordination of requests for patient experts, distribution of information material and organisation of patient education and training events.

What next? Tasks and Challenges of EUPATI CH

Task 1: Increase patient and lay public awareness and confidence in EUPATI; EUPATI should become an accessible and reliable support for patients who want to be involved in deciding the management of their healthcare.

Task 2: Broaden the objectives of the project a) by increasing knowledge and awareness on the role of R&D in medical treatment, b) by optimising modalities of patient participation to clinical research to improve quality of research and patient benefits.

Box 3

The EUPATI Toolbox

Material taken from the patient expert course, available in 7 different languages

- Reviewed by one editorial board with representatives of patients and academies, HTA experts and Pharma Industry
- Granted for transparency, accessibility and accuracy by EUPATI Project Advisory Board, Regulatory Advisory Panel and Ethics Panel
- Six core areas (without indication – or therapy-specific information) in medicines development
 - process
 - design of clinical trials
 - pharmacoeconomics
 - drug safety and risk benefits assessment
 - HTA principles and practice
 - personalised medicine

Task 3: To guarantee EUPATI sustainability beyond January 2017 when the initial 5 year funding will expire. In general, it is common practice that what is used and appreciated becomes essential and becomes mandatory and well justified to look for additional funds. As for Switzerland this is the main reason for founding an association. This legal entity will allow applying for the required funds in future.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Cristiana Sessa
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)
Clinical Trial Unit, EOC
CH-6500 Bellinzona
cristiana.sessa@eoc.ch

The 5th ETOP Residential Workshop was held in Amsterdam, the Netherlands

Heidi Roschitzki, ETOP Coordinating Office, Berne

The ETOP Residential Workshops have become a successful tradition. The format of bringing young investigators and experienced faculty together offers a unique opportunity to young researchers to exchange research ideas and learn from the experts in the field of thoracic oncology. This year's Workshop was held 1–3 September 2016 in Amsterdam, the Netherlands. Twenty-seven young investigators from 13 countries attended the workshop that was led by 18 faculty members, all leading experts in the field of thoracic oncology.

The program focused on current trends in research and cancer care with a special emphasis on targeting molecular cell pathways, immunotherapy, surgery, radiotherapy and molecular testing.

One of the key elements of the ETOP Residential Workshops are the participant's presentation of their own research projects. These excellent presentations were followed by lively discussions chaired by the senior scientists from the faculty.

This 5th edition of the ETOP Residential Workshop was another great success and we certainly look forward to continuing this tradition and to welcome you at the next ETOP Residential Workshop (5-7 October 2017).

The workshop was financed by ESMO through an educational grant and the generous support from Amgen, Boehringer Ingelheim, BMS and Lilly.

Many thanks go to Paul Baas and his team as well as to Kathleen Beese for a perfect organization of the workshop.

Correspondence:

Solange Peters, MD PhD
ETOP Communication Chair and Scientific Coordinator
solange.peters@chuv.ch



Unusual bleeding during ibrutinib treatment in a TP53 disrupted chronic lymphocytic leukemia patient

Eliana S. A. Fernandes¹, Davide Rossi^{1,2}

¹Hematology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona; ²Institute of Oncology Research, Bellinzona

A 62 years old man presented because of the self-identification of enlarged cervical and axillary masses. Thirty years before he received a diagnosis of psoriasis that he was treating with topical steroids. The patient was in good conditions and asymptomatic. The physical examination was notable for multiple enlarged lymph nodes at the cervical, axillary and inguinal stations. Spleen was palpable one cm below the left costal margin, while the liver was not palpable. Over the patients trunk, arms and legs were multiple round, red patches with white scales on top.

The blood count revealed a marked leukocytosis, without anemia, neutropenia or thrombocytopenia. On manual differentiation, white blood cells were mainly represented by small lymphocytes with scant agranular cytoplasm and round nuclei containing clumped chromatin and no nucleoli. Atypical lymphocytes were rare. Several smudged cells were observed. On flow cytometry, lymphocytes showed a CD19+, sIgIlow, CD5+, CD23+, CD20low, CD200+, FMC7-, CD79b-, CD22- phenotype which was consistent with a typical chronic lymphocytic leukemia (CLL) (Matutes score 5/5).

A diagnosis of Rai II/Binet B CLL was established. The disease was asymptomatic according to the iwCLL criteria and therefore the patient was proposed for watch and wait. Among CLL phenotypic prognostic markers, CD49d and CD38 were negative. Beta-2-microglobulin was 3.51 mg/l. CLL expressed unmutated immunoglobulin genes. FISH karyotype was negative for deletions of 13q, 11q, 17p and for +12. Conventional cytogenetics of CpG stimulated cells showed a non-complex karyotype. Mutation analysis identified a heterozygous pathogenic p.L194R missense substitution of the TP53 gene. The CLL-International Prognostic Index score was 9 (very high risk).

After 5 months of watch and wait the disease met the iwCLL criteria for symptomatic disease because of CT scan confirmed rapid increase of lymph node size and lymphocyte doubling time <6 months. Because of the TP53 mutation, treatment with ibrutinib 420 mg QD was started. Concomitant prescribed drugs were allopurinol 300 mg

QD as tumor lysis syndrome prophylaxis, valacyclovir 500 mg QD as herpes simplex and varicella zoster virus reactivation prophylaxis and trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg TIW as Pneumocystis pneumonia prophylaxis.

Starting from the fourth weeks of treatment, he had recurrent episodes of arthralgia at the levels of the shoulders, knees and wrists. Pain was of mild degree and the joints were unremarkable at the physical examination. Arthralgia was considered as a possible ibrutinib-related side effect, since it has been reported in up to 27% of patients treated with this drug, and was managed with painkiller drugs. After five weeks of treatment the disease met the criteria for a partial response with lymphocytosis. After sixteen weeks of treatment, while in partial remission with lymphocytosis, the patient presented with an asymptomatic right knee swelling. On physical examination, the right knee appears swelled and surrounded by faint ecchymosis, though motion was not limited. The overlying skin showed a psoriasis plaque. The patients self-medicated the shoulder arthralgia with non-steroidal anti-inflammatory drugs, that he took for three consecutive days. He also had a minor trauma of the right knee while working. C reactive protein, uric acid, anti-nuclear antibodies, rheumatoid factor and anti-citrullin antibodies were all within the normal range. The hemostasis profile was unremarkable (platelets 240x109/L, INR 1.1, aPTT 26 sec, fibrinogen 3.3 g/L, D-dimers 1.83 mg/L). Ultrasound of the right knee showed blood within the pre-patellar and infra-patellar burs. A diagnosis of intra-articular bleeding of mild severity and possibly related to ibrutinib was done.

Bleeding events occurred in all of the ibrutinib trials, though generally of grade 1 or 2 and mainly represented by bruising, while severe or life threatening hemorrhages have been reported in a small minority (2-4%) ibrutinib-treated patients^{1,2}. No risk factors for ibrutinib-associated bleeding have been identified, though a significant proportion of patients suffering from severe bleeding events received among concomitant medications anticoagulants

or anti-platelets agents¹. The median time to bleeding in ibrutinib-treated CLL is 49 days and the risk of this event plateau by 6 months, suggesting that the bleeding risk is higher at the beginning of therapy². In vitro studies demonstrated that platelet aggregation abnormalities occur after exposure to ibrutinib^{2,3,4}. Consistently, ibrutinib causes glycoprotein VI and integrin α IIb β ³ platelet signaling deficiencies that result in formation of unstable thrombi^{2,4}. Our patient has at least two additional risk factors for hemorrhage along with being in the first weeks of ibrutinib therapy, namely use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, which sums to ibrutinib in interfering with platelet function, and a local trauma.

In our patient, the hemorrhagic event spontaneously resolved after temporary interruption of ibrutinib. Given the mild severity of the adverse event and its occurrence in relationship with temporary risk factors, ibrutinib was resumed at the initial dose of 420 mg QD after three weeks and the patient was advised to use paracetamol as painkiller.

References

1. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-2506.
2. Lipsky AH, Farooqui MZH, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2015;100(12):1571-1578.
3. Kamel S, Horton L, Ysebaert L, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*. 2015; 29(4): 783-787
4. Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*. 2014;124(26):3991-3995.

Correspondence:

Davide Rossi, MD, PhD, Hematology
Oncology Institute of Southern Switzerland
and Institute of Oncology Research
CH-6500 Bellinzona
davide.rossi@eoc.ch



PROPOSAL OF RESEARCH GRANT

Motivated requests has to be presented at the latest on **February 6.2017**

- The support of preclinical and clinical research as well as research in the field of public health will be granted of a sum of 1 million Swiss francs.
- The request must describe the significance of the results in the fight against cancer and in the care of patients.
- The request must describe the research plan, and provide a CV, a list of publication and the detailed financial needs.
- The duration of the grant will not exceed 3 years
- The request must be written in English.
- The conditions and rules are detailed on the website: www.fondaction.ch.
- The grant proposal will be assessed by the scientific commission with the help of external experts.
- The request should be printed on paper and send to the address below:

FOND'ACTION CONTRE LE CANCER, AVENUE DE RUMINE 55, 1005 LAUSANNE, INFO@FONDACTION.CH

2nd International Conference on New Concepts in B-Cell Malignancies

**ESH – European School of Hematology
Estoril, Portugal 9-11 September 2016**

Eugenio Gaudio, Lymphoma and Genomics Research Program, IOR Institute of Oncology Research, Bellinzona

Three hundred forty-two scientists (40% seniors and 60% in training) participated to the second «International Conference on New Concepts in B-Cell Malignancies». The program of the event was very intense and interesting and comprised eight sessions. Most of the major worldwide recognized physicians and researcher studying B-cell malignancies pointed their attention on the novel medicines that are in clinical evaluation and that might become important tools for the improvements of patient's lives.

The first Session was dedicated to «Molecular Mechanism of B-cell neoplasms – from genome to diagnostic tools and prognostic prediction» and the first speaker was Riccardo Dalla-Favera (Columbia University, New York, USA), who discussed about the role of BCL6, a protein of crucial importance in lymphomagenesis. Diffuse Large B-cell lymphomas (DLBCL) were distinguished in Activated B-cell like (ABC) and Germinal Center B-cell like (GCB) – DLBCL based on the gene expression studies carried out by Louis Staudt several years ago. Whole-exome sequencing analysis and copy number variation analysis allowed a comprehensive definition of the DLBCL coding genome. The results have identified the genetic lesions associated with the ABC-or GCB- subtypes. In fact, ABC-DLBCL shows a consistent activation of the NF κ B and BCR signaling pathways, while GCB-DLBCL shows BCL2 and MYC expression due to gene translocations, CREBBP and EZH2 mutations (20-30% of cases). BCL6 results down-regulated in both DLBCL subtypes and its role in lymphomagenesis is highlighted by its physical interactions with several other players (such as ATR, TP53, P21, MYC, BCL2, STATs and PRDM1) of the mentioned process.

One of the most important topic of the entire meeting was the discussion around novel therapies for the treatment of malignant leukemia and lymphomas. Louis Staudt (NIH, Bethesda, USA) highlighted the clinical activity of the recently FDA approved Ibrutinib. This compound is the first in class inhibitor of the Bruton Tyrosin Kinase (BTK) covering a central role in the activation of the BCR pathway, especially in ABC-DLBCL and chronic lymphocytic

leukemia (CLL). In a phase II study, 39 patients affected by ABC-DLBCL received 560mg daily of Ibrutinib (Imbruvica) and 15 out of 39 achieved PR and CR (Partial and complete Remission). The efficacy of Ibrutinib is sub-type related, in fact the overall survival (OS) is always much higher in patients affected by ABC-DLBCL than GCB-DLBCL patients (10 vs 3 months). Into the same BCR signaling pathway, MYD88, CARD11, CD79A/B and IRAK1/4 are potential targets of therapy and several campaign of drug development are in progress. By applying the genome-wide loss of function genetic screens based on RNA interference or CRISPR/CAS9 technology, the group headed by Louis Staudt identified TLR9 gene as the major player inducing NF κ B activation and tumor survival.

Markus Müschen from the University of California at San Francisco (UCSF, California, USA) presented the pre-B cell receptor signaling in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and indicated that some genes, such as *PAX5*, *IKZF1*, *EBF1*, *TCF3*, most codifying for transcriptional factors (TFs) are mutated in the majority (>80%) of pre-B-ALL. The significance of these mutations is still unknown.

Double hit lymphomas (DHL) are diseases characterized by abnormal expression of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* in most cases due to translocations. David M. Weinstock (Harvard, Massachusetts, USA) said that DHL represents up to 9% of all DLBCLs and showed very poor CR and OS. Michael Hemann laboratory at MIT (Massachusetts Institute of Technology, Massachusetts, USA) developed a virus that ectopically expresses *BCL2* and c-MYC. Transduction of human CD34 $^{+}$ hematopoietic stem cells (HSC) and transplantation into mice (Emu-CD19-pro-GFP-MYC-BCL2 mouse model) produced tumors. These tumors, like patient DHLs resulted very resistant to chemotherapy and very sensitive to the combination of cyclophosphamide (CTX) with alemtuzumab (anti-CD52). The combination of CTX/ alemtuzumab resulted also very active in patient derived xenograft (PDX) in which DHL human specimens resistant to chemotherapy were xenografted in NSG mice.

Jasmin Bahlo (University Hospital Cologne, Germany) highlighted the importance to classify CLLs by considering clinical staging along with prognostic markers, relapsed/refractory disease, co-morbidities. An international group of CLL investigators did a comprehensive meta-analysis on prognostic factors with the aim to develop a prognostic index based on the most widely clinical, biological and genetic prognostic parameters in CLL. The CLL-IPI (international prognostic index) can discriminate four prognostic sub-groups of patients allowing a more targeted management of CLL both in clinical practice and in clinical trials.

The second Session was dedicated to the «Role of the lymphoma microenvironment». Michael Hallek (University Hospital Cologne, Germany) discussed about the possibility to target the microenvironment with specific compounds instead of the leukemic clones with kinases inhibitors. CTX induces releasing of CCL4, IL8, VEGF, and TNF α from treated tumor cells. These factors induce macrophage infiltration and phagocytic activity in the bone marrow. This synergistic chemo-immunotherapeutic regimen represents a potent strategy for using conventional anticancer agents to alter the tumor microenvironment and promote the efficacy of targeted therapeutics.

Federico Calligaris-Cappio (Hospital San Raffaele, HSR Milan, Italy) exploited the complexity of the microenvironment of CLL by stressing the role of important regulatory elements, such as CXCL13, CD35, GP38-CCL21 and stromal cells (M-CSF) in bone marrow. Furthermore CLL cell cross talk with the microenvironment is dependent upon a functional B cell receptor (BCR). Also, it was reinforced the role of nurse-like cells which behave as tumor-associated macrophages (TAMs) that support in vivo survival.

Preclinical studies identified the PD1 pathway to contribute to the immunosuppressive microenvironment in classical Hodgkin Lymphoma. PD1-Ligand is expressed on tumor-associated macrophages (TAMs) and the malignant Hodgkin-Reed-Sternberg cells. Blockade of PD1 pathway is able to restore cellular immunity in malignant diseases. Peter Borchmann (University Hospital Cologne, Germany) presented data on the activity of nivolumab (anti-PD1) in Hodgkin lymphoma (HL). In a phase I/II, involving 23 patients with relapsed/refractory HL (18/23 were previously treated with chemotherapy or brentuximab vedotin anti-CD30) responded pretty well to nivolumab by reaching stable disease (SD) 13%, PR 70% and CR 17%. In another phase II study with 80 HL patients previously transplanted (autologous stem cell transplantation), SD was 18%, PR 46% and CR 7%. Moreover, Borchmann said that also pembrolizumab targeting anti-PD1 showed similar clinical results (SD 5%, PR 14% and CR 8%).

The third session was about «epigenetic regulation in B-cell cancers» and Catherine Wu (Harvard, Massachusetts, USA) spoke on genomic profiling and clonal evolution of CLL. Next generation studies (NGS) in CLL permitted the identification of several mutations affecting important genes such as *SF3B1*, *NOTCH1*, *DVL2* regulating splicing and WNT signaling pathways and basically the clonal evolution of cells under treatment pressure.

Christoph Plass (Heidelberg, Germany) explained that epigenetics mechanisms, such as Methylation of CpG regions (30% of CLL cases), are responsible for the cellular behavior of normal and tumor cells without affecting the DNA sequence. In regard of CLL cell of origin (coo), he determined that hypermethylation status is directly correlated with IgHV mutation and inversely correlated with aggressiveness.

Ari Melnik (Cornell University, New York, USA) discussed about the epigenetics circuits and their perturbation in lymphoid neoplasms. The histone methyltransferase (HMT) *EZH2*, which epigenetically silences genes through histone 3 lysine 27 methylation is upregulated in normal and malignant GC (germinal center) B cells. *EZH2* is often affected by gain of function mutations in lymphomas. *EZH2* somatic mutations induce germinal center hyperplasia and malignant transformation, and cooperate with other oncogene such as *BCL2* and *BCL6*. *EZH2* inhibitors can suppress GC derived lymphoma cells in vitro and in vivo. Another HMT, often mutated in lymphomas, is *KMT2D*, which normally mediates H3K4 mono and demethylation. *KMT2D* mutations result in its loss of function. Patients who have these mutations exhibit transcriptional repression signatures featuring silencing of genes affected by *EZH2* effects at promoters and *KMT2D* effects at enhancers respectively.

The fourth session was about «disease assessment in lymphoma» and Lena Specht (Copenhagen, Denmark) highlighted the role of FDG-PET (Fluoro Deoxy Glucose - Positron Emission Tomography) and contrast enhanced CT (X-ray computed tomography) as the most powerful and important tools to assess the disease and check its evolution. Most lymphomas are FDG avid and upregulate glucose transporters (GLUT) and have very high glycolytic rates. In general, FDG-PET is more accurate than CT for staging of Hodgkin lymphoma. However, contrast enhanced CT may identify additional findings as some involved lymph nodes may be non FDG avid or uptake may be heterogeneous. The most accurate update of the recommendations for initial evaluation, staging and response assessment is called «Lugano classification» and it was published in 2014.

The monitoring of the circulating tumor DNA (ctDNA) is proposed as method to check the minimal residual disease (MRD) in DLBCL. Wyndham Wilson (NCI-NIH, Bethesda, USA) reported data regarding 198 patients collected between 1994 and 2014 (112 biopsies and 86 serums) and by the analysis of the available ctDNA has been possible to confirm that the overall survival was higher in samples negative for the presence of ctDNA. Non-invasive dynamic monitoring of serum MRD during therapy predicts early treatment failure, while serial MRD monitoring during surveillance predicts relapse from remission in DLBCL.

Eugen Tausch (University Ulm, Germany) introduced to the molecular profiling of CLL samples based on prognostic markers, such as 17p deletion status, *TP53* mutation, clinical stage, age and putative drivers (11q/*ATM*, *SF3B1*, *NOTCH1*). The clinical management of CLL is importantly bound to the aforementioned factors.

The fifth session regards «Cellular and other immunotherapies for lymphoid malignancies». Immunotherapy of cancer includes approaches targeting the tumor, such as engineered antibodies, antibody drug conjugated, bi-specific antibodies and CAR T cells; and approaches targeting the host, such as enhancing ADCC and removing checkpoints on the immune system. Ronald Levy (Stanford, California, USA) discussed about the emerging therapies based on antibody-drug conjugated (ADC) such as obinutuzumab (GA101) that showed very promising efficacy in CLL. Several trials attempt to evaluate the efficacy of combined therapies in which BTK inhibitors (ibrutinib or acalabrutinib) are used along with PD-L1 antibody (pembrolizumab).

David Maloney (FHCRC, Washington, USA) explained that the utilization of allogenic stem cell transplantation (HCT) in lymphoid malignancies (CLL and NHL) is in most cases delayed by the new treatment options (new drugs such as venetoclax, ibrutinib and CAR-T technology). In addition, antigen redirected chimeric antigen receptor gene modified autologous T cells (CAR-T) against B cell antigens such as CD19, CD20 and CD22 have shown impressive remission rates in NHL and ALL, including patients who have relapsed following allogenic HCT.

Michael Hudecek (Würzburg, Germany) spoke about adoptive immunotherapy with T cells that are modified by gene-transfer to express a tumor targeting chimeric antigen receptor (CAR). CARs are synthetic receptors with an extracellular antigen-binding domain derived from the VH/VL chains of an antibody and recognize surface molecules independent from HLA. The CAR transgene can be inserted into autologous or allogenic T cells to provide a personalized tumor-reactive T cell product for an

individual patient. In lymphoid malignancies, there are a number of additional targets molecules including CD20, CD22, CD37 and ROR1.

Andrei Thomas-Tikhonenko reported that significant gains in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) have been achieved through the use of immunotherapeutics directed against CD19. However, relapses occur in >25% of B-ALL thus treated, frequently due to epitope loss.

Margaret Shipp (Harvard, Massachusetts, USA) highlighted the therapeutic role of the PD1/PDL1 inhibitors in lymphoid tumors. She reported interesting clinical data regarding nivolumab and pembrolizumab that in Hodgkin lymphoma reached impressive results in terms of relapse rate (87% and 65% respectively).

Of extreme interest was the VI session entitled «Update on novel agents in NHL» in which large space was offered to the novel BCL2 inhibitor venetoclax in clinical development and very close to get the FDA approvals for the treatment of several lymphoma subtypes. To this end, Anthony Letai (Harvard, Massachusetts, USA) spoke about the BCL2 inhibitors launched by Abbvie in the last decades starting from ABT737 and ABT263 which were able to target also BCL-XL but responsible of important side effects (e.g. thrombocytopenia), to ABT199 (venetoclax) that is very specific for BCL2 and basically annulled the mentioned side effect of the therapy. Today the combination of venetoclax with ibrutinib is largely studied at the preclinical level and should be effective also in clinics as soon as venetoclax should be approved. Both compounds belonging to Abbvie.

Charles Mullighan from the famous St. Jude Children's Research Hospital (Tennessee, USA) reported an interesting study involving more than 3,000 pediatric ALL patients. The genetic analysis showed that several genes, such as *IKZF1*, *CEBPE*, *CDKN2A*, *CREBBP*, *MEF2D*, *ZNF384*, *DUX4/ERG* were the most mutated ones. Moreover, this study helped to classify ALL patients in subtypes based on the new genetic abnormalities. Mullighan suggested that therapeutic approaches including dasatanib affecting ABL1 and PDGFRA/B protein targets and inhibitors of TYK2, FLT3, JAK1/3 are very promising.

John Seymour (Melbourne, Australia) reported clinical evidence of the activity of venetoclax in combination with Rituximab in a phase 1 study with CLL patients, in which impressive results were achieved, such as OS 57%, CR 51%, ORR 86%. A phase II study evaluated the activity of venetoclax as single (400mg/die) and ORR 79% and CR 20% were interpreted as very promising.

Jeffrey Jones (Ohio State University, Ohio, USA) highlights the efficacy of BTK inhibitor for cancer treatments both at the preclinical and clinical levels. Ibrutinib, FDA approved for CLL and some lymphoma subtypes, and acalabrutinib (ACP196) which is in phase III clinical development (Acerta Pharma, was acquired by the giant Astra Zeneca early this year) are the best representative of this growing class of compounds. It was also said that the mutation C481S affecting BTK is actually able to invalidate the effect of Ibrutinib. Novel BTK inhibitors are in study that could eventually overcome this therapeutic resistance. Gilles Salles (Lyon, France) listed all novel therapeutics for NHL, starting from ADC targeting CD79B (polatuzumab), CD22 (pinotuzumab) and other CDs, such as CD19, CD37, CD56 and CD74. He commented the clinical applications of the combination of Lenalidomide with rituximab (RELEVANCE and AUGMENT clinical trials) and Lenalidomide with R-CHOP (REMARC and ROBUST clinical trials). Also mentioned selinexor, targeting the XPO1 protein and tazemetostat targeting EZH2.

The seventh session was dedicated to the «strategies of international study groups to integrated genomics, novel agents and traditional approaches into one treatment concept». Basically, Richard Little (NIH, Bethesda, USA), Ruth Pettengell (London, UK) and Peter Hillmen (Leeds, UK), Michael Hallek (Cologne, Germany) and Frank Morschhauser (Lille, France) listed the most important clinical trials completed and on-going in the respective countries. All physicians and researcher efforts are mostly dedicated to the validation of novel compounds, such as Venetoclax, anti-PDL1 and BTK inhibitors (e.g. Ibrutinib and acalabrutinib) and their accurate combination with anti-CD20 antibodies chemotherapy.

The last session was entitled «Treatment of rare entities: important but rare». The first speaker, Catherine Patte (Villejuif, France) focuses on treatment approaches for pediatric B-cell NHL. B-cell lymphoma is the most frequent lymphoma in children (60-70 % of the cases), with a majority of Burkitt lymphoma (BL). The latest generally arise in abdomen and head and neck region ad present as advanced stage disease. Bone marrow and CNS are involved in about 20-25% of the cases. Treatment of BL is done by intensive cycles of chemotherapy. Relapses occurring early, within one year. Cyclophosphamide, HD-MTX and ara-C are the major drugs in BL, in addiction to vincristine, corticosteroids, doxorubicin and VP16. Large B-cell lymphomas represent 10-20% of B-cell lymphoma in children and occur more frequently in adolescents. Although relapses can occur later, their outcome is similar to that of Burkitt lymphoma. The current question concerns the use of Rituximab in pediatric B-cell lymphomas, especially BL. Pilot studies have shown responses encouraging

performing phase III studies. For low risk lymphomas, the use of rituximab is questionable, especially without more data on safety in children.

Andres Ferreri (HSR, Milan, Italy) spoke about the primary central nervous system lymphomas (PCNSL) and on the necessity to perform, as earlier as possible, a correct diagnosis in order to start a successful treatment. In the past, whole brain irradiation (WBRT) was the most commonly used consolidation therapy, but concerns on post-actinic neurotoxicity led some authorities to investigate alternative approaches. Today, the elective treatment comprises methotrexate (HDMTX) in combination with alkylating agent (e.g. vincristine) with or without rituximab. This kind of approach permitted PFS (progression free survival) around 65% after 2 years.

Steven Treon (Dana Farber, Massachusetts, USA) discussed about Waldenstrom macroglobulinemia (WM) which is a B-cell neoplasm manifested by the accumulation of clonal IgM secreting lymphoplasmacytic cells. MYD88 L265P and CXCR4 somatic mutations are present in >90% and 30% of WM patients, respectively. The principal therapeutics is based on rituximab, in some studies it was combined with bortezomib or bendamustine (OS 90%). Ibrutinib is also a relevant therapeutic option, able to produce response in 90% case and a PFS close to 70% after 2 years. Investigational therapies under development for WM include agents that target MYD88, CXCR4 and BCL2 signaling and novel proteasome inhibitors.

Brunangelo Falini (Perugia, Italy) introduced the hairy cell leukemia (HCL) presenting mutations in IgHV genes (85% cases) and BRAF V600E (100% cases). HCL is clinically very similar to splenic marginal zone lymphoma (SMZL) but SMZL does not present BRAF mutations. Phase II clinical studies are evaluating two potent BRAF V600E inhibitors, vemurafenib and dabrafenib.

«Introduce new molecular targeting medicine in the clinical practice to be used in combination with chemotherapy and radiotherapy and finally to completely replace them», this is the take home message that the experts propose to the participants. The scientific community is very positive about the generation of new therapeutics such as venetoclax, BTK inhibitors and PDL1, that already demonstrated their efficacy in several trials, for the treatment of most B-cell lymphoma types.

Correspondence:

Eugenio Gaudio, PhD
IOR Institute of Oncology Research
Via Vela 6, CH-6500 Bellinzona
eugenio.gaudio@ior.iosi.ch

AGENDA

2016

- 02.12. **SAMO Highlights of the Year 2016**
Bern www.samo-workshop.ch

2017

- 27.01. **Breast Cancer Screening and Early Detection (ECCO2017 Society Day)**
Amsterdam, NL European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
azampetti@eso.net, www.eso.ne
- 16.-18.02. **27. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie**
St. Gallen Informationen: Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen
www.kssg.ch (Rubrik Veranstaltungen/Kongresse & Simposien)
- 03.-05.02. **LyFe – Lymphoma Forum of Excellence «What's new in lymphoid neoplasias?»**
Bellinzona Information and registration: IOSI Scientific Secretariat, CH-6500 Bellinzona, Tel. +41 (0)91 811 86 66
info@lymphomaforum.ch, www.lymphomaforum.ch
- 09.-11.03. **Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)**
St. Gallen www.apcc.org, apccc@kssg.ch
- 15.-18.03. **15th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2017 (BBC 2017)**
Wien, AT St. Gallen Oncology Conferences (SONK), c/o Tumor and Breast Center ZeTuP, CH-9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 23.03. **19. Schweizer Onkologiepflege Kongress / 19e Congrès Suisse des soins en oncologie**
Bern www.onkologiepflege.ch, www.soinsoncologiesuisse.ch
- 23.03. **3rd Swiss Lung Cancer Symposium**
Bern www.sakk.ch
- 25.-30.03. **16th ESO-ESMO Masterclass in Clinical Oncology**
Nauen OT Groß Behnitz (Berlin area), DE European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 10.-13.06. **Leukaemia and Lymphoma**
Ascona European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
dknupfer@eso.net, www.eso.net
- 15.06. **11th Swiss PostASCO**
Bern www.sakk.ch
- 29.-30.06. **SAKK Semi-Annual Meeting**
Zürich www.sakk.ch
- 01.09. **SAKK Orphan Malignancies Seminar 2017**
Zürich www.sakk.ch
- 19.-21.10. **Stop Cancer Now!: Is Cancer just a non Communicable Disease?**
Lugano European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
azampetti@eso.net, www.eso.net
- 02.-04.11. **ESO-ESMO Advanced Breast Cancer Fourth International Consensus Conference (ABC4)**
Lisbon, PT European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 09.11. **7. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium**
St.Gallen www.oncoconferences.ch/PRO, info@oncoconferences.ch
- 23.-24.11. **SAKK Semi-Annual Meeting**
Zürich www.sakk.ch