

Dezember 2013

04

Erscheint vierteljährlich  
Jahrgang 33

**SCHWEIZER  
KREBSBULLETIN  
BULLETIN SUISSE  
DU CANCER**



Via Ernährung das Darmkrebsrisiko senken, S. 337

**Schwerpunkt: Colorectal Cancer**

**Editorial**

281-282 After and before WOF  
*F. Cavalli*

**Pressespiegel**

285-290 Cancer in the media

**Schwerpunktthema  
Colorectal cancer**

293-295 Colorectal cancer: much has been done, but there is still a long way to go  
*P. Saletti*

296-298 Kolonkarzinomscreening 2013: Sind wir einen Schritt weiter?  
*U.A. Marbet, P. Bauerfeind*

299 Kolorektales Karzinom in der Schweiz  
*M. Montemurro*

300-301 Kassenpflicht für Kolonkarzinom-Früherkennung  
*K. Haldemann*

302-306 Epidémiologie et prise en charge du cancer colorectal: une étude de population en Valais  
*I. Konzelmann, S. Anchisi, V. Bettschart, J.-L. Bulliard, A. Chiolerio*

**Originalartikel**

309-313 Neglected symptoms in palliative cancer care  
*T. Fusi, P. Sanna*

315-318 Multidisciplinary management of urogenital tumours at the Ente Ospedaliero Cantonale  
*E. Roggero and the EOC Multidisciplinary Urogenital Tumour Board*

**SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für  
Klinische Krebsforschung**

320-321 SAKK News  
*D. Ammann*

**SPOG Schweizerische Pädiatrische  
Onkologegruppe**

323-326 Can pharmacogenetics and pharmacokinetics of busulfan be used to individualize treatment for children undergoing Hematopoietic stem cell transplantation?  
*A. K. Tyagi, C. R. Uppugunduri, P. Huez-Diaz, M. Ansari*

**NICER National Institute for Cancer Epidemiology  
and Registration**

328-332 Trends in Pancreatic Cancer Survival in Switzerland  
*M. Montemurro, M. Lorez and the NICER Working Group*

**KLS****Krebsliga Schweiz**

334 Würdigung herausragender Verdienste für krebsbetroffene Menschen  
*K. Bodenmüller*

335 Brustzentrum des Kantonsspitals Baden mit Qualitätslabel ausgezeichnet  
*K. Bodenmüller*

336 Brustkrebs: Eine Anziehungspuppe erleichtert Gespräche zwischen Eltern und Kindern  
*S. Jenny*

337 Via Ernährung das Darmkrebsrisiko senken  
*K. Zuk*

338 Un honneur qui récompense de grands mérites en faveur des personnes atteintes du cancer  
*K. Bodenmüller*

339 Remise du label de qualité au Centre du sein de l'Hôpital cantonal de Baden  
*K. Bodenmüller*

340 Nouvelle formation continue en psycho-oncologie Interview avec Dr. Friedrich Stiefel  
*V. Moser Celio*

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

**OPS Onkologiepflege Schweiz**

344-346 Hautveränderungen bei antitumoralen Therapien  
*S. Wiedmer*

**SGMO Schweizerische Gesellschaft  
für Medizinische Onkologie**

349 Elektronisches Patientendossier und Behandlungspfade  
*J. Nadig, C. Bossard*

**Cooperative Groups**

350-352 Fruitful collaborations to improve knowledge and treatment outcome of primary CNS Lymphoma: The International PCNSL Collaborative Group (IPCG) and the European PCNSL Collaborative Group (EPCG)  
*B. Kasenda, A. J. Ferreri, E. Zucca*

353 International Breast Cancer Study Group IBCSG  
*R. Maibach*

354-355 The European Thoracic Oncology Platform (ETOP)  
*S. Peters*

**Der seltene Fall**

357-360 Kleinzelliges Karzinom des Rektums und cerebrovaskulärer Insult: eine therapeutische Herausforderung  
*C. Leitner, R. v. Moos, G. Gadiant, T. Freyholdt, R. Catbomas*

362 **Agenda**

**Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 1-2014: Personalized Medicine**

Nächste Eingabetermin: Nr. 1/2014: 14. Januar – Nr. 2/2014: 15. April – Nr. 3/2014: 15. Juli – Nr. 4/2014: 18. September

## After and before WOF

In October 2012 the European School of Oncology (ESO) organised, in occasion of its 30<sup>th</sup> anniversary, a World Oncology Forum (WOF) in Lugano, devoted to the question «Are we winning the war against cancer?». We have already published in one of the previous issues of our bulletin (1) some of the most significant material which was produced by the gathering. In particular there were 100 experts (including almost 20 scientific journalists) from five continents, who reached an agreement about the Appeal: «Stop Cancer Now!», which was then published on February 4<sup>th</sup>, 2013 (Cancer World Day) in the corresponding languages in five leading global newspapers: International Herald Tribune, Le Monde, El Pais, La Repubblica, Neue Zürcher Zeitung.

During the same week the Appeal, together with an editorial and a commentary (2,3,4), was published in the Lancet. If one tries to summarise very briefly the outcome of the WOF 2012, particularly in relation to the original question, one might say that while we most probably are on the right track to win the war against cancer from a scientific point of view, we might be about to lose it from a global point of view if one considers the forecast for 2030, when we could have as many as 13 million cancer deaths, while 2008 they were 7.6 million. This is mainly due to the very rapid increase of the number of cancer cases in the developing world, where prevention is almost inexistent, early diagnosis is very difficult and there is a tremendous lack of therapeutic resources (5). This fact has been appreciated now eventually also at the political level and is one of the reasons why in September 2011 the United Nations (UN) held a meeting of Heads of State about Non-Communicable Diseases (NCDs). This was only the 2<sup>nd</sup> of such meetings organised by the UN on a health-related issue. The first, in 2011, was on HIV and on AIDS.

Although NCDs were ignored during the framing of the Millennium Development goals in 2000, their growing contribution to preventable deaths and disability across the globe has compelled policy makers to pay attention to this situation. After this meeting, the WHO has called for a 25% reduction by 2025 in mortality from NCDs among persons between 30 and 75 years of age, adopting the slogan «25 by 25». The WHO is currently formulating its policy to achieve this ambitious goal. Alas it seems that cancer is coming a bit lost in the realm of NCDs notwithstanding the efforts of UICC and also ESMO to have a clear cut cancer-policy devised. At the time being therefore cancer treatment is almost forgotten or it appears just in some small notes. In my opinion this is a wrong approach since even the most optimistic epidemiologists recognise that only 40-45% of the cancer cases can be prevented; if we would be able to avoid all the possible environmental and behavioural causes which lead to the development of a neoplasia. Should we perhaps forget the rest of the cancer cases? And why should we not acknowledge that an increasing proportion of cancer patients can today be cured. One has only to confront the cure rate in breast cancer, which in 30 years has gone from roughly 25 to 70-75% in the developed world.

Because of that, the ESO has decided to devote the 2<sup>nd</sup> edition of WOF, which will take place on October 24-25, 2014 in Lugano, to the points of the Appeal devoted to «Treat the Treatable». In fact, after the success of the first edition of the WOF, ESO decided to continue this endeavour by organising in 2014 and 2015 two smaller editions of WOF. 2015 will most probably be devoted to

discuss the points of the Appeal related to «Prevent the Preventable». Under discussion is also the possibility to have somewhen again a bigger WOF devoted perhaps to discuss the question «Is cancer just a non-communicable disease?». I am convinced that this provocative question needs a clear answer, which will deeply influence our capacity to deal worldwide with the tragedy of cancer and realise the goals that we have set with the appeal «Stop Cancer Now!».

Franco Cavalli

1. Schweizer Krebsbulletin, 1:10-19; 2013
2. The failure of cancer medicine? The Lancet, Vol.381:423; 2013 (editorial)
3. F. Cavalli, An appeal to world leaders: stop cancer now. The Lancet, Vol.381:425; 2013
4. Stop Cancer Now! The Lancet, Vol.381:426; 2013
5. F. Cavalli, Looming disaster in the developing countries. Nature Clinical Practice Oncology, 11:582; 2006



**WORLD ONCOLOGY FORUM®**

**Stop Cancer Now!:**  
Treat the Treatable

24-25 October 2014 • Lugano, Switzerland

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

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

In collaboration with:

Media partner:

**REDAKTION**

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

**SAKK**

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer  
 Verantwortlich: Annik Steiner, SAKK, Effingerstrasse 40, 3008 Bern  
 Tel. 031 389 91 91, Fax 031 389 92 00, Email: annik.steiner@sakk.ch

**NICER**

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

**SPOG**

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe suisse d'oncologie pédiatrique  
 Präsident: Prof. Dr. Felix Niggli, 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: Kurt Bodenmüller, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern  
 Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: kurt.bodenmueller@krebssliga.ch

**KFS**

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer  
 Verantwortlich: Kurt Bodenmüller, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern  
 Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: kurt.bodenmueller@krebsforschung.ch

**ISREC**

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

**SASRO**

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology  
 Responsable: Dr. Damien Weber, Service de radio-oncologie, Site de Cluse-Roseaie, Hôpitaux Universitaires de Genève  
 4, rue Gabrielle Gentil, 1211 Genève 14, Tel. 022 382 72 47, Fax 022 382 71 17, Email: damien.weber@hcuge.ch

**ONCOCAMPUS**

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

**OPS**

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

**SGPO**

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

**SGMO**

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

**Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:**

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

GlaxoSmithKline AG  
 Janssen-Cilag AG  
 Lipomed AG  
 Merck (Schweiz) AG  
 Merck Sharp & Dohme AG  
 Mundipharma Medical Company  
 Novartis Pharma (Schweiz) AG  
 Pfizer AG

PharmaMar S.A.  
 Robapharm AG  
 Roche Pharma (Schweiz) AG  
 Sandoz Pharmaceutical AG  
 Sanofi-Aventis (Suisse) SA  
 Takeda Pharma AG  
 Teva Pharma AG



## Bisphénol A et cancer: les preuves s'accumulent

*L'Agence française de sécurité sanitaire alerte sur les risques auxquels sont exposées les femmes enceintes*

Rarement – jamais peut-être – une agence de sécurité sanitaire aura rendu des conclusions aussi alarmantes sur un polluant à ce point omniprésent dans notre environnement quotidien. Au terme d'un travail de longue haleine ayant rassemblé les contributions d'une centaine de scientifiques, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a rendu public, mardi 9 avril, un avis sur le bisphénol A (BPA) singulièrement inquiétant pour les générations à venir.

De toutes les substances chimiques de synthèse capables d'interférer avec le système hormonal («perturbateurs endocriniens»), le BPA est celle qui entre dans la composition du plus grand nombre d'objets (plastiques, conserves, cannettes, amalgames dentaires, etc.); il imprègne l'ensemble de la population occidentale.

Selon l'agence française, «certaines situations d'exposition de la femme enceinte au BPA présentent un risque pour la glande mammaire de l'enfant à naître». En d'autres termes, les enfants exposés in utero à des taux de BPA rencontrés dans la population générale pourront avoir un risque accru de contracter un cancer du sein plus tard dans leur vie. ...

Selon l'Anses, la première source d'exposition est de loin l'alimentation, qui contribue à quelque 84% de l'exposition de la femme enceinte au BPA. Environ la moitié de l'exposition totale provient des résines époxy qui gagnent l'intérieur des boîtes de conserve. Les eaux en bonbonne sont un risque additionnel. Les sources d'environ 25% à 30% de la contamination des aliments consommés (en particulier des produits animaux) n'ont pas pu être déterminées: elles demeurent énigmatiques.

La situation la plus inquiétante est celle des caissières qui manipulent des tickets de caisse en permanence: en cas de grossesse, les risques pour l'enfant à naître, outre ceux de cancer du sein, peuvent concerner les troubles du comportement, le risque d'obésité et d'éventuelles altérations de l'appareil reproducteur féminin.

Quant aux tickets de caisse estampillés «sans bisphénol A», une bonne part contient comme substitut d'autres bisphénols autant, voire plus problématiques. L'Anses a ainsi également étudié les alternatives au BPA. Elle s'est appuyée pour cela sur son inventaire des alternatives au BPA publié en février 2012, recensant 73 substances. Cet inventaire, qui n'est «probablement

pas exhaustif», comporte notamment les résultats d'un appel à contributions lancé en 2011 sur les «effets sanitaires, usages et substitutions du BPA».

Parmi ces alternatives, certaines «sont actuellement utilisées sur les marchés européen et non européen alors que d'autres n'en sont encore qu'à un stade de recherche et développement», note l'agence, mais il n'en existe aucune qui pourrait remplacer le BPA dans tous ses usages.

Au vu des données disponibles sur la toxicité, l'Anses constate que «même si la plupart de ces composés chimiques ont été (pré) enregistrés sous Reach, ceux-ci n'ont pas pour autant fait l'objet d'essais complets dans le domaine de la toxicologie, notamment vis-à-vis de la reproduction et/ou de leur caractère de perturbateurs endocriniens».

L'Anses a passé en revue les autres composés de la famille des bisphénols. Outre le BPA, elle comporte en effet le Badge (BPS diglycidyl ether) et les bisphénols B, F, S et M. «L'analyse des données disponibles montre que la structure chimique commune aux composés de la famille des bisphénols leur confère des propriétés oestrogéniques», mimant l'action d'hormones féminines, précise l'Anses. Tout ce qu'il faut pour faire un perturbateur endocrinien.

**Le Monde, 10 avril 2013**

## La toxicité des nanomatériaux confirmée par une étude américaine

*Un protocole standardisé montre mieux l'inflammation pulmonaire chez des rongeurs*

Ils sont omniprésents dans notre vie courante. Peu de domaines, de la cosmétique à l'habillement en passant par l'automobile, l'électroménager, le bâtiment ou l'alimentation, échappent à l'essor des nanomatériaux. Leurs caractéristiques physiques et chimiques leur confèrent des avantages, mais aussi une toxicité particulière. Problème: celle-ci est mal connue, les tests chez l'animal donnant des résultats extrêmement variables d'un laboratoire à l'autre.

D'où l'intérêt de l'étude publiée lundi 6 mai, dans la revue *Environmental Health Perspectives*, par des chercheurs américains qui proposent une méthode pour harmoniser cette évaluation. Leurs travaux confirment que certains nanomatériaux parmi les plus répandus provoquent, chez la souris et chez le rat, des inflammations des voies respiratoires.

Définis comme ayant au moins une de leurs dimensions comprise entre 1 et 100 nanomètres (nm, milliardième de mètre), les nanomatériaux ont souvent été utilisés sans qu'on puisse établir leur traçabilité. Un recensement effectué en 2009 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) avait mis en évidence «246 produits de grande consommation disponibles sur le marché français et contenant des nanomatériaux manufacturés». Il y en aurait aujourd'hui, dans le monde, plus de 2 000.

L'Anses, qui a préconisé dans plusieurs avis «le principe de précaution», poursuit un programme de surveillance spécifique des nanomatériaux et de leurs risques potentiels pour la population et, plus encore, pour les salariés et les riverains des installations industrielles fabriquant ces nanoproducts.

Même si les connaissances scientifiques restent lacunaires, un certain nombre de faits concernant la toxicité des nanomatériaux manufacturés sont établis. Des études avaient déjà suggéré que les nanotubes de carbone multiparois, mille fois plus fins qu'un cheveu et présents dans de très nombreux produits, pouvaient provoquer des mutations de l'ADN ou favoriser la transformation cancéreuse des cellules ayant subi de telles mutations.

Le 11 mars, le National Institute for Occupational Safety and Health (Niosh), l'autorité de santé au travail des Etats-Unis, a publié sur son blog de nouvelles données «démontrant pour la première fois sur un modèle expérimental que ces nanotubes sont un promoteur du cancer».

Une autre substance nanoparticulaire, le dioxyde de titane, que l'on trouve notamment dans des crèmes solaires, a été classée en 2006, par le Centre international de recherche sur le cancer, dans la catégorie «cancérogène possible pour l'homme», sur la base de données expérimentales chez le rat.

Mais l'évaluation de la toxicité est rendue difficile par l'insuffisance des méthodes de caractérisation des nanoproduits, par l'évolution qui peut se produire au cours de leur cycle de vie, ainsi que par la grande disparité des résultats obtenus par les laboratoires d'analyse. Une hétérogénéité souvent invoquée pour contester leur toxicité et retarder la mise en œuvre de mesures de précaution.

C'est sur ce dernier point que le Niosh a voulu avancer, en mettant sur pied une vaste étude sur des souris et des rats, impliquant les chercheurs de treize universités américaines. Dans un premier temps, l'autorité de santé leur a demandé d'analyser trois formes nanométriques de dioxyde de titane et trois formes de nanotubes de carbone.

«Les responsables de l'étude se sont aperçus qu'il existait d'énormes différences entre les laboratoires, décrit Dominique Lison, professeur de toxicologie à l'Université catholique de Louvain (Belgique). Ils ont alors identifié les sources de variabilité et mis au point un protocole d'analyse harmonisé qu'ont utilisé, dans un second temps, les laboratoires universitaires.»

Cette fois, les chercheurs ont abouti à des résultats similaires et cohérents sur le type de réaction provoqué dans les voies respiratoires des rongeurs. Ils ont décelé les mêmes phénomènes inflammatoires (une augmentation des globules blancs «neutrophiles») avec la même ampleur.

«Cette étude démontre que, si on le veut, on peut avancer dans l'évaluation de la nanotoxicité», commente Dominique Lison. Les auteurs soulignent également, comme l'a fait en France l'Anses, le déséquilibre de la recherche, entre les travaux sur le développement et les applications des nanomatériaux et ceux sur leurs effets potentiels.

Compte tenu du risque respiratoire, le Niosh a recommandé, le 24 avril, de limiter les concentrations des nanotubes et nanofibres de carbone à 1 µg/m<sup>3</sup> d'air. C'est la plus petite valeur mesurable de manière fiable.

**Le Monde, 8 mai 2013**

## America's cancer care crisis

The publication of a new report from the US Institute of Medicine (IOM) on Sept 10 paints a stark picture about the current and future demands on the country's cancer service provision. America currently has 14 million cancer survivors, 4% of its population, with 1.6 million new cancer cases diagnosed every year. That figure is anticipated to reach 2.3 million by 2030 as the country grapples with an increasingly elderly population, a burgeoning obesity epidemic, plateauing of a reduction in tobacco use, and spiralling costs in the provision of cancer care. More worrying still, the report describes the US health system as fragmented and ill-prepared to deal with the current inequities in cancer services, especially the need to reach out to ethnic minorities and elderly people.

Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis builds on a 1999 IOM report, which called for an improvement in the quality of US cancer care. Back then, although engaging parts of the oncology community at the time of its publication, the sad reality, acknowledged by authors of the new report, is that it failed to bring about substantive change in the way that US cancer services have

been delivered since the turn of the millennium. The new report, while acknowledging recent progress in cancer services – such as increased screening, better diagnosis, more precise surgery, and the potential of targeted molecular therapy – also clearly defines America's cancer care crisis: the enormous amount of time patients spend on therapy, often having to manage toxic side-effects of treatment, the financial burden of funding treatment if not covered by health insurance, and the underuse of both palliative care and psychosocial support for patients and their families who, the report states, end up briefing consultants in a serial manner with no co-ordination or joining up of care via electronic health records. A gloomy picture indeed.

The authors of the new report set out a framework for a strategic approach for change, including several recommendations for action. Central to their thinking is a conceptual framework with the aspirations of «delivering comprehensive, patient-centered, evidence-based, high-quality cancer care that is accessible and affordable to the entire US population». Six areas are highlighted as being crucial to the implementation of this framework: effective engagement and communication with patients; an adequately trained, resourced, and coordinated workforce; evidence-based cancer care, including the use of data from trials enrolling older patients with cancer; an improved learning and information technology approach to cancer care, including the future use of key metrics to assess the quality of care; translating new evidence into clinical practice, including the public dissemination of performance-related practice; and the creation of cancer care that is accessible and affordable, in which clinicians are rewarded on the quality, rather than purely the quantity, of care provided.

Laudable though this future vision of US cancer care is, there are very real concerns about how the principled aspirations of the report can translate into a change in the delivery of cancer services for patients. Although some recommendations – such as improved communication between clinicians and patients – can start today, other aspects of the report are inextricably linked to the complexity and fragmentation of a changing US health system, with its dizzying complexity of insurance plans, which may or may not cover an individual's access to cancer care. Meanwhile, 47 million uninsured Americans currently have no certainty of being able to access cancer services at all. Hope rests, of course, in the implementation of the Patient Protection and Affordable Care Act, which aims to extend coverage to an additional 25 million citizens by 2023; how it will improve cancer services, over and above its pledge to ensure improved cancer diagnosis through its cover of cancer screening programmes, remains uncertain.

The IOM report, comprehensive and considered as it is, with strong (if not new) values about

how cancer care in the USA should be delivered, can only be judged by its impact. To this end, the US oncology community must seize an opportunity – another opportunity, after the limited influence of the 1999 IOM report – to help put its new model for cancer care at the heart of America's health system. Otherwise, like its predecessor, it will remain just another report, to be consigned to history if it cannot translate into better – and fairer – cancer care for America.

**The Lancet, September 14, 2013**

## Consent comes late for a gift to medicine

Henrietta Lacks was only 31 when she died of cervical cancer in 1951 in a Baltimore, Maryland, hospital. Not long before her death, doctors removed some of her tumor cells. They later discovered that the cells could thrive in a lab, a feat no human cells had achieved before.

In the 62 years since, Ms. Lacks's cells have been the subject of more than 74,000 studies, many of which have yielded profound insights into cell biology, vaccines, in vitro fertilization and cancer.

But Henrietta Lacks, who was poor, black and uneducated, never consented to her cells' being studied, and her family was left out of decisions about that research.

Now the National Institutes of Health has come to an agreement with the Lacks family to grant them some control over how Ms. Lacks's genome is used. «In 20 years at N.I.H., I can't remember something like this,» Dr. Francis S. Collins, the institute's director, said.

The agreement, which does not provide the family with the right to potential earnings from research, was prompted by two projects to sequence the genome of the cells, called HeLa cells.

The agreement draws attention to a lack of policies to balance the benefits of studying genomes with the risks to the privacy of people whose genomes are studied – as well as their relatives.

The journalist Rebecca Skloot said in her 2010 book, «The Immortal Life of Henrietta Lacks,» that Ms. Lacks's family learned that their mother's cells were scattered around the world in 1973 when a scientist asked for blood samples to study the genes her children had inherited from her.

Family members tried to find more information. Some wanted some of the profits companies were earning from research. They were largely ignored for years.

Ms. Lacks is survived by children, grandchildren and great-grandchildren.

In March, scientists at the European Molecular Biology Laboratory published the genome of a line of HeLa cells, making it publicly available for downloading. Another study, sponsored by the National Institutes of Health at the University of Washington, was about to be published in Nature. The Lacks family was not made aware of either project.

«I said, 'No, this is not right,'» Jeri Lacks Whye, one of Henrietta Lacks's grandchildren, said. «They should not have this up unless they have consent from the family.»

Officials at the National Institutes of Health addressed the problem after the family raised its objections. The European researchers took down their public data, and the publication of the University of Washington paper was stopped.

«The biggest concern was privacy - what information was actually going to be out there about our grandmother, and what information they can obtain from her sequencing that will tell them about her children and grandchildren and going down the line,» Ms. Lacks Whye said.

The agreement means that the data from both studies should be stored in the institutes' database. Researchers can apply for access and will have to submit annual reports. Two members of the Lacks family will be on a working group at N.I.H. that will review the applications. The agreement does not provide the family with proceeds from any commercial products that may be developed.

The University of Washington researchers could see how Ms. Lacks got cancer. Cervical cancer is caused by human papillomavirus infections. Dr. Jay Shendure and his colleagues discovered the DNA of a human papillomavirus embedded in Ms. Lacks's genome. By landing at a particular spot, Ms. Lacks's virus may have given her cancer cells their remarkable endurance. Eric S. Lander, the founding director of the Broad Institute at Harvard University and the Massachusetts Institute of Technology, said resolving the privacy issues associated with such research would be crucial to taking advantage of the knowledge hidden in our genomes.

He said, «If we are going to solve cancer, it's going to take a movement of tens of thousands, or hundreds of thousands, of patients willing to contribute information from their cancer genomes towards a common good.»

**Tages-Anzeiger, The New York Times International Weekly, 16. September 2013**

## Roche braucht mehr Pferde im Stall

*Die Konkurrenz im Geschäft mit Krebspräparaten nimmt zu. Der designierte neue VR-Präsident Christoph Franz ist gefordert, Alternativen zu prüfen.*

Der designierte neue Verwaltungsratspräsident von Roche, Christoph Franz, kann seinem Wechsel vom deutschen Luftfahrtkonzern Lufthansa zum Basler Pharmariesen gelassen entgegensehen. Anders als sein Kollege Jörg Reinhardt, der den Posten als neuer VRP von Novartis schon Anfang August angetreten hat, dürfte Franz die Strategie und die Konzernausrichtung nicht umgehend auf die Probe stellen, wenn er wie geplant nach der Roche-GV am 4. März seine neue Aufgabe übernimmt. Roche ist Weltmarktführer im margenträchtigen Geschäft mit Krebsmedikamenten und muss im Gegensatz zu Novartis gegenwärtig auch keine grösseren Umsatzverluste wegen des Ablaufs wichtiger Patente kompensieren. Mittel- bis längerfristig ist aber auch die erfolgsverwöhnte Onkologiespezialistin mit heiklen Fragen konfrontiert.

Das Geschäft mit Krebsmedikamenten könnte sich zu einem Klumpenrisiko entwickeln, wie Birgit Kulhoff, Pharmaanalytikerin bei der Privatbank Rahn & Bodmer, gegenüber «Finanz und Wirtschaft» zu bedenken gibt. In den vergangenen Jahren ist es Roche nicht gelungen, neben der Onkologie, die fast die Hälfte zum Gesamtumsatz beiträgt, einen zweiten Wachstumsmotor in Gang zu setzen. ...

### Sorgen mit Diabetes Care

Ein weiteres Sorgenkind des Pharmakonzerns ist der Verkauf von Medizintechnikprodukten an Diabetiker. Der als Teil der Diagnostiksparte geführte Geschäftsbereich Diabetes Care leidet unter Preisdruck und musste bereits restrukturiert werden. Analysten fragen sich seit längerer Zeit, weshalb Roche dieses Geschäft nicht veräussert. ...

Im Onkologiemarkt lassen sich nach wie vor hohe Medikamentenpreise durchsetzen. Doch auf mittlere bis längere Sicht dürfte auch hier verstärkt Preisdruck entstehen. «Die Konkurrenz nimmt massiv zu», sagt Analytikerin Kulhoff und ergänzt: «Es ist unglaublich zu sehen, wie viele Unternehmen sich inzwischen auf das gleiche Behandlungsziel einschiesse.» Dabei unternehmen nicht nur Pharmaschergewichte wie die US-Grössen Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb und Merck grosse Anstrengungen in der Entwicklung neuer Krebsmedikamente. Auch unter Biotech-Gesellschaften tut sich viel. Um sich gegen den absehbaren Preisdruck zu wappnen, ist Roche nicht nur gezwungen, das Onkologieportefeuille ständig weiterzuentwickeln. Hilfreich wären auch Innovationen in anderen Wachstumsmärkten wie der Be-

handlung von Alzheimer sowie Hepatitis C und B. Vom neuen Verwaltungsratspräsidenten Christoph Franz sind rechtzeitig die nötigen Weichenstellungen gefordert.

### Als Outsider im Nachteil?

Hier den Durchblick zu haben, ist für einen Branchenaussenseiter wie den bisherigen Lufthansa-Vorsitzenden und früheren Kadermann der Deutschen Bahn eine besondere Herausforderung. Allerdings kann sich Franz im Verwaltungsrat auf die fachliche Unterstützung mehrerer Spezialisten wie des ehemaligen Roche-Pharmachefs Bill Burns und des in der Branche hochangesehenen früheren CEO der inzwischen von Roche vollständig kontrollierten US-Onkologietochter Genentech, Arthur Levinson, verlassen.

Analystin Birgit Kulhoff bedauert, dass Roche keinen Pharma-Insider gefunden hat, der als Nachfolger des in den Ruhestand tretenden Franz Humer für die Wahl zum VR-Präsidenten kandidiert. Kollegin Odile Runquist vom Brokerhaus Helvea wertet den Vorschlag hingegen als positiv. Christoph Franz verfüge über herausragende persönliche Qualitäten und einen eindrücklichen Leistungsausweis als Chef eines grossen internationalen Konzerns, schreibt sie in einem Kurzkommentar. Die Roche-Genussscheine schlossen am Montag nach der Bekanntgabe der Nominierung von Franz leicht schwächer. Am Dienstag tendierten sie seitwärts.

**Finanz und Wirtschaft, 18. September 2013**

## Le secret anticancer du rat-taupe nu

Le rat-taupe nu, *Heterocephalus glaber*, a l'air d'une créature fragile, sans défense, et pour tout dire improbable. Glabre comme un ver, les yeux atrophiés, deux petits trous en guise d'oreilles et d'encombrantes incisives, ce petit rongeur troglodyte relève plus de l'alien que du hamster, son proche cousin évolutif. Pourtant, le rat-taupe possède une arme de défense absolue, une résistance parfaite à tous les cancers qui lui confère une longévité de plus de trente ans, un record pour un mammifère aussi petit.

Depuis des décennies, la souris de laboratoire s'est imposée comme le modèle de choix pour étudier les cancers. En effet, il est très facile d'induire, chez cette espèce, différents cancers qui ressemblent aux nôtres. De surcroît, ce modèle permet l'étude des mécanismes génétiques et cellulaires impliqués dans le développement des cancers. Les recherches utilisant la souris ont conduit à de grandes avancées dans notre compréhension des cancers et l'identification de nombreux traitements. Pour autant, la lutte contre le cancer n'est pas terminée.



La résistance aux cancers du rat-taube invite à renverser la question, en cherchant à comprendre non pas comment un cancer se forme, mais comment un organisme prévient naturellement son apparition. C'est ce que font Vera Gorbunova et Andrei Seluanov, à l'université de Rochester. Leur équipe rapporte, dans le n° 346 de la revue *Nature*, avoir identifié un signal moléculaire permettant aux cellules du rat-taube de freiner leur prolifération et donc d'empêcher la formation de cancers.

Chez tous les animaux, la croissance cellulaire est régulée, entre autres, par les contacts entre les cellules: plus un tissu est dense, moins ses cellules prolifèrent. Cette sensibilité de contact à ses voisines est perdue par les cellules cancéreuses, et leurs divisions s'emballent alors. Les cellules perçoivent leur environnement, y compris les contacts avec leurs voisines, et s'y adaptent, grâce à des voies de signalisation. Ces voies agissent comme des relais moléculaires qui transfèrent un signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. La voie de signalisation impliquée dans la résistance aux cancers du rat-taube existe chez tous les mammifères, l'homme compris. Elle renseigne chaque cellule sur la densité de voisines qui l'entourent, et régule la prolifération cellulaire en conséquence. Dès qu'un tissu devient trop dense en cellules, sa croissance est freinée. Chez le rat-taube, cependant, la sensibilité de cette voie de signalisation est décuplée, si bien qu'un faible signal, quelques contacts cellulaires avec des voisines, suffit à stopper la prolifération, bien avant qu'une tumeur ne puisse se former. Cette découverte ouvre de nouvelles pistes de recherche dans la lutte contre le cancer, par exemple l'augmentation de l'activité de cette voie chez des patients.

Au-delà du cancer, ce travail illustre la nécessité de poursuivre l'exploration de la diversité du vivant. Si cet exercice d'accumulation de connaissances, sans but trop défini a priori (quelle idée d'étudier des rats-taupes!), suscite émerveillement et satisfaction intellectuelle, il peut également, par ricochet, nous révéler les solutions à des problèmes que l'évolution a résolus depuis des millions d'années.

**Le Monde science&médecine,  
25 septembre 2013**

## Tabac – La e-cigarette substitut idéal?

*Personne n'avait prévu le succès auprès des fumeurs de la e-cigarette. De plus en plus, les tabacologues voient en elle une aide au sevrage, mais bien des questions demeurent sur son efficacité et son innocuité*

La cigarette électronique va-t-elle devenir un médicament? Tel pourrait être le résultat d'un vote du Parlement européen mardi 8 octobre. Les députés européens doivent se prononcer sur la révision de la directive européenne sur les produits du tabac. L'une des dispositions est de classer l'e-cigarette comme un médicament - une décision qui n'interviendrait pas en France avant 2018 et ne se traduirait pas dans l'inter valle par un retrait du marché.

Elle n'en déclenche pas moins l'ire des utilisateurs et des fabricants, qui ont lancé, jeudi 19 septembre, un mouvement européen de défense de la cigarette électronique, appelé Vapin' Liberty. «Une telle décision serait un frein à la lutte contre le tabagisme, le risque étant de faire replonger ceux qui ont renoncé au tabac», plaide Brice Lepoutre, président de l'Association indépendante des utilisateurs de cigarette électronique (Aiduce).

Apparue avec le renforcement de l'interdiction de fumer dans les lieux publics en 2008, l'e-cigarette séduit de plus en plus. L'estimation de l'Eurobaromètre de mai 2012 dénombrait 500 000 vapoteurs en France et 3 millions qui déclaraient l'avoir essayée. Il y aurait aujourd'hui 1 million d'adeptes en France, selon les industriels. Soit 7,4% des 13,5 millions de fumeurs. Et plus de 4 millions en Europe.

Il n'y a pas une mais de nombreux types de cigarettes électroniques, les fabricants mentionnent plus de 400 références, plus de 200 saveurs (tabac, menthe, fruits, chocolat, etc.), avec de la nicotine à des taux variables. Jetable ou rechargeable, la cigarette électronique comporte une pile, un dispositif de stockage de «e-liquide» (cartouche ou réservoir) et un atomiseur. Une diode fonctionnant à l'électricité simule la combustion, qui dégage de la vapeur rappelant la fumée du tabac. Cet aérosol est inhalé. Des flacons de e-liquide permettent de recharger la cartouche.

L'e-cigarette suscite de vifs débats sur ses éventuels risques et sa réelle efficacité pour arrêter de fumer. Les avis sont partagés. Les lobbies sont puissants. Les experts ont souvent des liens d'intérêt avec telle ou telle industrie. ...

Le propylène glycol, qui produit l'effet de fumée, utilisé depuis longtemps dans les concerts ou discothèques, et la glycérine végétale qui représentent environ 95% des e-liquides posent question. De même que les parfums et additifs qui peuvent être ajoutés. «Est-ce que le fait d'absorber ces substances pendant de longues années peut être dangereux? On ne le sait pas», répond Catherine Hill, épidémiologiste à l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif (Val-de-Marne).

Certains sont même très réticents: l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déconseillé, en juillet, l'utilisation de cigarettes électroniques. La Ligue contre le cancer est même allée plus loin, fin août, en demandant le retrait du marché, au motif que ce produit ne participait pas à la dénormalisation du tabac.

A l'inverse, d'autres sont nettement plus positifs. Tel Jean-François Etter, professeur de santé publique à l'université de Genève et fervent défenseur de la cigarette électronique, qui parle d'une «révolution en termes de santé publique» dans son livre *La Vérité sur la cigarette électronique* (Fayard, 166 p., 11,90 €), qui sort mercredi 2 octobre. ...

Autre écueil à éviter: l'e-cigarette ne doit pas être une porte d'entrée vers le tabac. Une circulaire va prochainement en interdire la publicité; et l'interdiction de sa vente aux mineurs a été votée dans la loi relative à la consommation. Le ministère a, en outre, saisi le Conseil d'Etat afin d'évaluer les possibilités d'interdire de «vapoter» dans les lieux où il est interdit de fumer.

Dans les consultations, le point de vue des tabacologues sur la question a évolué. «Je vois des gens arrêter totalement avec la cigarette électronique, on ne peut que s'en réjouir», constate la docteure Béatrice Le Maître, responsable du service de tabacologie du CHU de Caen. «J'étais assez réticente et circonspecte il y a quelques années. Personne ne dissuaderait aujourd'hui un utilisateur», concède-t-elle.

Ainsi, après vingt-cinq ans de tabagie, Sophie Harif a arrêté de fumer du jour au lendemain grâce à l'e-cigarette. «Je n'ai ressenti aucun phénomène de manque, et je n'ai pas pris 1 gramme. La toux matinale cesse complètement, puis la voix, le souffle, l'odorat, le goût, le teint reviennent. On se trouve dans un état de sevrage tabagique sans les inconvénients», raconte-t-elle. ...

Les enjeux économiques sont importants. Le chiffre d'affaires (40 millions d'euros en 2012) devrait dépasser les 100 millions d'euros fin 2013, soit plus que celui des substituts nicotiques. Créé officiellement en janvier, le Collectif des acteurs de la cigarette électronique (CACE) fédère 60 membres, soit 70% du marché et plus de 2 000 emplois, affirme Mickael Hammoudi, son président. La première boutique d'e-cigarettes a ouvert à Caen en 2010. On en compte aujourd'hui 150, un chiffre qui devrait doubler d'ici la fin de l'année.

«L'industrie du tabac veut reprendre la main sur ce marché», selon le Comité national contre le tabagisme. Ainsi British American Tobacco (BAT) vient-il de lancer un modèle de cigarette électronique nommé «vype». Imperial Tobacco a fait une offre, début septembre, pour racheter la société chinoise Dragonite (qui revendique les brevets de l'e-cigarette).

«Les principaux groupes pharmaceutiques et du tabac étudient de très près le marché, en investissant lourdement dans des enquêtes aussi sophistiquées que discrètes», peut-on lire sur le site Web du Monde du tabac, proche des industriels.

Certains utilisateurs souhaitent, de leur côté, bannir le terme «cigarette» et préfèrent «vaporisateur personnel» ou «vaporette», pour rompre un peu plus avec le monde du tabac. Et «vapoter» fera sans doute son entrée dans le dictionnaire en 2014.

**Le Monde, 2 octobre 2013**

## Asbestopfer im juristischen Abseits

*Gut 3300 Arbeitnehmer sind in der Schweiz an den Folgen des Kontakts mit Asbest erkrankt. Viele starben an Krebs. Doch eine Möglichkeit, zusätzlich zu Suva-Leistungen Ansprüche geltend zu machen, haben sie bis heute nicht.*

«Asbest hat grosses menschliches Leid verursacht.» So sprach der Glarner Justizdirektor Andrea Bettiga vergangene Woche vor dem Glarner Kantonsparlament, und so sprechen alle, die von den Folgen berichten, die der feinfaserige Baustoff auf den menschlichen Körper hat. Die gesundheitlichen Konsequenzen wurden erst spät, zu spät, in vollem Ausmass erkannt. Die Schweiz verbot Asbest 1990. Das Einatmen des Baustoffs verursachte bei vielen, die ihm zuvor ausgesetzt waren, oft tödlich verlaufende Krankheiten: Staublunge (Asbestose), Bindegewebsvermehrung im Bereich des Brustfells, Lungen-, Brustfell- und Bauchfellkrebs.

### **Etwa 1600 Todesfälle**

Laut der neusten vorliegenden Statistik hat die Suva bis Ende 2011 insgesamt 3286 asbestbedingte Berufskrankheiten anerkannt, bei knapp der Hälfte davon handelte es sich um meist tödlich verlaufende Krebserkrankungen von Brust- oder Bauchfell (Mesotheliom). 178 Fälle betreffen italienische Arbeiter oder ihre Familien, die zum Teil nach Italien zurückgekehrt waren. Jedes Jahr zahlt die Suva Versicherungsleistungen in Höhe von 50 bis 60 Millionen Franken an Asbestopfer und deren Angehörige aus; seit 1984 hat sie dafür rund 850 Millionen Franken an Heilungskosten, Taggeldern, Renten, Hinterlassenenrenten und Integritätsentschädigungen ausgeschüttet. Pro Opfer macht das im Durchschnitt 300 000 Franken.

Die Verwendung von Asbest wurde erst mit Verzögerung verboten, nachdem spätestens Anfang der 1970er Jahre der Zusammenhang zwischen dem Einatmen von Asbest und dem Ausbruch

von Krebs hatte nachgewiesen werden können. Doch die Aufarbeitung ist längst nicht abgeschlossen. Dies zeigt sich am Beispiel der Eternit (Schweiz) AG, deren Arbeiter in den Fabriken in Niederurnen und Payerne mit dem Baustoff in Kontakt kamen. Nach Angaben von Eternit-Sprecher Balts Livio waren bis Ende 2009 für das Werk Niederurnen 231 Fälle anerkannt, für das Werk Payerne 3 Fälle.

Beide Werke begannen ab 1980, asbestfreie Produkte herzustellen. 1990 war der gesamte Hochbaubereich asbestfrei, 1994 entsprechend den gesetzlichen Anforderungen die gesamte Produktion. Das Glarner Kantonsparlament hat letzte Woche eine Motion abgelehnt, welche die Rolle des Staates bei der lebensgefährlichen Verarbeitung von Asbest beim Eternit-Werk Niederurnen aufarbeiten wollte. Die Regierung bezeichnete die Einsetzung einer kantonalen Untersuchungskommission als «weder angemessen noch zielführend», da die Verhütung von Berufskrankheiten Bundessache sei. «Das Thema», sagte Andrea Bettiga, «muss auf Bundesebene abgehandelt werden.»

### **(Zu) lange Latenzzeit**

Die Glarner Regierung liess dabei ausdrücklich offen, ob die Behörden den Schutz der Arbeitnehmenden seinerzeit genügend wahrgenommen haben. Die Verantwortung sei bei der Suva gelegen. In einer Stellungnahme zuhanden der Glarner Regierung hielt Suva-Generalsekretärin Judith Fischer ihrerseits fest, dass die Suva «zu jedem Zeitpunkt entsprechend der bekannten Gefährdung schnell und konsequent» gehandelt habe. Das Problem habe darin bestanden, dass durch die enorme Latenzzeit von bis zu 40 Jahren bis zum Ausbruch der Krankheiten der Zusammenhang mit Asbeststaub «leider erst sehr spät» habe erkannt werden können.

Als Folge der langen Latenzzeit werden die Betroffenen bis heute auch auf juristischer Ebene «bestraft», sieht das Obligationenrecht bis anhin doch für privatrechtliche Ansprüche eine Verjährungsfrist von zehn Jahren vor. Die Frist beginnt nicht mit Ausbruch der Krankheit zu laufen, sondern mit dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes – im konkreten Fall – mit Asbest. Das verunmöglichte den Geschädigten bisher weitgehend, zusätzliche Haftpflichtansprüche oder Schadenersatz geltend zu machen. Entsprechende Gerichtsurteile und laufende Fälle gibt es mehrere. Am kommenden Freitag wird das Obergericht Glarus den Fall eines einstigen Anwohners der Eternitwerke in Niederurnen behandeln, der mit Asbest in Berührung kam und in der Folge an Krebs starb. Beim Europäischen Gerichtshof in Strassburg sind zudem zwei Schweizer Asbestfälle hängig, in denen es darum geht, die Ansprüche von Asbestopfern durchzusetzen.

### **Weiterhin kein Schutz?**

Das Bedauern über die Asbestopfer ist gross. Während in Italien strafrechtliche Urteile gegen Stephan Schmidheiny, den ehemaligen Chef der Schweizerischen Eternit-Gruppe, kontrovers diskutiert werden, gehen in der Schweiz die Meinungen der Parteien über die Frage auseinander, ob Schadenersatzansprüche zusätzlich zu den Suva-Leistungen angemessen sind. Immerhin hat die Eternit (Schweiz) AG eine Stiftung eingerichtet, die auf freiwilliger Basis bei Härtefällen Leistungen ausrichtet.

Der Bundesrat hat 2011 – nicht zuletzt, um die Asbestopfer finanziell besser zu schützen – eine Erhöhung der Verjährungsfrist auf 30 Jahre vorgeschlagen. Nach Auskunft des Bundesamts für Justiz dürfte die Botschaft zum Verjährungsrecht noch dieses Jahr im Bundesrat behandelt werden. Aus Sicht der Asbestopfer ist unbefriedigend, dass die gewählte Verjährungsfrist angesichts der Latenzzeit von bis zu 40 Jahren für manche Fälle ungenügend ist. Sie müssen es auch als ungerecht empfinden, sollte eine in der Vernehmlassungsvorlage eingebaute übergangsrechtliche Regelung gutgeheissen werden. Diese sieht gemäss Schweizer Rechtstradition vor, dass das neue Recht nur für Fälle gilt, die nach bisherigem Recht nicht verjährt sind. Damit würde, wie der Winterthurer Anwalt von Opfern, Massimo Aliotta, moniert, den früheren Asbestopfern die Möglichkeit verwehrt, ihre Ansprüche jemals überhaupt geltend zu machen.

**Neue Zürcher Zeitung, 2. Oktober 2013**

## Unispital Zürich verstärkt Kontrollen bei heiklen Studien

*Die Spitalleitung reagiert auf die schweren Vorfälle bei einer Krebsstudie*

Ab 2004 lässt das Zürcher Unispital routinemässig alle seine 41 Kliniken und Institute von externen Fachleuten überprüfen. So will die Spitalleitung die Qualität der klinischen Forschung sicherstellen. Dabei geht es unter anderem um die Qualifikation der Ärzte, die Patienten in Studien betreuen, um die richtige Dokumentation der Studien und die korrekte Information von Swissmedic und kantonaler Ethikkommission. «Die Auditoren prüfen, wie die einzelnen Kliniken die Forschung mit Patienten organisiert haben», sagt Gregor Zünd, Direktor Forschung und Lehre am Unispital. Bisher seien solche Audits nicht systematisch, sonder stichprobenmässig erfolgt. Zudem bietet das Zentrum für klinische Forschung neu einen Kurs an, in dem Studienärzte den Umgang mit schwer kranken

Patienten üben. Denn häufig sind die Studienärzte noch jung und haben erst wenig klinische Erfahrung.

**Fall bisher nicht untersucht**

Mit diesen Massnahmen reagiert die Spitalleitung auf den Fall von Roberto A., den der TA publik gemacht hat. Der Hautkrebspatient hatte 2012 an einer Medikamentenstudie teilgenommen und eine schwere Nebenwirkung erlitten, die vom Studienleiter falsch eingeschätzt wurde. Erst nach Intervention der kantonalen Ethikkommission wurde der Fehler in

der Studiendokumentation korrigiert. Eine externe Überprüfung der Studientätigkeit an der Hautklinik hat bis heute nicht stattgefunden, obwohl die Spitalleitung dem Patienten dies mehrmals versprach. Auch das Heilmittelinstitut Swissmedic sah keinen Anlass, die Sache zu untersuchen.

Margrit Kessler von der Schweizerischen Stiftung SPO Patientenschutz beurteilt die regelmässigen Audits, die das Spital nun ankündigt, kritisch. Ob sie etwas bringen, hänge von den externen Prüfern ab. Diese müssten nicht nur

das nötige Fachwissen haben, sondern wirklich unabhängig sein. Laut Kessler wäre eine Ethikkommission aus einem anderen Kanton am besten dafür geeignet. Die Patientenschützerin bedauert überdies, dass das Unispital keine unabhängige Anlaufstelle für Patienten einrichtet, sondern sich mit der bestehenden Ombudsstelle begnügt: «Hauseigene Ombudsstellen sind nicht neutral, wenn es sich um mögliche Sorgfaltspflichtverletzungen handelt.»

**Tages-Anzeiger, 11. Oktober 2013**

**Maurice Tubiana**

Maurice Tubiana ist einer der Gründer der modernen Onkologie in Europa gewesen. Wir bringen hier die wesentlichsten Teile einer Würdigung, die in der französischen Tageszeitung «Le Monde» vom 26.9.2013 erschienen ist.

**Die Redaktion**

Eminent onkologin, Maurice Tubiana, mort mardi 24 septembre à Paris à l'âge de 93 ans, était à la fois médecin et physicien, une double formation qui fera de lui, dans les années 1960, un pionnier du développement de la radiothérapie moderne en Europe. ...

Il hésite entre les études médicales et la préparation aux grandes écoles. «J'ai tiré à pile ou face et je suis tombé sur médecine», disait-il, avouant un regret de ne pas avoir fait une classe préparatoire scientifique. Etudiant à Paris puis à Lyon, il entre dans la Résistance pendant l'Occupation, s'engage en 1943 dans les Forces françaises libres et combat avec les alliés. Il est blessé en 1944 en atterrissant dans le sud de la France.

**«Le souffle et l'esprit»**

Docteur en médecine en 1945, docteur en physique en 1947, il part aux Etats-Unis où il étudie la biophysique à Berkeley. «Toute ma carrière, remarquait-il, a été conditionnée par ces dix-huit mois passés aux Etats-Unis. Je n'avais, jusque-là, pas compris ce qu'était une médecine fondée sur la biologie moderne et l'alliance de la rigueur scientifique et l'intuition clinique.» En 1952, il devient professeur de physique médicale et entre à l'Institut Gustave-Roussy (IGR) à Villejuif dans le Val-de-Marne, où il fera une partie de sa carrière, jusqu'à en assurer la direction, de 1982 à 1988. Il sera aussi directeur de l'Institut de recherches de radiobiologie clinique de l'Inserm de 1966 à 1982. Expert consultant à l'Organisation mondiale de la santé puis à l'Agence internationale de l'énergie atomique, il a contribué à la création, en 1964, du Centre international de recherche sur le cancer, à Lyon. Il a appartenu à nombre de sociétés savantes – International Society of Radiation Therapy, International Society of Radiology, Académie des sciences, Académie nationale de médecine – et publié plus de 300 articles scientifiques. «Il revient à Maurice Tubiana d'avoir su donner le souffle et l'esprit» à la cancérologie française, écrit le professeur Thomas Tursz dans *La Nouvelle Médecine du cancer, histoire et espoir* (Odile Jacob, 288 p., 22,90 €).

Pionnier de la radiothérapie, le jeune Tubiana s'attaque avec succès à la maladie de Hodgkin et aux lymphomes malins, jusqu'alors considérés comme inéluctablement mortels. «Avec son équipe, ils ont été les

premiers à utiliser l'informatique pour définir les plans de traitement du patient et calculer la dosimétrie maximale en épargnant au mieux les tissus sains», écrit Thomas Tursz, qui a dirigé l'IGR de 1994 à 2010. Maurice Tubiana a aussi introduit en France d'autres usages de la radioactivité, notamment la scintigraphie. ...

Cette sommité qui se rendait au chevet de grands de ce monde, d'Evita Peron jusqu'à divers hiérarques poststaliniens des pays de l'Est, raconte Thomas Tursz, savait se faire discret: il y a quelques années, après une méchante chute dans la rue, il a attendu son tour pendant cinq heures aux urgences d'un CHU parisien, sans se faire connaître, rapporte un proche.

Auteur d'essais tels que *Le Refus du réel* (Robert Laffont, 1977), *La Lumière dans l'ombre, le cancer hier et demain* (Odile Jacob, 1991) ou *Le Bien-vieillir* (Ed. de Fallois, 2007), Maurice Tubiana militait pour un assouplissement des règles de départ à la retraite: «On devient vieux quand on se croit vieux», disait-il. Lui-même consacre son «après-retraite» à la santé publique et notamment à la lutte contre le tabagisme, y compris passif. Avec des collègues médecins, Gérard Dubois, Albert Hirsch, Claude Got et François Grémy, Maurice Tubiana fut dès la fin des années 1980 à la pointe de la politique de santé publique – un engagement contre tabac, alcool, accidents de la route et excès alimentaires qui leur valut d'être qualifiés selon les cas de sages ou d'ayatollahs.

L'un de ses chevaux de bataille sera aussi de réconcilier les Français avec la science, «mal vue dans notre société», écrivait-il. Il défendait le développement durable et l'«écologie-science» contre les mouvements écologistes, qu'il qualifiait tantôt d'idéologues, tantôt de fanatiques. ...

Toujours aussi peu politiquement correct, Maurice Tubiana prend la défense des OGM, dont les avantages l'emportent largement à ses yeux sur les inconvénients éventuels. Il s'en prend aussi au principe de précaution, dont il déplore qu'il ait été inscrit dans la Constitution.

Parmi ses derniers combats figure celui pour l'euthanasie. «Pour moi, la fin de vie n'est plus une perspective lointaine et j'assiste chaque jour à la dégradation de ce corps qui fut source de tant de joies et dont la déchéance m'humilie», constatait-il dans une tribune au Monde, datée du 14 décembre 2012. Il ajoutait: «Accompagnée de certaines précautions, l'euthanasie stimule le désir de vivre en donnant l'assurance que si l'existence devient une torture physique ou mentale, il pourra y être mis fin.» ...

**Le Monde, 26 septembre 2013**



## Colorectal cancer: much has been done, but there is still a long way to go

Piercarlo Saletti, Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Lugano

With more than 1.2 million new cases worldwide, colorectal cancer (CRC) remains a formidable health burden (1).

**Prognosis** is determined by tumour stage, biology- and patient-related factors (2). In stage II, lymphnode (LN) sampling <12, poorly differentiation, vascular/lymphatic/perineural invasion, T4, and intestinal occlusion or perforation are associated with poorer prognosis. Unsurprisingly, an increased number of LNs involved correlates with poorer prognosis, but, more surprisingly, the number of sampled LNs *per se* confers prognostic information, even if none are involved (3). Microsatellite instability (MSI) is a strong prognostic factor in early CRC. MSI-high patients have a better prognosis in stage II and III than low frequency MSI or MSI stable patients (4,5). Also SMAD4 loss of expression appear to be an independent favourable prognostic factor (6).

**Surgery** is the mainstay of cure for localized disease. As for rectal cancer, total mesorectal excision is the standard procedure (7). High-resolution MRI predict the possibility of achieving a clear circumferential margin, which strongly predict local recurrence and poor survival (8,9), together with extent of extramural spread, LN burden and low-lying position. Based on MRI findings, patients are categorized into 3 risk groups (10). In moderate/high risk patients, both neoadjuvant short-course radiotherapy and long-course chemoradiation reduce local relapse compared with surgery alone, but they have no impact on overall survival (OS), apart from Swedish trial (11). Since distant metastases account for the majority of deaths in rectal cancer, there is a strong rationale for upfront chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy (NaCxT) alone resulted in high radiological and promising pathological complete response rate in phase II trials (12-15). Further investigation is warranted to determine if patients with moderate risk may be considered for NaCxT alone, which would avoid unnecessary radiotherapy-associated toxicity. High-risk patients remain in need of intensified treatment to improve outcomes, and NaCxT merits further evaluation in addition to chemoradiation.

Advances of **adjuvant chemotherapy (AdCxT)** in colon cancer have been limited to the addition of oxaliplatin and the substitution of capecitabine for 5Fluorouracil (5FU). In **stage III**, AdCxT reduces the risk of death by absolute 15-20% with fluoropyrimidine and oxaliplatin combination (16-18). However, the survival benefit of oxaliplatin is less robust in some circumstances. Thus, capecitabine is an appropriate option for patients considered to have a low recurrence risk (e.g., limited LN involvement, older and/or less fit patients with comorbidities unsuitable for doublets) (19). Unlike oxaliplatin, irinotecan failed to improve OS in adjuvant setting (20,21). Disappointing results have been also obtained with targeted agents, and both bevacizumab (Bev) and cetuximab failed to show any survival gain in combination with standard chemotherapy (22-24). In **stage II**, the use of AdCxT remains controversial, with an absolute survival improvement of 3.6% for 5FU (25). Stage II high-risk patients may be considered for adjuvant fluoropyrimidine, although prognosis is often underestimated in this subgroup (5-yrs OS 87-90%) (26). In stage II, evidence do not support the addition of oxaliplatin to 5FU (26,27), nevertheless oxaliplatin may be considered in case of multiple risk factors or younger age (28). Stage II patients who exhibit MSI have an excellent prognosis and do not appear to benefit from adjuvant 5FU (29). Finally, in stage II patients the risk-benefit ratio for AdCxT needs to be discussed on a case-by-case basis.

In **metastatic CRC (mCRC)**, survival has improved from about 6 months to above 24 months in the most recent trials. The initial consideration is whether the treatment goal is curative (immediately or potentially resectable disease) or palliative (with the aims of prolongation of survival, symptoms control and QoL). Integrating systemic therapy and surgery in patients with limited liver and/or lung metastases, 5-yrs OS varies from 40-60% (30,31). The management of mCRC involves various agents, given across a continuum. Interchangeable doublets (FOLFOX, FOLFIRI or their variations) are recommended when immediate tumor control is desirable (e.g. rapidly progressing disease, disease-related symptoms) (32-34). Based on conflicting results regarding the overall efficacy and toxicity concerns, the triplet FOLFOXIRI is not standard, although it may be appropriate where maximizing tumor response may lead to curative liver resection (35,36). The ability of biologics to provide a survival benefit is now well-established, although the gain has been below expectations. In first-line, the addition of Bev to oxaliplatin- or irinotecan-based regimens improves progression free-survival (PFS) and, with irinotecan, OS compared with chemotherapy alone (37,38). Bev also improves OS in second-line and, with a different chemotherapy backbone, beyond first progression on Bev-based regimens (39,40). KRAS mutations are predictive of nonresponse to anti-



EGFR MoAbs cetuximab and panitumumab, although other oncogenes (e.g. BRAF, NRAS, PIK3CA) appear to be involved in anti-EGFR resistance. Trials assessing the benefit of anti-EGFR MoAbs added to chemotherapy have produced conflicting results, and the improved outcomes across differing endpoints with the addition of cetuximab to irinotecan-based chemotherapy, as seen in the CRYSTAL trial, have not been consistently replicated (41-46). More recently, ziv-aflibercept in second-line combined with FOLFIRI and regorafenib in late-stage disease joined the treatment armamentarium, based on statistically but clinically modest OS improvement (47,48). Within this plethora of novel agents, a sequence of initial single-agent fluoropyrimidine followed by combination chemotherapy can be considered for slowly progressing and/or asymptomatic disease (33,49,50). Choosing oxaliplatin-based regimens, a stop-and-go strategy is reasonable in responding patients, who continue on maintenance chemotherapy +/- Bev (51-53); alternatively, selected patients can undergo chemotherapy holiday, under strict surveillance. Observation could be considered in selected patients that are asymptomatic and/or with nonprogressive disease (54).

**In summary,** AdCxT for stage III colon cancer has advanced but not to the same degree as treatment for mCRC; moreover, its role in stage II remains controversial. In mCRC, the focus of current research is the role of maintenance and the potential place for other biological agents (55) or chemotherapeutic compounds (56). A major focus for the future work will be better patient selection with new predictive biomarkers for anti-EGFR agents, but also the discovery of predictive markers for anti-VEGF therapy, in order to treat the right patient with the right drug (57).

## References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917
2. Graham JS, Cassidy J. Adjuvant therapy in colon cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:99-109
3. West NP, Hohenberger W, Weber K et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28:272-8
4. Hutchins G, Southward K, Handley K et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-707
5. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-Fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 863-875
6. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1635-46
7. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9
8. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333:779
9. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role of the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-12
10. Dewdney A, Cunningham D, Chau I. Selecting patients with locally advanced rectal cancer for neoadjuvant treatment strategies. *Oncologist* 2013;18:833-42
11. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-50
12. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:241-8
13. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620-7
14. Schrag D, Weiser MR, Goodman Ka et al. Neoadjuvant FOLFOX with bevacizumab but without pelvic radiation for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3511
15. Fernandez-Martos C, Estevan R, Salud A et al. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3586
16. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51
17. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768-74
18. Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-71
19. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012;23:1190-7
20. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-61
21. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-25
22. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:359-64
23. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1225-33
24. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1383-93
25. Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-9
26. Yothers GA, Allegra CJ, O'Connell MJ et al. The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 3507)

27. André T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16
28. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479-2516
29. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-26
30. Lise M, Da Pian PP, Nititi D et al. Colorectal metastases to the liver: present results and future strategies. *J Surg Oncol* 1991;Suppl 2:69-73
31. Bismuth H, Adam R, Navarro F et al. Re-resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:353-364
32. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237
33. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-152
34. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-4875
35. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6
36. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al. FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805
37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9
38. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42
39. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44
40. Kubicka S, Greil R, André T et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24:2342-9
41. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-9
42. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71
43. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-14
44. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755-62
45. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-13
46. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705
47. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-506
48. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12
49. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42
50. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1032-44
51. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400
52. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-33
53. Koopman M, Lieke HJ, Simkens LHJ, Ten Tije AJ et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3502)
54. Price TJ, Townsend AR, Beeke C et al. «Watchful waiting» for metastatic colorectal cancer, antediluvian or an option to be considered again? *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8:10-3
55. Troiani T, Martinelli E, Morgillo F et al. Targeted approach to metastatic colorectal cancer: what comes beyond epidermal growth factor receptor antibodies and bevacizumab? *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:51-72
56. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993-1001
57. Kopetz S. «Right drug for the right patient». *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013;2013:115-2015

## Correspondence:

Dr. med. Piercarlo Saletti  
 Vice head of Medical Oncology  
 Oncology Institute of Southern Switzerland  
 Ospedale Italiano, CH-6900 Lugano  
 piercarlo.saletti@eoc.ch

## Kolonkarzinomscreening 2013: Sind wir einen Schritt weiter?

Urs A. Marbet, Kantonsspital Uri,  
Peter Bauerfeind, Universitätsspital Zürich

Der Darmkrebs gehört in der Schweiz zu den drei häufigsten teils tödlich verlaufenden Krebsarten. Circa 60 auf 1000 Männer und 40 auf 1000 Frauen werden in ihrem Leben an einem kolorektalen Karzinom erkranken und nahezu 40% von diesen sterben in der Schweiz auch heute noch daran. Unser Wissen über eine gesunde Lebensweise mit regelmässiger sportlicher Betätigung und Konsum von Gemüse und Früchten und weniger Fleisch hat an dieser Tatsache wenig geändert. Wird der Darmkrebs früh entdeckt, ist er meistens heilbar. Ist der Krebs bei der Entdeckung jedoch schon fortgeschritten, heisst dies meist Chemotherapien und nicht selten auch späterer Tod. In einer von der Krebsliga Schweiz unterstützten prospektiven Kohortenstudie in den Kantonen Glarus und Uri waren jedoch weniger als 20% der Karzinome, die erst wegen Beschwerden entdeckt wurden, in einem frühen, meist heilbaren UICC Stadium I<sup>1</sup>. All dies weist darauf hin, dass ein Bevölkerungsscreening sinnvoll sein könnte. Lange fehlten jedoch aussagekräftige kontrollierte Studien, die den Nutzen des Screenings untersuchten.

### Die Darmkrebsvorsorge ist heute durch randomisierte kontrollierte Studien gut belegt

2010 wurden die Resultate der britischen Sigmoidoskopiestudie publiziert, bei der 170'000 Leute randomisiert worden waren. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11 Jahren war in der Screeninggruppe die tumorbezogene Mortalität 31% tiefer (intention to treat Analyse)<sup>2</sup>. Zusätzlich zeigte sich, dass nach Abtragung der Polypen im distalen Kolon später 36% weniger Kolonkarzinome auftraten. In einer ähnlich durchgeführten amerikanischen Studie wurden diese Daten bestätigt<sup>3</sup>. Diese Daten beweisen, dass mittels endoskopischem Screening und Polypektomie die Inzidenz und Mortalität des Darmkrebses relevant gesenkt werden können. Ob dies für das ganze Kolon in gleichem Ausmass gilt, ist nicht restlos klar. Vor allem flache, serratierte Adenome, die gehäuft im rechten Hemicolon vorkommen, werden nicht selten verpasst. Eine sehr gute Evidenz für den Nutzen des Screenings mittels Kolonoskopie brachte unsere 2012 publizierte Langzeitstudie aus den Kantonen Uri und Glarus<sup>1</sup>. In dieser prospektiven Bevölkerungsstudie wurden im Jahre 2000 1'912 Personen im Alter zwischen 50 und 80 vorsorglich kolonoskopiert und nachkontrolliert. Gleichzeitig wurde die restliche Bevölkerung, ein Kontrollgrup-

pe von 20'000 Leuten, bezüglich Auftreten von Kolonkarzinomen verfolgt. Leute mit und ohne Screening waren bezüglich Geschlecht, Alter, Beruf, Familienanamnese, Gewicht und Lebensgewohnheiten vergleichbar. Nach einer Beobachtungszeit von über 6 Jahren fand sich eine massiv reduzierte Mortalität bei den endoskopierte Leuten (OR 0.12 (95% CI 0.01-0.93)). Zudem traten bei den Endoskopierte weit weniger neue Karzinome auf (OR 0.39 (9.5% CI 0.16-0.59)). 100 Leute mussten untersucht werden, um ein Karzinom (inkl. hochgradige Dysplasie / Karzinoma in situ) zu finden, und 140, um das Auftreten eines Karzinoms zu verhindern. Glücklicherweise waren Komplikationen bei der Endoskopie sehr selten und traten fast ausschliesslich nach Polypektomien auf. Auf 500 Untersuchungen kam es zu einer schwerwiegenden Komplikation (schwere Blutung oder Perforation). Niemand brauchte jedoch eine Bluttransfusion und keiner musste operiert werden. Dennoch muss man damit rechnen, dass wohl einer auf 2 – 4'000 Leute nach einer Screeningkolonoskopie operiert werden muss. Derartig gute Resultate können aber nur bei einer optimalen Darmvorbereitung und sehr guter Qualität der Kolonoskopie erreicht werden. Zusätzlich müssen Leute mit Adenomen endoskopisch nachkontrolliert werden ([www.sggssg.ch](http://www.sggssg.ch))

### Für ein Bevölkerungsscreening muss man neben der Kolonoskopie noch andere Methoden anbieten

In unserer kostenlosen Bevölkerungsscreeningstudie waren weniger als 15% bereit, eine vorsorgliche Darmspiegelung machen zu lassen und die Erfahrungen in den umgebenden Ländern sind nicht besser. Damit der Darmkrebs jedoch wirklich seltener wird oder zumindest nicht mehr zu langen Therapien oder gar zum Tod führt, ist entscheidend, dass die Bevölkerung bereit ist, die Vorsorgeprogramme mitzumachen. Seit langem kennen wir die riesigen Bevölkerungsstudien mit regelmässiger Stuhluntersuchung auf verborgenes Blut mittels dem unspezifischen Haemoccult. Der Test fand in der Schweiz keine grosse Akzeptanz. Der Nutzen war bescheiden, der Aufwand mit Diät mühsam, die Auswertung unhygienisch und ungenau und der Darmkrebs wurde oft verpasst. Die neueren Stuhlteste mit für Haemoglobin spezifischen Antikörpern brauchen keine Diät mehr und die Resultate sind genau und einfach auswertbar. Verschiedene Studien zeigten auch, dass hiermit weniger Kolonkarzinome als mit dem Haemoccult verpasst werden. Entgegen der weit verbreiteten Meinung ist die Wertigkeit der verschiedenen angebotenen Teste äusserst unterschiedlich und die meisten sind schlecht evaluiert. Es gibt nur wenige prospektive Daten, die unter Screeningbedingungen erhoben wurden und generell mittels Kolonoskopie nachkontrolliert wurden. In einer prospektiven Studie aus Deutschland<sup>4</sup> waren je nach Test trotz vergleichbarer Sensitivität für Blut teilweise 5%, teils aber auch beinahe 50% der Proben – meist falsch – positiv. Weit



konstantere Resultate zeigen neue spezifische quantitative immunologische Stuhlteste<sup>5,6</sup>. Die eingestellte Sensitivität entscheidet, wie viele Proben positiv ausfallen und wie viele Karzinome entdeckt werden. Erfreulicherweise kann das Kolonkarzinom auch mit diesen neuen Stuhltesten oft im Frühstadium bereits entdeckt werden. In einer kürzlich publizierten randomisiert kontrollierten Bevölkerungsstudie aus Spanien<sup>5</sup> bei 50'000 Leuten waren zwei Drittel der entdeckten Karzinome in einem Frühstadium UICC I, unabhängig davon, ob die Vorsorge mittels immunologischem Stuhltest oder mittels Kolonoskopie durchgeführt worden war. Dennoch werden auch mit diesen quantitativen Stuhltesten gewisse Tumoren verpasst. Zudem werden viele Adenome verpasst, so dass die Teste zur Prävention des Darmkrebses wenig geeignet scheinen. Dies ist auch der Grund, dass diese Stuhlproben alle zwei Jahre wiederholt werden müssen. Die Akzeptanz und Teilnehmerate sind beim Bevölkerungsscreening jedoch entscheidend. Obwohl mit entsprechender Medikation heute eine Darm Spiegelung meistens schmerzarm durchführbar ist, ist die Akzeptanz, alle zwei Jahre einen Stuhltest durchzuführen, oft wesentlich besser. Deshalb werden schlussendlich in Bevölkerungsstudien mittels immunologischen Stuhltesten teils mehr Kolonkarzinome gefunden als mit der Endoskopie, obwohl bei den Stuhltesten weit weniger Spiegelungen durchgeführt werden<sup>5</sup>. Um eine möglichst hohe Teilnehmerate zu erreichen scheint es deshalb sinnvoll, wenn sowohl die Kolonoskopie wie auch ein optimaler Stuhltest den Leuten als Vorsorgemethode angeboten wird. Je höher das Darmkrebsrisiko allerdings ist (Tabelle 1), desto dringlicher muss die Kolonoskopie empfohlen werden.

**Andere Screeningmethoden sind spannend, aber noch nicht spruchreif**

Mehrere Studien zeigten, dass auch mittels radiologischer Dickdarmuntersuchung mit Computertomographie oder MRT der Darmkrebs in einem frühen Stadium gefunden werden kann. Die Strahlenbelastung, die ebenfalls notwendige unangenehme Vorbereitung zur Darmentleerung und die teils dennoch notwendige Kolonoskopie sind nebst den Kosten Gründe, dass diese Methoden zum Bevölkerungsscreening zur Zeit nicht empfehlenswert sind. Zudem werden die wichtigen flachen Läsionen im proximalen Kolon und viele kleinere Adenome verpasst. Spannend ist auch die Kapselendoskopie, die aber nicht immer das ganze Kolon erfasst und auf eine exzellente Reinigung des Darmes angewiesen ist. Der Preis, die danach oft notwendige Spiegelung und die mangelnde Datenlage stehen einem generellen Einsatz zur Darmkrebsvorsorge entgegen. Viel geforscht wird auch nach Tumormarkern im Stuhl, Blut, ja sogar der Atemluft. Die Datenlage ist aktuell aber noch ungenügend.

**Das Darmkrebscreening wird neu von den Krankenkassen übernommen**

Auch das BAG liess sich von der verbesserten Datenlage überzeugen, so dass seit Juli dieses Jahres die Kolonoskopie und die zweijährliche Untersuchung des Stuhles auf okkultes Blut als Darmkrebsvorsorge bei 50 bis 69 Jährigen kassenpflichtig wurden. Dies ist sicher ein Meilenstein auf dem Weg, den Darmkrebs verhüten oder wenigstens heilen zu können. Gleichzeitig ist dies für uns Ärzte aber auch eine Verpflichtung. Einerseits müssen wir die Bevölkerung darüber informieren, dass wir etwas gegen den Darmkrebs tun können. Andererseits

Tabelle 1

**Faktoren, die das Darmkrebsrisiko erhöhen:**

*Massiv erhöhtes Risiko, oft schon in jungen Jahren\*:*

Familiäre Tumorsyndrome wie

- Familiäre adenomatöse Polypose
- Hereditäres Non Polyposis Coli Syndrom (Lynch Syndrom) (gehäuftes Auftreten von Kolonkarzinomen, Magenkarzinomen, Endometriumkarzinom, urogenitalem Karzinom und Pankreaskarzinom in jungem Alter bei erstgradig Verwandten über mehrer Generationen)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)

Primär sklerosierende Cholangitis

*Erheblich erhöhtes Risiko\*:*

Eigenes früheres Kolonkarzinom oder multiple oder fortgeschrittene Adenome

Familiäre Belastung mit Kolonkarzinomen bei erstgradig Verwandten, vor allem wenn diese vor dem 50. Altersjahr aufgetreten sind

*Andere Risikofaktoren:*

- |                       |                     |
|-----------------------|---------------------|
| Rauchen               | Adipositas permagna |
| Metabolisches Syndrom | Haemochromatose     |

\*) Krebsvorsorge möglichst mit einem Spezialisten besprechen



müssen wir aber auch dafür sorgen, dass die Qualität der Vorsorge gut ist. Bei der Kolonoskopie beginnt dies bei der optimalen Darmreinigung vor der Untersuchung, gefolgt von einer sorgfältigen Spiegelung, bei der alle Tumorstufen gefunden und abgetragen werden, bis zur Nachkontrolle, wenn bei der Spiegelung Polypen gefunden wurden. Aber auch beim Stuhltest muss der Arzt wissen, dass nicht jeder gleichwertig ist. Für ein flächendeckendes Screening sollten auch die neuen quantitativen Teste angeboten werden, wie sie neu in der Zentralschweiz eingeführt wurden, aber noch nicht generell in der Schweiz erhältlich sind. Zudem ist bei diesen Testen entscheidend, dass die Leute regelmässig die Kontrolle alle zwei Jahre wiederholen.

Zur Zeit sind Leute, die sich für eine Darmkrebsvorsorge entscheiden, noch nicht von der Franchise befreit. Dies kann dazu führen, dass gewisse vor den Kosten zurückschrecken. Es ist zu hoffen, dass auch die Franchisenerfreierung mittelfristig eingeführt wird. Im Kanton Uri ist zur Zeit ein Vorsorgeprogramm angelaufen, bei dem der Kanton die Franchise übernimmt und gleichzeitig die Qualität der Vorsorge überwacht. Es gibt wohl keinen Tumor, bei dem bessere Vorsorgemöglichkeiten bestehen als beim Darmkrebs. Es ist zu hoffen, dass die Schweizer Bevölkerung zunehmend davon Gebrauch macht.

## Literatur

1. Manser CN et al: Colonoscopy screening markedly reduced the occurrence of colon carcinoma and carcinoma related death. A closed cohort study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 110-17
2. Atkin WS et al: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1624-33
3. Schoen RE et al: Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *New Engl J Med* 2012; 366: 2345-57
4. Hundt S et al: Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Annals Intern Med* 2009; 150: 162-9
5. Quintero E et al: Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *New Engl J Med* 2012; 366: 697-706
6. Brenner H, Tao S: Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013;49:3049-3054.

## Korrespondenz:

Prof. A. Marbet  
Kantonsspital Uri  
Spitalstrasse 1  
CH-6460 Altdorf  
urs.marbet@ksuri.ch

## 17. Internationales Seminar

«Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»

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



Deutschsprachig-Europäische  
Schule für Onkologie

### Seminarziele und -Leitung:

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

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

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

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

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

**Informationen:** Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP

Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, Tel. +41 (0)71 243 00 32 – Fax +41 (0)71 245 68 05

E-Mail: [deso@oncoconferences.ch](mailto:deso@oncoconferences.ch) – Web: [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)

## Kolorektales Karzinom in der Schweiz

Michael Montemurro, Präsident SAKK Projektgruppe Gastro-intestinal Cancer, USZ Zürich

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Krebsursache in westlichen Ländern und die dritthäufigste in der Schweiz mit 1600 Todesfällen pro Jahr. In der Schweiz wird bei geschätzten 4000 Einwohnern pro Jahr ein kolorektales Karzinom zum ersten Mal diagnostiziert. Die Prävalenz beträgt geschätzte 32'000 Erkrankte. [1] Diese Zahlen machen die grosse Bedeutung der Erkrankung klar und stellen den Grund dar, dass einige Länder ein kolonoskopisches Screening anbieten, um die Zahl kolorektaler Karzinome zu senken. [2] Begrenzte Teilnahmebereitschaft der Bevölkerung [3], aber auch Kosten und die erforderliche Zahl an Untersuchern verhindern bisher ein solches Programm in der Schweiz.

Die Rate an Krebserkrankungen und die Gesundheit der Bevölkerung wird in modernen Gesellschaften erheblich durch Übergewicht, Inaktivität und Ernährung beeinflusst. Dies gilt auch für das kolorektale Karzinom bei dem fast die Hälfte aller Erkrankungen durch Übergewicht, körperliche Inaktivität, Alkohol, Rauchen, Ernährung und andere beeinflussbare Risikofaktoren bedingt sind. [4] Regelmässige körperliche Aktivität reduziert nicht nur das Risiko überhaupt an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken um 25% [5], sondern verbessert auch das Langzeitergebnis bei Patienten nach kurativer Resektion. [6-8]

Die meisten kurativ operierten Patienten im Stadium III und II mit Risikofaktoren erhalten heute eine adjuvante Therapie, um eine relative Senkung der Rezidivrate zu erzielen. Aktuelle Versuche die adjuvante Therapie durch Zugabe von EGFR-[9,10] oder VEGF-Antikörpern [11,12] zu verbessern, waren nicht erfolgreich.

Die Initialbehandlung metastasierter Patienten richtet sich nach der Ausdehnung der Erkrankung und dem Allgemeinzustand des Patienten. [13,14] Versucht wird aber alle Tumormanifestationen operativ zu entfernen [15], um dem Patienten ein langfristiges Überleben zu ermöglichen. Dies gelingt nur bei wenigen, ausgewählten Patienten und auch in dieser Gruppe liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren sicher unter 50%. [16-20] Lokaltherapeutische Verfahren, wie die Radiofrequenzablation [21] und die selektive interne Radiotherapie [22] haben die Therapieoptionen dieser Patienten erweitert.

Patienten mit einer nicht resezierbaren Erkrankung erhalten eine Chemotherapie [13]. Der typische Patient erhält heute Kombinationen aus 5-Fluorouracil/Capecitabine mit Irinotecan oder Oxaliplatin und Cetuximab/Panitumab, Bevacizumab oder Afibercept, die bei jeder Progression gewechselt werden, womit ein medianes Überleben von 2 Jahren erreicht wird.

Alle wirksamen Substanzen sollten bei einem individuellen Patienten Anwendung finden (können) [23], wobei EGFR-Antikörper nur bei Karzinomen mit KRAS-Wildtyp [24,25] eingesetzt werden sollten.

Zu den wirksamen Substanzen gehören die sogenannten targeted therapies, die EGFR-Antikörper Cetuximab [26] und Panitumumab [27-29], der VEGF-AK Bevacizumab [30-32], Afibercept [33], die Zytostatika Oxaliplatin [34,35] und Irinotecan [36], sowie die Standardsubstanz 5-Fluorouracil [37] bzw. Capecitabine [38,39]. Zwei Studien haben für die Kombination aus Bevacizumab mit Cetuximab bzw. Panitumumab negative Ergebnisse berichtet, sodass diese Kombination nicht weiter untersucht wird. [40,41]

Regorafenib zeigte nach Versagen der og. Substanzen eine Verbesserung sowohl des progressionsfreien als auch des Gesamt-Überlebens [42] und stellt seit kurzem eine weitere Therapieoption dar.

Heute ist strittig bzw. unklar, welches die optimale Sequenz von Mono- bzw. Kombinationstherapien für einen individuellen Patienten ist. [43-46] Die Bedeutung und der Einfluss von Therapiepausen [47-49], aber auch die Fortführung von Bevacizumab als Erhaltungstherapie (Trial SAKK 41/06) [50] oder über die Progression hinaus wird kontrovers diskutiert. [51,52]

In der Schweiz untersucht die SAKK Projektgruppe Gastrointestinal Cancers aktuell den Einsatz von Cetuximab in der Therapie älterer Patienten mit kolorektalem Karzinom (KRAS wt), bereitet verschiedene Phase II-Studien vor und möchte die Rolle der körperlichen Aktivität beim kolorektalen Karzinom untersuchen.

Die Referenzen können online unter folgendem Link abgerufen werden: <http://sakk.cb/en/download/179>.

### Korrespondenz:

Dr. med. Michael Montemurro  
Präsident SAKK Projektgruppe Gastro-intestinal Cancer  
Onkologie, USZ Zürich  
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich  
michael.montemurro@usz.ch

## Kassenpflicht für Kolonkarzinom-Früherkennung

Katrin Haldemann, ehem. Programmleiterin  
Darmkrebsprävention, Krebsliga Schweiz

Die Früherkennung von Dickdarmkrebs (Kolonkarzinom) wird ab dem 1. Juli 2013 von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) für alle 50- bis 69-jährigen Frauen und Männer bezahlt. Das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) hat dem eingereichten Leistungsantrag teilweise zugestimmt. Dieser Entscheid ist als erster erfolgreicher Zwischenschritt zu betrachten.

Eine Etappe ist geschafft: Seit dem 1. Juli 2013 ist die Kostenübernahme der Kolonkarzinom-Früherkennungsuntersuchungen für 50- bis 69-Jährige im Leistungskatalog der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) [1] geregelt (siehe Kasten). Das EDI bewilligt diese Leistung allerdings ohne ein damit einhergehendes Programm vorauszusetzen und ohne Franchisebefreiung (im Unterschied zur systematischen Brustkrebs-Früherkennung). Falls ein Kanton ein organisiertes Programm einführen will, wird das EDI prüfen, ob die Untersuchung mit Franchisebefreiung durchgeführt werden kann. Die Krebsliga Schweiz und die Trägerschaft «Kolon Karzinom Screening Programm» (KKP) erachten den Entscheid zugunsten einer besseren Kolonkarzinom-Früherkennung als Schritt in die richtige Richtung.

### Projektlead bei der Krebsliga

Die Krebsliga Schweiz nahm 2008 das Heft in die Hand und erarbeitete einen Antrag auf Kostenübernahme durch die OKP für die Leistungen eines KKP [2]. Der Antrag der Krebsliga Schweiz wurde von Fachorganisationen eng begleitet und im April 2011 zusammen mit den Trägern (Kollegium für Hausarztmedizin, Magendarmliga Schweiz, pharmaSuisse, Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie und Viszeralchirurgie und swiss cancer screening) beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) eingereicht.

### Fehlende gesetzliche Grundlage als Antrieb

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Früherkennung des Kolonkarzinoms waren bisher alles andere als ideal. Die Kolonkarzinom-Früherkennung war in der OKP nur auf eng definierte Risikogruppen beschränkt [3]. Bereits im Nationalen Krebsprogramm 2011–2015 [4] wurde die wissenschaftliche Evidenz für eine systematische Kolon-

karzinom-Früherkennung in der Schweiz aufgezeigt. Aus den Ergebnissen des Berichts «Darmkrebs-Früherkennung in der Schweiz 2005» [5] und der Gesundheitsbefragung 2007 [6] ist ersichtlich, dass in der Schweiz bereits viele opportunistische Kolonkarzinom-Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt werden.

### «Kolon Karzinom Screening Programm» (KKP)

Im Rahmen eines qualitätsgesicherten (organisierten) Programms werden beschwerdefreie Frauen und Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren systematisch erfasst und regelmässig zu einer Früherkennungsuntersuchung eingeladen. Im Rahmen eines Programms ist die Untersuchung von der Franchise befreit. Bei Screening-Untersuchungen geht es darum, eine möglicherweise bestehende Krankheit zu erkennen, bevor Symptome auftreten. Das Kolonkarzinom in einem frühen Stadium zu entdecken und zu behandeln, ist sehr gut möglich.

Im Antrag wurde die wissenschaftliche Grundlage der Untersuchungsmethoden mit dem Stuhltest auf okkultes Blut (FOBT) alle zwei Jahre oder eine Screening-Koloskopie alle zehn Jahre in Programmen dargelegt [2] und auch durch neuere Publikationen von Studien gestärkt [7]. Zudem zeigten Studienergebnisse die Akzeptanz der Koloskopie bei den Teilnehmenden [8]. Praxisbeispiele aus der Schweiz dienten dazu, die Teilnehmeraten zu konkretisieren [9].

In systematischen Screening-Programmen werden die verschiedenen Leistungserbringer akkreditiert. Dazu gehört auch, dass sie sich zwingend verpflichten müssen, gewisse Empfehlungen und Prozesse zu berücksichtigen, die Sicherheit, die Qualitätssicherung sowie die notwendige Evaluation für das Programm zu garantieren. Die Leistungserbringer werden in die Erarbeitung dieser Regelungen einbezogen. Diese basieren denn auch wesentlich auf den bisherigen Prozessen und Qualitätsvorgaben der Fachgesellschaften und den «European Guidelines for a quality assurance in colorectal cancer and diagnosis» [10].

### Nationale Strategie gegen Krebs

Die Nationale Strategie gegen Krebs, die im Juli 2013 von Bund und Kantonen verabschiedet wurde, umfasst die Bereiche Vorsorge, Betreuung und Forschung und soll in den Jahren 2014 bis 2017 umgesetzt werden [11]. Im Bereich Vorsorge sind die Koordination der Früherkennung sowie die systematische Umsetzung von Früherkennungs-Programmen als wichtiges Handlungsfeld definiert. Für die Früherkennung von Darmkrebs ist zusätzlich das Projekt Planung und Implementation von Darmkrebs-Screening-Programmen aufgeführt.

### Arbeitsgruppen sind aktiv

Die Leistungserbringer haben sich in nationalen Koordinationsgremien zu themenspezifischen Arbeitsgruppen

zusammengesetzt. Koordiniert wird dieser Prozess durch den Verband swiss cancer screening und die Krebsliga Schweiz. Ein wichtiger Bestandteil ist das bestehende Informatiksystem von swiss cancer screening, das auf die Bedürfnisse des KKP angepasst wird. Damit kann in den Bereichen Monitoring und Evaluation von der Erfahrung von swiss cancer screening profitiert werden.

### Pilotprojekte bereits gestartet

Im November 2012 bewilligte der Landrat des Kantons Uri den Kredit für ein Kolonkarzinom-Screening-Programm für die Jahre 2013–2015 [12]. Inzwischen sind die Vorbereitungsarbeiten abgeschlossen und im September 2013 wurde mit Früherkennungsuntersuchungen gestartet [13]. Im Kanton Waadt wurde im Anschluss an eine Vorprojektstudie [14] im Jahr 2011 eine Ergänzungsstudie durchgeführt, welche die Machbarkeit eines «Pilotprogramms für ein systematisches Kolonkarzinom-Screening im Kanton Waadt» geprüft hat [15]. Der Start des Programms ist geplant auf Ende 2013.

### Forderung für ein systematisches Screening bleibt

Die Forderung für ein systematisches Screening bleibt. Erfahrungen zeigen, dass die Partizipationsrate einer nicht-organisierten Früherkennung tiefer ist. Entscheidend beim Kolonkarzinom-Screening sind zudem die Sicherheit und die Qualität; werden doch vorwiegend gesunde Menschen untersucht. Es gilt nun die Bestrebungen in den Kantonen Uri und Waadt sowie in anderen interessierten Regionen zu unterstützen. Mit Hilfe von Pilotprogrammen lassen sich Fragen für systematische Kolonkarzinom-Screenings für die Schweiz klären. Es ist davon auszugehen, dass es noch einige Jahre dauern dürfte, bis ein systematisches Screening in der ganzen Schweiz eingeführt wird.

### Gut informierte Anspruchsgruppen

Rund 4100 Menschen erkranken jedes Jahr an einem Kolonkarzinom. Abklärungen finden häufig erst statt, wenn Beschwerden auftreten und die Erkrankung meist schon fortgeschritten ist. Bis systematische Screenings zur Früherkennung des Kolonkarzinoms in der ganzen Schweiz installiert sind, gilt es, die Fachpersonen und die Bevölkerung zu informieren und zu sensibilisieren. Frauen und Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren sollen bereits heute

ihre Entscheidung zur Früherkennung gut informiert fällen und dabei von einer hohen Qualität der Untersuchungen profitieren können.

### Literatur

1. Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV, SR 832.112.31) Art. 12e Bst. d. Massnahmen zur frühzeitigen Erkennung in der allgemeinen Bevölkerung.
2. Antrag auf Kostenübernahme des Kolon Karzinom durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) betreffend der Leistung Kolon Karzinom Programm (KKP) eingereicht von der Krebsliga Schweiz mit der Trägerschaft KKP (2011, 2012, 2013).
3. Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV, SR 832.112.31) Art. 12d lit. b Massnahmen zur frühzeitigen Erkennung von Krankheiten bei bestimmten Risikogruppen.
4. Nationales Krebsprogramm 2011–2015. Oncosuisse, Kapitel Früherkennung, Autor Zwahlen M.
5. Gafner H, Schmidlin K und Zwahlen M, Darmkrebs-Früherkennung in der Schweiz 2005 aus der Sicht der Bevölkerung und der Ärzteschaft, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern, 2005.
6. Bundesamt für Statistik (2007). Schweizerische Gesundheitsbefragung. Thema 3: Präventivmedizin, Krebsvorsorge, Endosco und Selles.
7. Gubler Ch, Marbet U. Die Evidenz steigt: Das Darmkrebs-Screening lohnt sich! Schweiz Med Forum 2012; 12 (51-52):997-998.
8. Marbet U, Bauerfeind P, Brunner J., Dorta G, Delco F. (2008). Colonoscopy is the preferred colorectal cancer screening method in a population-based program, Endoscopy 2008; 40: 650-655.
9. Manser CN, et al. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. Gastrointest Endosc. 2012; 343:1603-7.
10. European Commission (2012). «European Guidelines for a quality assurance in colorectal cancer and diagnosis». First Edition.
11. Oncosuisse im Auftrag des Dialog Nationale Gesundheitspolitik (2013). Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017.
12. Bericht und Antrag des Regierungsrats an den Landrat zum Kredit an das Kolonkarzinom-Screening-Programm Uri 2013 bis 2015. 18. September 2012. Nr. 2012-542 R-630-143.
13. Standeskanzlei Kanton Uri. Medienmitteilung «Darmkrebs-Vorsorgeprogramm Uri» vom 6. September 2013.
14. Levi F, Bulliard J-L et Ducros C, Projet «Programme pilote vaudois de dépistage organisé du cancer colorectal» – Dossier de synthèse du projet – 2010.
15. Ducros C. «Programme pilote vaudois de dépistage organisé du cancer colorectal». Rapport d'étude de faisabilité. Décembre 2011.

### Korrespondenz:

Nicole Bulliard, Kommunikationsbeauftragte  
Prävention & Früherkennung, Krebsliga Schweiz  
nicole.bulliard@krebssluga.ch

### Art. 12e Bst. d der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV)

Die Versicherung übernimmt die Kosten für folgende Massnahmen zur frühzeitigen Erkennung in der allgemeinen Bevölkerung unter folgenden Voraussetzungen:

- |                    |  |
|--------------------|--|
| ...                | Im Alter von 50 bis 69 Jahren.   |
| d. Früherkennung   | Untersuchungsmethoden:   |
| des Kolonkarzinoms | – Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl, alle 2 Jahre, Laboranalysen gemäss Analysenliste (AL), Kolonoskopie im Falle eines positiven Befundes; oder |
|                    | – Kolonoskopie, alle 10 Jahre  |



## Epidémiologie et prise en charge du cancer colorectal: une étude de population en Valais

Isabelle Konzelmann<sup>1</sup>, Sandro Anchisi<sup>2</sup>,  
Vincent Bettschart<sup>2</sup>, Jean-Luc Bulliard<sup>3</sup>,  
Arnaud Chiolero<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Observatoire valaisan de la santé (OVS), Sion, <sup>2</sup> Hôpital du Valais, Sion, <sup>3</sup> Institut universitaire de médecine sociale et préventive (IUMSP), CHUV, Lausanne

### Résumé

Entre 2006 et 2009, 774 cas de cancer colorectal in situ ou invasif ont été diagnostiqués en Valais. La proportion des hommes (59%) est plus élevée que celle des femmes (41%). L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. 79% des tumeurs sont invasives. Le côlon est la localisation la plus fréquente (71%). 20% des cas sont de stade 0, 36% de stade I et II,

18% de stade III et 22% de stade IV. Le mode de présentation le plus fréquent est de loin la consultation pour symptômes non urgents (75%). Toutefois, 9% des patients sont pris en charge en urgence. 95% des patients traités le sont par de la chirurgie seule ou en combinaison avec d'autres traitements. 82% des patients avec un cancer colorectal invasif ont été traités dans les 30 jours. En première intention, 95% des cancers du côlon invasifs ont un traitement chirurgical alors que 53% des cancers du rectum invasifs ont un traitement chirurgical et 36% une radio-chimiothérapie. La survie du cancer colorectal invasif est de 95% à 30 jours et de 79% à 1 an. La survie est plus basse chez les personnes de 70 ans et plus (à 30 jours: 92%; à 1 an: 70%) que chez les personnes de moins de 70 ans (à 30 jours: 99%; à 1 an: 90%). Elle est également moins bonne pour les stades IV de la maladie (à 30 jours: 91%; à 1 an: 54%) que pour les stades I-II (à 30 jours: 97%; à 1 an: 91%) ou III (à 30 jours: 98%; à 1 an: 92%). Ces observations indiquent que l'épidémiologie du cancer colorectal dans la population valaisanne est similaire à ce qui est décrit dans d'autres populations en Europe, que les modalités de prise en charge sont proches de celles proposées dans les guidelines et que la survie est similaire à celle observée en Suisse et dans d'autres pays européens.

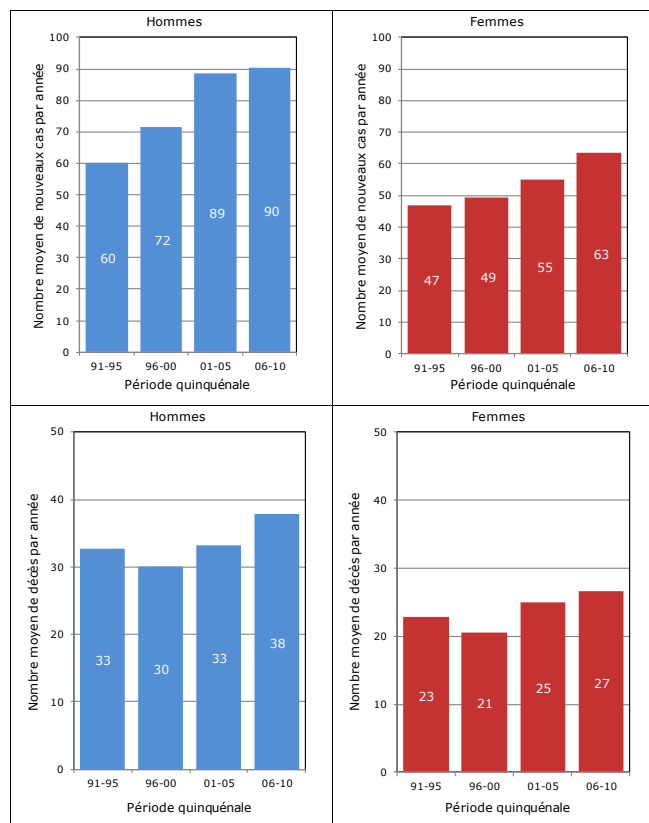


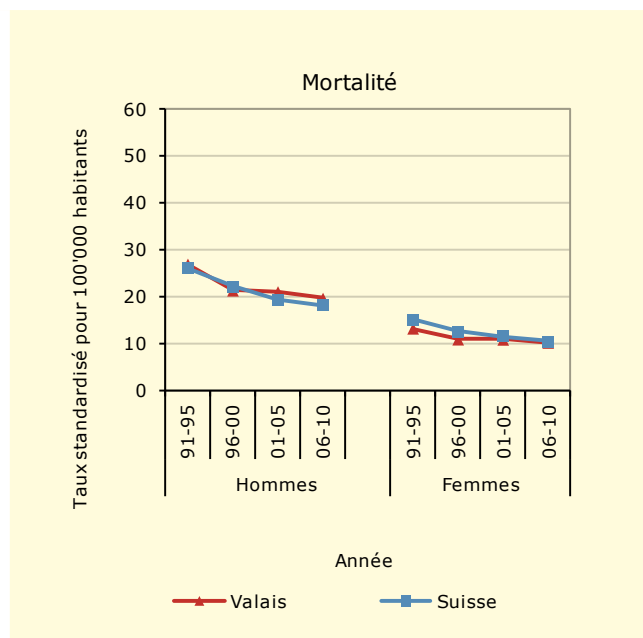
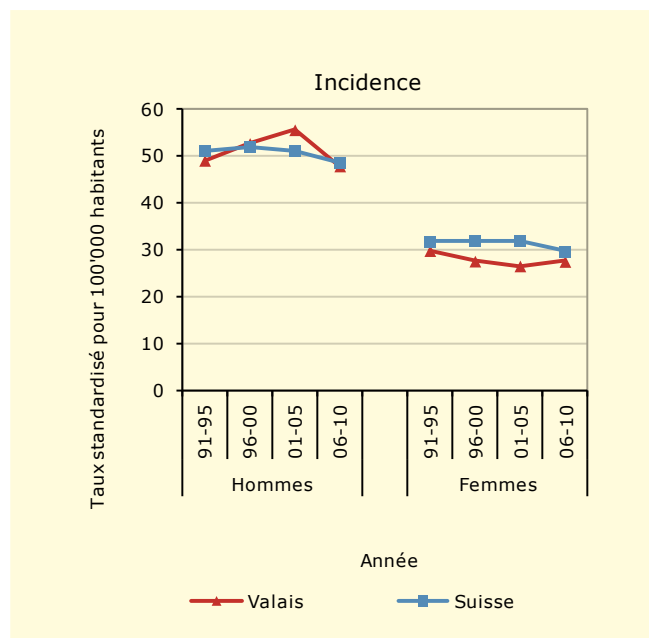
Figure 1: Evolution du nombre moyen de nouveaux cas de cancer colorectal et de décès par cancer colorectal, par année en Valais, Hommes, Femmes, 1991-2010 (Source: Nicer, RVsT).

### Introduction

Avec 4000 personnes diagnostiquées par an, le cancer colorectal (CCR) représente 11% de l'ensemble des cancers en Suisse. Il est la troisième cause de décès par cancer en Suisse avec environ 1'600 décès par an dans les deux sexes. Le risque d'être atteint avant l'âge de 70 ans est de 2.6% chez l'homme et de 1.6% chez la femme [1].

En Valais, le CCR invasif est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le deuxième chez les femmes pour les années 2006-2010 [2]. Entre 1991 et 2010, le nombre de nouveaux cas de CCR par année a fortement augmenté en Valais (Figure 1). Cette augmentation, aussi constatée dans l'ensemble de la Suisse [1], est à mettre sur le compte de l'accroissement de la population et de son vieillissement. En effet, durant cette même période, les taux d'incidence standardisés sur la population européenne sont restés relativement stables (Figure 2). En Valais, comme en Suisse [1], le CCR invasif est la troisième cause de mortalité par cancer chez les hommes et les femmes. Le nombre de décès par année a légèrement augmenté entre 1991 et 2010 (Figure 1). Toutefois, pour cette même période, les taux de mortalité standardisés sur la population européenne ont fortement diminué (Figure 2).

Il existe plusieurs modalités de traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) qui dépendent notamment de la localisation et de l'extension du cancer [3-5]. Des dif-



férences dans la prise en charge des patients ont été observées en Europe mais devraient avoir diminué ces dernières années [6]. En Valais, entre 1989 et 2000, les taux de survie à 5 ans ont passé de 49,8% à 57,2% chez les hommes et de 52,8% à 59,8% chez les femmes [7]. L'amélioration du taux de survie a aussi été observée dans l'ensemble de la Suisse et dans plusieurs pays d'Europe [1, 8].

## Contexte et but du travail

Le Registre des tumeurs (RVsT) de l'Observatoire valaisan de la santé (OVS) existe depuis 1989 et enregistre tous les cas de cancers parmi les résidents valaisans. Ces données servent à produire des statistiques générales cantonales et nationales. Une collaboration a débuté entre le RVsT et le Département valaisan d'Oncologie (DVO) de l'hôpital du Valais pour utiliser les données du RVsT à des fins cliniques. Le but de cette étude est de décrire le nombre de cas, les modes de présentation, les traitements et la survie à 30 jours et à 1 an du cancer colorectal en Valais, afin d'évaluer les pratiques valaisannes par rapport aux recommandations européennes (ESMO [3], NICE guidelines [9]) ou internationales (ASCO guidelines [5]) et d'élaborer si nécessaire des propositions pour améliorer la surveillance et la prise en charge de ce cancer en Valais.

## Matériel et Méthode

L'étude a été menée dans le cadre de l'activité normale du RVsT. Depuis 1989, le RVsT récolte des informations sur tous les cas de cancers diagnostiqués parmi les résidents du

Figure 2: Taux standardisés (population européenne) pour 100'000 habitants d'incidence et de mortalité du cancer colorectal en Valais et en Suisse, Hommes, Femmes, 1991-2010 (Source : Nicer, RVsT).

Valais selon une procédure prédéfinie. Les cas sont codés selon la classification internationale des maladies oncologiques (CIM-O) [10] et selon la classification TNM [11]. Les variables enregistrées par le RVsT se font dans le cadre de son autorisation générale de récolter des données non anonymes. Tous les cas ont bénéficié d'un suivi (follow-up) actif par recherche d'informations sur les décès et les déménagements auprès des communes valaisannes. Les informations concernant la mortalité sont exhaustives ce qui permet un calcul de la survie fiable. Le protocole a été accepté par le comité d'éthique valaisan. Le rapport détaillant les résultats de cette étude est disponible sur le site [www.ovs.ch](http://www.ovs.ch).

## Résultats

L'étude a porté sur les cas diagnostiqués entre 2006 et 2009. Pendant cette période, 774 cas de CCR in situ ou invasif ont été diagnostiqués en Valais. 59% des cas sont des hommes. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. 79% des tumeurs sont invasives. Le côlon est la localisation la plus fréquente (71%). 20% des cas sont de stade 0, 36% de stade I et II, 18% de stade III et 22% de stade IV (Tableau 1). Le mode de présentation le plus fréquent est la consultation pour symptômes non urgents (75%). 10% des cas sont diagnostiqués suite à un dépistage et 9% sont pris en charge en urgence.

N	774	
<b>Sexe</b>		
Homme	460	59%
Femme	314	41%
<b>Age (DS) [min; max]</b>	70.0 (12.0) [20; 95]	
<b>Malignité</b>		
In situ	159	21%
Invasif	615	79%
<b>Localisation</b>		
Côlon	552	71%
Jonction recto-sigmoïdienne	14	2%
Rectum	208	27%
<b>Grade de différenciation</b>		
Bien différencié	61	8%
Moyennement différencié	392	51%
Peu ou pas différencié	113	15%
Pas applicable	190	25%
Manquant	18	2%
<b>Stade</b>		
0 (in situ)	157	20%
I et II	280	36%
III	142	18%
IV	174	22%
Pas applicable	2	0%
Manquant	19	2%

Tableau 1: Caractéristiques des patients avec cancer colorectal et des tumeurs, Valais, 2006-2009. DS: déviation standard.

35% des patients avec un CCR invasif ont été traités le jour même du diagnostic et 82% l'ont été dans les 30 jours (Tableau 2). 95% des patients traités le sont par de la chirurgie seule ou en combinaison avec d'autres traitements. Le premier traitement mis en œuvre est dans 86% des cas de la chirurgie (Tableau 3). La prise en charge diffère peu en fonction du sexe. Elle diffère en fonction de la localisation: 95% des cancers invasifs du côlon ont un traitement chirurgical de première intention; 53% des cancers invasifs du rectum ont un traitement chirurgical de première intention et 36% ont une radio-chimiothérapie de première intention. La prise en charge est également dépendante du stade de la maladie et de l'âge pour les stades III et IV [12].

La survie du CCR invasif est de 95% à 30 jours et de 79% à 1 an. Parmi les cas opérés, la survie est de 97% à 30 jours et de 85% à 1 an. La survie post opératoire pour les cas qui ont été pris en charge en urgence est de 85% à 30 jours et de 69% à 1 an. La survie est plus basse chez les personnes de 70 ans et plus (à 30 jours: 92%; à 1 an: 70%) que chez les personnes de moins de 70 ans (à 30 jours: 99%; à 1 an: 90%). Elle est également moins bonne pour les stades IV de la maladie (à 30 jours: 91%; à 1 an: 54%) que pour les stades I-II (à 30 jours: 97%; à 1 an: 91%) ou III (à 30 jours: 98%; à 1 an: 92%) (Figure 3, Tableau 4). Une analyse multivariée (modèle de Cox) montre que la mortalité est associée à l'âge (survie meilleure chez les moins de 70 ans) et au stade (survie meilleure pour les stades les plus bas) et est indépendante du sexe ou de la localisation.

N	575	
<b>Délai</b>		
0 jours	202	35%
1 à 29 jours	269	47%
30 à 60 jours	88	15%
plus de 60 jours	16	3%

Tableau 2: Délai entre la date d'incidence et le premier traitement du cancer colorectal, Valais, 2006-2009 (parmi les cas invasifs traités).

N	774	
<b>Traitement général</b>		
Traité	731	94%
Non traité	41	5%
Sans renseignement	2	0%
<b>Types de traitement*</b>		
Résection endoscopique seule	139	19%
Chirurgie ( du cancer +/- des métastases**)	310	42%
Chirurgie (du cancer +/- des métastases) + chimiothérapie	160	22%
Radio /chimiothérapie + chirurgie +/- chimiothérapie	62	8%
Chirurgie + Radio/chimiothérapie +/- chimiothérapie	22	3%
Traitement strictement palliatif***	38	5%
<b>1er traitement mis en œuvre*</b>		
Résection endoscopique	152	21%
Chirurgie du cancer	477	65%
Radio/chimiothérapie	58	8%
Chimiothérapie	27	4%
Traitement strictement palliatif****	17	2%

Tableau 3: Traitements des cancers colorectaux, Valais, 2006-2009.

\* parmi les traités

\*\* pour ces cas, le traitement des métastases est à visée curative

\*\*\* cette catégorie comprend: chimiothérapie seule (19 cas; 3%); chirurgie palliative (stomie, dérivation) (6; 1%); radio-chimiothérapie +/- chimiothérapie (4; 1%); radiothérapie palliative seule ou sur

métastases (4; 1%); chirurgie palliative + chimiothérapie (3; <1%); chirurgie + chimiothérapie + traitement palliatif des métastases (2; <1%);

\*\*\*\* cette catégorie comprend: chirurgie palliative (stomie, dérivation, sur métastase) (11 cas; 2%), radiothérapie seule palliative (4; 1%), radio-chimiothérapie +/- chimiothérapie (2; <1%)

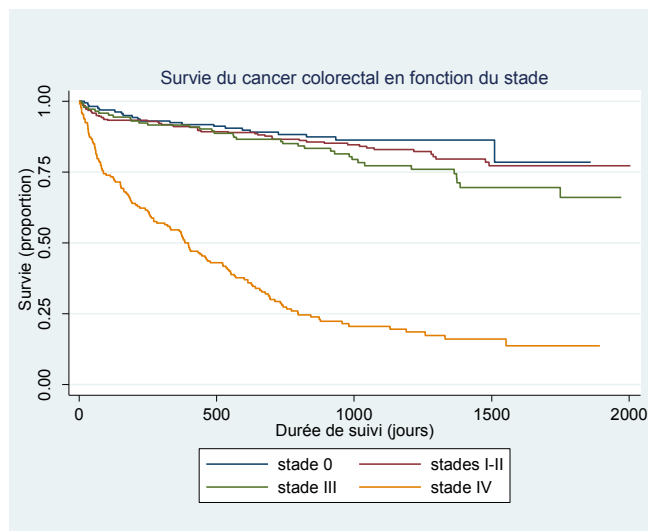


Figure 3: Survie du cancer colorectal en fonction du stade, Valais, 2006-2009.

## Conclusion

Ces observations indiquent que l'épidémiologie du cancer colorectal dans la population valaisanne est similaire à ce qui est décrit dans d'autres populations en Europe, que les modalités de prise en charge sont proches de celles proposées dans les guidelines [5, 6, 9] et que la survie est comparable à celle observée en Suisse [13] et dans d'autres pays européens [6, 14].

Une des limites de cette étude est le nombre restreint de cas. La validité de certaines informations, en particulier concernant les modes de présentation, est limitée. Le peu de recul ne nous a pas permis de faire une estimation de la survie à 5 ans. Les points forts de cette étude sont: l'utilisation des données du registre des tumeurs qui obéit à des règles strictes et standardisées en matière de récolte, de saisie d'informations et de contrôles de qualité; l'exhaustivité du collectif étudié; le peu de données manquantes grâce à l'excellente collaboration entre le RVsT, les cliniciens et les différentes institutions; et le follow-up actif qui a permis des analyses de survie fiables.

Ce travail montre que les données récoltées en routine dans un registre peuvent servir à fournir des statistiques générales mais aussi aider les cliniciens à évaluer leurs pratiques.

## Remerciements

Nous remercions pour son soutien l'Etat du Valais, pour les calculs de standardisation Valérie Gloor et pour leur

Survie	N	30 jours	1 an
<b>Totale</b>	<b>615</b>	95%	79%
<b>Post-opératoire</b>	<b>552</b>	97%	85%
<b>Opérés en urgence</b>	<b>65</b>	85%	69%
<b>En fonction de l'âge</b>	<b>615</b>		
<70 ans	288	99%	90%
≥70 ans	327	92%	70%
<b>En fonction du sexe</b>	<b>615</b>		
Femme	260	97%	79%
Homme	355	94%	80%
<b>En fonction de la localisation</b>	<b>605</b>		
Côlon	432	94%	76%
Rectum	173	97%	87%
<b>En fonction du stade</b>	<b>593</b>		
Stades I-II	279	97%	91%
Stade III	142	98%	92%
Stade IV	172	91%	54%

Tableau 4: Survie du cancer colorectal invasif à 30 jours, postopératoire et à 1 an en fonction de différents critères, Valais, 2006-2009.

participation à cette étude les membres du comité de pilotage Dr Sandro Anchisi, médecin chef, département valaisan d'oncologie, Hôpital du Valais, Sion; Prof. Vincent Bettschart, médecin chef, département de chirurgie, Hôpital du Valais, Sion; PD Dr Jean-Luc Bulliard, épidémiologue, IUMSP, Lausanne; Dr Jean-Michel Cereda, médecin gastro-entérologue, Sierre; PD Dr Arnaud Chiolero, médecin épidémiologue, OVS, Sion; Dr Christophe Duc, médecin chef, service de pathologie, Institut Central (ICHV), Sion; Dr Isabelle Konzelmann, médecin responsable du Registre des tumeurs, OVS, Sion; Dr Reinhard Zenhäusern, médecin chef, département valaisan d'oncologie, Hôpital du Valais, Brig.

## Références bibliographiques

- Office fédéral de la Statistique (OFS), Institut national d'épidémiologie et d'enregistrement du cancer (NICER), Registre Suisse du Cancer de l'Enfant. Le cancer en Suisse. Etat et évolution de 1983 à 2007. Neuchâtel: Office fédéral de la statistique (OFS); 2011.
- Observatoire valaisan de la santé. Indicateurs sanitaires. Cancer. www.ovs.ch, accédé le 11.06.2013.
- ESMO: European Society for Medical Oncology. www.esmo.org/educationresearch/esmo-clinical-practice-guidelines.html, accédé le 11.06.2013.
- National Cancer Institute. Colon and Rectal cancer. www.cancer.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal, accédé le 11.06.2013.
- ASCO: American Society of Clinical Oncology. www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines, accédé le 11.06.2013.
- Gatta G, Zigon G, Aareleid T, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Galceran J, Gózd S, Hakulinen T, Martinez-Garcia C, Plesko I, Zakelj MP, Rachtan J, Tagliabue G, Vercelli M, Faivre J. Patterns of care for European colorectal cancer patients diagnosed 1996-1998: a EURO-CARE high resolution study. Acta Oncol 2010; 49(6): 776-83.



7. National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). <http://www.nicer.org/fr/statistiques/> accédé le 11.06.2013.
8. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, Mangone L, Francisci S; EURO CARE Working Group. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer* 2012; 131(7):1649-58.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Improving outcomes in colorectal cancer (2004). <http://guidance.nice.org.uk/CSGCC>; Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer (2011). <http://guidance.nice.org.uk/CG131>, accédé le 11.06.2013.
10. Classification internationale des maladies oncologiques, troisième édition-CIM-O-3 : OMS. [www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/](http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/) accédé le 11.06.2013
11. TNM classification, 6ème édition : UICC, <http://old.uicc.org>, accédé le 10.6.2013.
12. Anchisi S, Konzelmann I, Chiolero A. Cancer colorectal chez les patients de 70 ans et plus en Valais (2006-2009). Echanges de pratiques en onco-gériatrie, Société francophone d'onco-gériatrie, Nantes, France, 20-22.9.2012 (poster).
13. Bulletin suisse du cancer 2012, N°1 [www.nicer.org/assets/files/SKB\\_1-2012\\_NICER\\_Trends%20in%20Colorectal%20Cancer%20Survival%20CH.pdf](http://www.nicer.org/assets/files/SKB_1-2012_NICER_Trends%20in%20Colorectal%20Cancer%20Survival%20CH.pdf) accédé le 11.06.2013
14. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J. Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study. *Eur J Cancer* 2005; 41(15):2297-303.

## Correspondance:

Dr Isabelle Konzelmann  
Responsable du Registre valaisan des tumeurs  
Observatoire valaisan de la santé  
Avenue Grand-Champsec 86, CH-1950 Sion  
[isabelle.konzelmann@ovs.ch](mailto:isabelle.konzelmann@ovs.ch)





**GICC 2014**

# 2<sup>nd</sup> St.Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference 2014

Primary Therapy of Early GI Cancer  
with International Treatment Consensus

6–8 March 2014

Olma Messen/St.Gallen, Switzerland



Abstract Submission Deadline 15 December 2013

## Information

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

Supported by



**st.gallenoncology**  
conferences



## Neglected symptoms in palliative cancer care

Tanja Fusi and Piero Sanna, Palliative Care Service and Unit, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

**Keyword:** advanced cancer, anxiety, depression, insomnia, diarrhea, hiccup, pruritus

### Introduction

Cancer is a potent inducer of a broad spectrum of physical and psychological symptoms. Most of these symptoms, usually representing current clinical problems, are being recognized, assessed and managed into a modern concept based on the promising way of the early integration of oncology and palliative cancer care. Nevertheless some symptoms seem to gather less interest in caregivers and they are still poorly assessed and managed; these failures often result in a suboptimal palliation in many complex patients. Common cancer-related symptoms like fatigue, pain, dyspnea or nausea and vomiting are commonly reported in medical literature and usually well documented in patients' charts. The attention paid to these topics has generally positive consequences on their management. Some other, even frequent symptoms, some of them physical and others psychological, tend to be under considered, if not neglected in practice. In a dynamic and comprehensive oncologic medicine, like the one of the third millennium should be, an increasing effort should be produced in order to approach all possible causes of sufferance, an unfavorable human condition where also «neglected symptom» may play a major role.

In this short paper we would like to address some of these topics, focusing on some symptoms that may become a consistent problem in our daily medical practice.

### Anxiety

Anxiety is a complex, frequent and typically persistent symptom in many cancer patients (and also in patients affected by other chronic advanced diseases) where the prevalence of mental disorders is reported to be around 20-40% (Teunissen *et al*, 2007; Fischer and Wedel, 2012; Mitchell *et al*, 2011; O'Connor *et al*, 2010). The symptom may be pre-existent to, worsened by or newly generated by the diagnosis of cancer itself, by the treatment or by

the negative course of the disease itself. It is often associated with other concomitant, physical or psychological (depression!), chronic or refractory symptoms. Since cancer always represents a concrete threat for the human integrity, it would sound reasonable to accept a «physiological level» of anxiety in this patients' population.

According to patient-related characteristics and concurrent circumstances, anxiety may negatively evolve and tend to get out of control, thus becoming a problem itself and further generating collateral morbidity. The pathological development of the symptom is characterized by the disproportion to the concurrent threat, by the persistence and worsening of its course without any active treatment and by the negative influence on patients daily functioning (Stark and House, 2000). The strong connection among anxiety and other symptoms has been matter of discussion in the medical literature since a long time. Notoriously the expression of other somatic symptoms (both in quality and quantity) may be strongly influenced by the presence of uncontrolled anxiety and/or depression (Stark and House 2000, Delgado-Guay *et al*, 2009). From an oncologic point of view, in patients still undergoing active anticancer therapy, uncontrolled anxiety may theoretically interfere with the scheduled anticancer treatment, for instance by producing delays or lack of compliance.

The management should as usual begin with a proper assessment, identifying people who need specific non-pharmacological and/or pharmacological support. In a great meta-analysis of the literature published on this topic in 1999, the authors underlined the importance of putting the patients early in experienced hands since most of these patients will need to be followed and supported over a long period of time (Sheard and Maguire, 1999).

Non-pharmacological management of anxiety should include expert nursing approaches, different psycho-oncologic intervention modalities, cognitive-behavioral treatments and/or relaxation training (Pautex, 2006).

Different families of drugs have been more or less successfully used in the management of anxiety in cancer patients as reported in the literature. Basic pharmacotherapy has displayed only small variation in the last years (Stark and House, 2000; Traeger *et al*, 2012).

Beta-blockers may be useful to control anxiety-related symptoms like palpitations and tremors. Long-acting benzodiazepines will display some activity in the management of recurrent symptoms while neuroleptic drugs may be combined with them in order to increase the pharmacological efficacy. Short-acting benzodiazepines should be used only with caution according to their potential induction of dependency. Antidepressants (mostly tricyclic ones) may be useful but the onset of anxiolytic activity may be slow or delayed (Stark and House, 2000, Pautex, 2006, Fischer and



Wedel, 2012, Traeger *et al*, 2012). New antiepileptic drugs (like Pregabalin), currently used for the management of neuropathic pain, have been reported to be of some help in the management of anxiety disorders (Bandelow *et al*, 2007) but data in cancer patients' population are still poor.

## Depression

Mood disorders and depression represent common and unfortunately frequently overlooked clinical problems in cancer medicine, their prevalence being around 30-40%, with relevant differences reported in the literature according to tumor type (1% in acute leukemia patients, up to 40% in patients with solid neoplasias) (Massie, 2001; Chochinow, 2001; O'Connor *et al*, 2010; Mitchell *et al*, 2013). Depression truly represents a daily challenge, a matter of concern and even of frustration for all caregivers, not only for its direct clinical impact but also for its strong interaction with the course of the main disease and of other somatic symptoms (like pain, dyspnea, nausea,...) further complicating already heavy care situations (Brenne *et al*, 2013; Delgado-Guay *et al*, 2009; Massie, 2000). Typical depression-related clinical features may become clinically detectable as lowered mood, diminished motivational drive, despair, anxiety, relentless focus on the actual situation, social withdrawal, restlessness, disrupted sleep, appetite and weight changes, worthlessness, feeling of guilt and thoughts of death as a solution, as recently summarized in a nice review article (Brenne *et al*, 2013).

Some barriers may prevent from a proper assessment and a following adequate management of depression in cancer patients, one of them surely being the assumption, by both physicians and caregivers, that cancer itself can understandably generate some mood fluctuations and finally depression in patients diagnosed with a life-threatening disease (Chochinow, 2001; Wasteson *et al*, 2009). Furthermore some caregivers being short of time could hesitate to actively enter complex psychosocial issues where they just feel not to be adequately educated for.

As a serious alert signal initially and as a progressive psychosocial disease inside the cancer history itself, depression should be addressed according to the latest standards of care and whenever possible managed early in expert hands, particularly for the timely appropriate introduction and the further optimizing procedure of specific non-pharmacologic and pharmacologic treatments (Chochinow, 2001; Fischer and Wedel, 2012). The goals of an expert management should be to restore an acceptable psychosocial balance as well as limiting further morbidity induced by depression itself, this possibly resulting in a gain of quality of life.

Comprehensive, evidence-based guidelines on the management of depression in palliative care have been recently published (Rayner *et al*, 2011). The third of three sections is dedicated to the treatment decisions, including the choice and integration of psychological therapies and of antidepressant drugs. The psycho-oncologic approach is becoming more and more relevant in daily practice, cognitive behavioral therapies are widely documented and accepted in different population of chronic illnesses but they are unfortunately poorly studied in palliative care. Antidepressants are usually effective in the treatment of cancer-related depression, where modern ones (second generation antidepressants) may be more effective than older ones (Rayner *et al*, 2011). One can expect today that medical oncologists and palliative care specialists should be well documented, if not familiar, with relevant issues like indication, use and side effects of common antidepressants in cancer medicine. Nevertheless an expert management should be strongly recommended for these clinical situations where depressive mood is taking a prominent role inside the course of the main disease.

## Insomnia

While primary insomnia is often a complex medical and neurological problem usually well assessed and consequently managed (Roth, 2007), cancer-related insomnia is a common, underassessed and undermanaged clinical problem. The prevalence of sleep disturbances in patients studied in hospice/palliative care populations ranks in the literature from 23% up to 50% (Ng and Von Gunten, 1998; Savard *et al*, 2001). The causes why patients with advanced cancer show sleep disturbances up to heavy or even therapy-refractory insomnia are usually multifactorial (Roth, 2007), being insomnia itself considered rather a syndrome than a symptom.

Sleep represents an essential function of human beings for the maintenance of both well-being and quality of life. In chronic-evolutive diseases, like cancer, insomnia and sleep disturbances may become «secondary» diseases inside the main disease itself, thus actively contributing to the global burden of sufferance. In fact the «insufficiency» in medical assessment and intervention may generate a worsening in the perception of other somatic and/or psychological symptoms like fatigue, pain, anxiety and depression, just to make a list of the more common ones (Sanna and Bruera, 2002; Savard *et al*, 2001; Roth, 2007). Insomnia may also have a detrimental influence on familial relationships and balance, finally resulting in a concrete risk of burn-out and collapse for the caregivers and the social net. Since patients with advanced diseases do not always report spontaneously specific sleep-related complaints, it



is recommended to both physicians and nurses to actively ask about these topics. Important information may help identify reversible causes or concomitant factors amenable to control (Roth, 2007).

Non-pharmacological management should include simple measures like avoiding naps during the day, emptying bladder before bedtime, organize a comfortable room and bed as well as a quiet environment (Sanna and Bruera, 2002; Khemlani, 2008). Some drugs (corticosteroids, psychostimulants) and even physiological substances (like vitamins) may interfere with a healthy sleep and should therefore be avoided. Pharmacological treatment historically includes established drugs like benzodiazepines, imidazopyridine (Zolpidem®), antipsychotics, and antidepressants (Sanna and Bruera, 2002; Khemlani, 2008; Hirst *et al.*, 2008) but also newer ones like selective extrasynaptic GABA (A) receptor agonists (Roth *et al.*, 2007; Khemlani, 2008). In the situation of a refractory, patient-debilitating insomnia, the early consultation of a specialist may help to reduce the devastating impact of poor sleep on cancer symptoms and quality of life and to overcome patients and caregivers' frustration.

## Diarrhea

The exact definition of diarrhea is inconsistent. For clinical purposes it can be characterized as an increase of usual daily stool weight, water content or frequency (Mercadante, 1995). The manifestation of diarrhea in advanced cancer can be very distressing and limits the quality of life (Alderman, 2005). Its prevalence is reported to be approximately 4% (Mercadante, 1995; Teunissen *et al.*, 2007). It should be considered in this context that several factors may affect intestinal secretion, absorption and motility (Alderman, 2005), resulting in malnutrition, water and electrolyte depletion. Considering the pathophysiology of the intestine function, where intestine secretion, absorption and motility play a fundamental role, helps to highlight the main causes for diarrhea in advanced cancer (Fallon and O'Neill, 1997). Among these, it is mandatory to underpin different pathophysiological pathways, such as alteration of the intestine secretion and absorption (e.g. pancreatic insufficiency, acquired lactose intolerance after antibiotic therapy due to changes to the normal intestinal flora, chemotherapeutics and radiation enteritis) and motility (partial intestinal obstruction, fecal impaction, *Clostridium difficile* infection, inadequate use of laxatives).

The treatment of diarrhea in advanced cancer patients can be very challenging, given the fact that that a multifactorial etiology has usually to be taken into account. En-

suring adequate hydration can enhance symptom control, such as dry mouth and orthostatic hypotension. Intravenous fluid administration should be considered attentively, according to the patient's performance status, severity and potential reversibility of the intestinal process. Simple carbohydrates, such as toast or crackers, will add back small amounts of electrolytes and glucose, milk and other lactose-containing products should be avoided, in consideration of a possible underlying acquired lactose intolerance (Noble *et al.*, 2002; Alderman, 2005). Infectious diarrhea should be identified and treated with appropriate antibiotic therapy; if *Clostridium difficile* is identified in stool cultures, a probative administration of probiotics may be helpful (Zhongzhen and Vaziri, 2012). Opioids have a strong anti-diarrheal action, mediated through  $\mu$ -receptors in the intestinal wall; they increase the non-propulsive activity and reduce peristalsis in several gut segments, as well as inhibiting fluid retention (Zhongzhen and Vaziri, 2012). The use of Loperamide and opium tincture can be safely advised, in consideration of the absent blood-brain barrier crossing, with favorable side effect profile (Mercadante, 1995). In severe refractory secretory diarrhea a trial with Octreotide should be considered (Alderman, 2005).

## Hiccup

The precise physiologic mechanism generating hiccups (or singultus, an onomatopoeic word remembering the characteristic sound produced while hiccupping) is not fully understood, although it seems that the anatomic reflex (afferent and efferent limb) is associated with the phrenic and vagus nerves, whereas the central connection is anatomically attributed to cervical segments C3-C5 to the respiratory center, the brain stem and up to the medullary reticular formation and the hypothalamus (Rousseau, 2003).

Hiccups are devoid of physiologic functions and when persistent and severe, can interfere with correct nutrition, contributing to cachexia and dehydration, as well as exacerbate pain in patients with bony metastases, therefore leading to an impairment of the activities of daily living and reducing the quality of life (Smith and Busracamwongs, 2003).

The major causes of hiccups can be characterized according to anatomical regions (e.g. central nervous system infections, foreign body in the head and neck region, thoracic *Herpes zoster*, esophageal obstruction, bowel obstruction) as well as considering metabolic derangement (e.g. hypokalemia, uremia, hypocalcaemia, hypocarbia) and the administration of various medication (e.g. Dexamethasone, benzodiazepines, Methyldopa).

Remedies for hiccups are historical and numerous. They include non-pharmacological and pharmacological approaches. If a specific cause is suspected or diagnosed, therapy should be directed to modify the underlying etiology, otherwise empiric treatment is recommended (Rousseau, 2003). Non-pharmacological therapeutic approaches include several maneuvers that interrupt the vagal and/or phrenic nerve limbs of the reflex arc, as well as interruption of the normal respiration (Smith and Busracamwongs, 2003). The efficacy of those therapeutic strategies remains anecdotal, in absence of existing clinical trials (Calsina-Berna *et al*, 2012). Pharmacological approaches include the administration of antipsychotics (Haloperidol, Chlorpromazine), prokinetic agents and miscellaneous medications such as Nifedipine, Nimodipine, Methylphenidate, Gabapentin and Baclofen. The lack of randomized clinical trials prevents from making general recommendations about a definite therapy for hiccups in advanced cancer with the necessity for a patient's tailored strategy (Calsina-Berna *et al*, 2012).

## Pruritus

Pruritus is defined as «an unpleasant sensation that provokes the desire to scratch» (Lidstone and Thorns, 2001). Its prevalence is estimated to be about 30% in cancer patients. The pathogenesis of pruritus is complex and not yet fully understood, with both peripheral and central mechanism involved (Krajnik and Zyllicz, 2001). The role of opioid, histamine and serotonin receptors is thought to be crucial in developing the symptom while stimulated by different types of mediators (amines, neuropeptides, opioids, proteases and cytokines). The commonest complication of pruritus is skin excoriation due to heavy scratching, which can result in secondary infection. The etiology can be very diversified, including non-cancer related causes (xerosis cutis, primary skin disorders, eczema and contact dermatitis, infections, liver disorders, metabolic disorders such as diabetes mellitus and thyroid dysfunctions, drugs), as well as cancer specific issues (paraneoplastic pruritus, melanomatosis, mycosis fungoides, metastatic infiltration of the skin). The assessment should contain a detailed history and physical examination, with description of the site and nature of any skin lesions, followed by a laboratory investigation, targeted to the suspected cause (Krajnik and Zyllicz *bis*, 2001).

The treatment of pruritus should be tailored according to the specific cause. Opioid-related pruritus (postulated to be mediated by histamine and serotonin release) may be an indication for performing a drug rotation; in cholestasis the major evidence is given by the administration of

Cholestyramine (when relieving a biliary obstruction via stenting is not possible), which inhibits the bile salt recirculation (Lidstone and Thorns, 2001). Other treatment options include topical Lidocaine, Paroxetine, Mirtazapine, Hydroxyzine and Ondasetron with different results in terms of evidence and efficacy (Seccareccia and Gebara, 2011). General skin care which soothes inflamed skin and at the same time prevents further abrasions, eruptions and irritation, is mandatory to reduce co-factors potentially favoring the exacerbation of pruritus (Noble, 2008).

## Conclusions

Neglected symptoms represent a concrete clinical problem in modern oncology, often underassessed and therefore undertreated. It is mandatory to recognize those issues in order to reduce sufferance burden and to maintain an acceptable level of quality of life as long as possible.

## Literature

- Alderman J. Diarrhea in Palliative Care. *J Palliat Med* 2005; 8(2): 449-450.
- Bandelow B *et al*. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacological intervention. *Exp Rev Neurother* 2007; 7: 769-781.
- Brenne E *et al*. Depressed patients with incurable cancer: which depressive symptoms do they experience? *Palliat Support Care* 2013; doi:10.1017/S1479851512000909.
- Calsina-Berna A *et al*. Treatment of Chronic Hiccups in Cancer Patients: A Systematic Review. *J Palliat Med* 2012; 15(10): 1142-1150.
- Cochinow H. Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* 2001; 2: 499-505.
- Delgado-Guay M *et al*. Symptom distress in advanced cancer patients with anxiety and depression. *Support Care Cancer* 2009; 17: 573-579.
- Fallon M and O'Neill B. ABC of palliative care: Constipation and diarrhoea. *BMJ* 1997; 315: 1293-1296.
- Fischer D and Wedel B. Anxiety and depression disorders in cancer patients: incidence, diagnosis and therapy. *Mag Eur Med Oncol* 2012; 5(1): 52-54.
- Hirst A *et Sloan R*. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. *The Cochrane Library Vol.3, 2008, The Cochrane Collaboration*.
- Khemlani MH. Insomnia in palliative care. «Palliative Medicine Grand Rounds». *HKSPM Newsletter* 2008; 2: 20-25.
- Krajnik M and Zyllicz Z. Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(2): 151-168
- Krajnik M and Zyllicz Z *bis*. Understanding pruritus in systemic disease. *Neth J Med* 2001 Jan; 58(1): 27-40.
- Lidstone V and Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2011 Oct; 27(5): 305-312.
- Massie MG. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 32: 57-71.
- Mercadante S. Diarrhea in Terminally Ill Patients: Pathophysiology and Treatment. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(4): 298-309.

- Mitchell AJ et al. Prevalence of depression, anxiety and adjustment disorder in oncological, haematological and palliative care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2013; 12(2): 160-174.
- Ng K and Von Gunten CF. Symptoms and attitude of 100 consecutive patients admitted to an acute hospice/palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16(5): 307-316.
- Noble S et al. Acquired Lactose Intolerance: A Seldom Considered Cause of Diarrhea in the Palliative Care Setting. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(6): 449-450.
- Noble S. Other problems in palliative care. *Medicine* 2008; 36(2): 100-104.
- O'Connor M et al. The prevalence of anxiety and depression in palliative care patients with cancer in Western Australia and New South Wales. *Med J Austr* 2010; 193(suppl 5): 44-47.
- Pautex S et al. Anxi t  dans le cadre de soins palliatifs. *Rev Med Suisse* 2006; 2: 2478-2487.
- Rayner L et al. The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. *Eur J Cancer* 2011; 47: 702-712.
- Roth T. Insomnia: Definition, prevalence, etiology and consequences. *J Clin Sleep Med* 2007; 5: 7-10.
- Roth T bis. A physiologic basis for the evolution of pharmacotherapy for insomnia. *J Clin Psych* 2007; 68(5): 13-18.
- Rousseau P. Hiccups in Patients with Advanced Cancer: a Brief Review. *Prog Palliat Care* 2003; doi: 10.1179/096992603235001951.
- Sanna P et Bruera E. Insomnia and sleep disturbances. *Eur J Palliat Care* 2002; 9(1): 8-12.
- Savard J et Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 895-903.
- Seccareccia D and Gebara N. Pruritus in palliative care. Getting up the scratch. *Can Fam Physician* 2011 Sep; 57(9): 1010-1013.
- Sheard P and Maguire P. The effect of psychological interventions in anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analysis. *Br J Cancer* 1999; 80: 1770-1780.
- Smith HS and Busracamwongs A. Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care* 2003; 20(2): 149-154.
- Stark DPH and House A. Anxiety in cancer patients. *Brit J Cancer* 2000; 83(10): 1261-1267.
- Teunissen S et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: A systematic review. *J Pain Sympt Manage* 2007; 34: 94-104.
- Traeger L et al. Evidence-based treatment of anxiety in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1197-1205.
- Wasteson E et al. Depression assessment and classification in palliative cancer patients: a systematic review of the literature. *Palliat Med* 2009; 23: 739-753.
- Zhongzhen L and Vaziri H. Treatment of chronic diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012 Oct; 26(5): 677-687.

### Correspondence:

Piero Sanna MD  
 Palliative Care Service and Unit  
 Oncology Institute of Southern Switzerland  
 Ospedale Regionale Bellinzona e Valli  
 CH-6500 Bellinzona  
 Tel. +41 (0)91 811 80 40  
 piero.sanna@eoc.ch

# Multidisciplinary management of urogenital tumours at the Ente Ospedaliero Cantonale

The EOC Multidisciplinary Urogenital Tumour Board, Ospedale San Giovanni, Bellinzona

**Keywords:** cancer management, multidisciplinary tumour board, urogenital tumour

## Summary

**BACKGROUND:** This article reports the activity of the tumour board established at EOC for the management of patients with urogenital malignancies (Uroboard).

**METHODS:** The study cohort includes 274 consecutive patients who were presented for discussion at Uroboard between October 2010 and May 2013. A treatment strategy or diagnostic indication was formulated after evaluation of patient's medical history and diagnostic reports.

**RESULTS:** A total of 274 cases of urogenital tumours were discussed from October 2010 to May 2013; 227 cases were at their first presentation at the board and included patients with cancer of the prostate (44.06%), kidney (24.23%), bladder (19.38%), testis (10.13%) and others (2.20%). The percentage of cases discussed at diagnosis rose from 14.06% in the period October 2010-May 2011 to 40.00% in the period October 2012-May 2013. Furthermore, an increased enrolment in clinical trials was observed. About the Uroboard recommendations we revealed approximately 20% of patients managed by surveillance or short-term follow-up and 15% of cases for which treatment decisions were affected by patient's wishes or comorbidities or further specialised consultation. Tumour conference also favoured staging or reevaluation of the disease (nearly 16%).

**CONCLUSIONS:** Treatment decisions, especially of newly diagnosed urogenital malignancies, are formulated within the Uroboard for a significantly increasing number of patients at our institution. The activity of the Uroboard also supported enrolment in clinical trials and in our local prostate cancer database and provided a forum for interdisciplinary working favouring communication among physicians and preparation of local urogenital cancer protocols according to international guidelines.

## Introduction

Multidisciplinary tumour boards are designed to improve clinical decision-making and management for patients suffering from malignancies in order to warrant diagnosis and treatment strategy agreed by experts of different medical specialties. Many studies have shown a significant influence of multidisciplinary cancer conferences on clinical decision and treatment recommendations [1-7], even if few studies have evaluated their impact on patient outcomes [8-12]. Most concluded for an association between multidisciplinary tumour board and improved patient survival [8-11]. Literature also supports a more accurate staging and a greater likelihood of receiving treatment in accordance with cancer guidelines for patients' cases discussed at the tumour board [13, 14]. Here we report the activity of the tumour board that was established at EOC in 2010 for the management of patients with urogenital malignancies. The tumour board was founded to improve the interdisciplinary approach to the management of urologic cancers at our institution and to adapt new therapeutic strategies to international and standardised protocols for reaching the best treatment outcome for single patient. The main aims of the tumour board were: 1) to maintain over time regular and sustained contacts among all specialists who deal with urogenital tumours; 2) to improve diagnostic and staging assessment; 3) to improve the quality of care by ensuring all appropriate and available treatment options for individual patients with urologic malignancies; 4) to lead physicians to formulate treatment plans agreed by all specialists and in accordance with cancer guidelines; 5) to contribute to development of local patient management protocol and follow-up strategies; 6) to support research and clinical trial recruitment.

## Methods

### Multidisciplinary Tumour Board

A multidisciplinary urogenital tumour board (Uroboard) was established at our institution in 2010. Meetings occur twice a month via videoconference connecting four hospitals of the EOC (Ospedale Regionale di Mendrisio, Ospedale Regionale di Locarno, Ospedale Regionale di Lugano, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli) and the Pathology Institute-Ticino Cancer Registry in Ticino (Switzerland). Multiple experts in various medical fields (urology, radiotherapy, oncology, pathology, radiology, nuclear medicine, epidemiology, data management) are present at the Uroboard. A slide resuming patient's clinical information is presented by the referring physician at the board. For each case, pathologic and diagnostic imaging are reviewed and discussed. A specific treatment strategy or diagnostic indication is formulated after evaluation of patient's medical history and all available diagnostic reports.



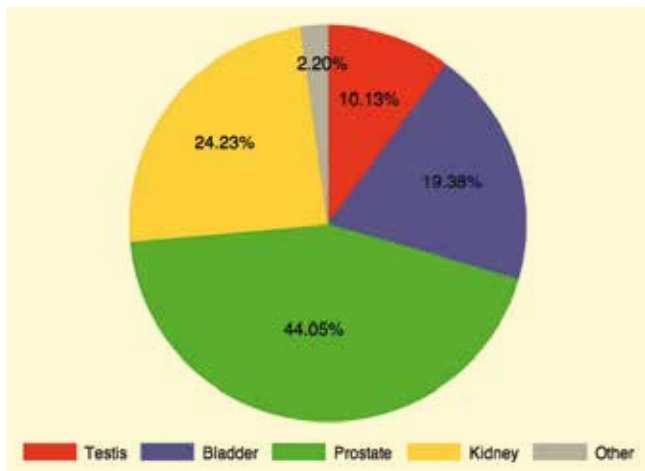


Figure 1: percentage of cases discussed at first presentation at Uroboard by site of the tumour.

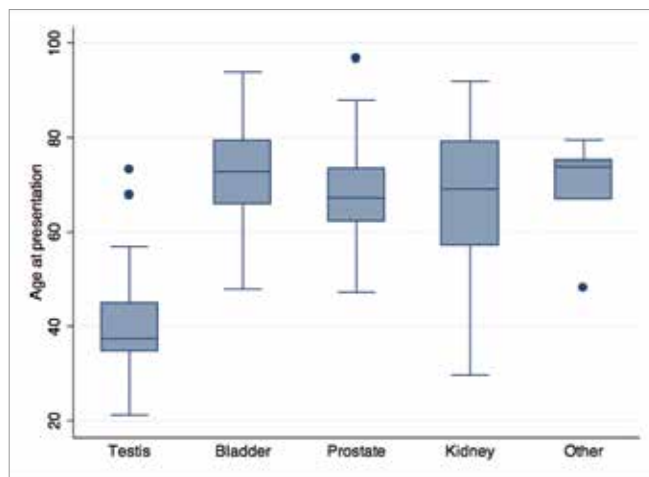


Figure 2: box plot of age of patients at first presentation at Uroboard by site of the tumour.

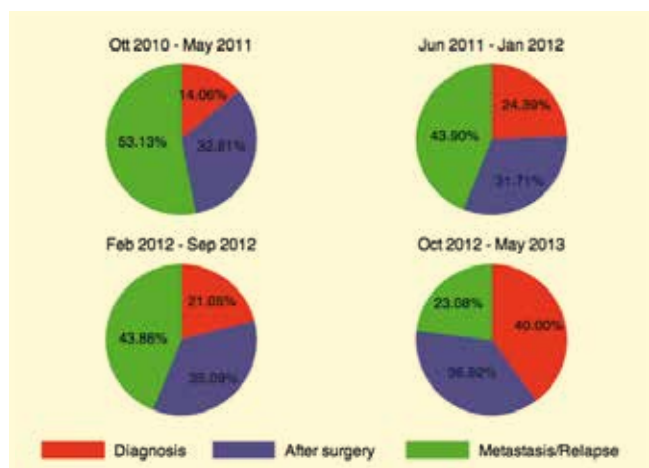


Figure 3: percentage of cases at first presentation discussed at diagnosis, after surgery and at metastasis or relapse in four consecutive periods of the Uroboard activity at EOC.

### Patient cohort

The study cohort includes 274 consecutive patients who were presented for discussion at Uroboard at our institution between October 2010 and May 2013. This period was divided in four groups of eight months each: October 2010-May 2011, June 2011-January 2012, February 2012-September 2012, October 2012-May 2013. Data have been reported as percentage and, where appropriate, statistical analyses were done by using STATA software (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP). A value of  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

From October 2010 to May 2013, fifty-one multidisciplinary urogenital tumour board meetings were held and 274 patients' cases were discussed, of which 227 were at their first presentation at the board whereas 47 cases were re-discussed by the board after changes of patient's clinical course or further diagnostic evaluation or treatment recommendations. The referral physicians were urologists ( $n=166$ , 60.58%), medical oncologists ( $n=87$ , 31.75%) and radiotherapists ( $n=21$ , 7.67%). The study population at first presentation included patients with cancer of the prostate ( $n=100$ , 44.05%), kidney ( $n=55$ , 24.23%), bladder ( $n=44$ , 19.38%), testis ( $n=23$ , 10.13%) and others ( $n=5$ , 2.20%) (Figure 1). One hundred and ninety-six were male and 31 female. The median age at first presentation was 68.07 years (range, 21.26-96.58 years) with approximately 40% of patients with age  $\geq 70$  years. Box plot of age at presentation by site of the tumour (Figure 2) showed a lower median age for testis cancer (37.45 years) with greater incidence in younger patients (75% of patients with age  $< 45$  years), whereas bladder, prostate and kidney cancers occurred at higher age with median age of 72.80, 67.30 and 69.00 years respectively.

The percentage of cases discussed at diagnosis, that were patients which had not yet started a specific treatment, rose from 14.06% in the period October 2010-May 2011 to 40.00% in the period October 2012-May 2013 ( $\chi^2 = 17.15$ , degree of freedom (df) = 6,  $p = 0.0087$ ). A constant decrease was observed for patients discussed at relapse or metastatic stages, who passed from 53.12% to 23.08% in the same periods. No differences over years were revealed for cases discussed after surgery (Figure 3). As expected, urologists referred mostly cases after surgery, while oncologists and radiotherapists discussed cases at metastasis or relapse (Table 1) (Fisher's exact test,  $p < 0.0001$ ). Changes in the number of cases per month, including both first presentation and re-discussion, presented at the tumour board were also noted (from 8.37 in the period October 2010-May 2011 to 10.12 in the period October 2012-

Stage at presentation	Physician		
	Urologist N (%)	Oncologist N (%)	Radiotherapist N (%)
Diagnosis	40 (24.10)	20 (22.99)	2 (9.52)
After surgery	77 (46.39)	11 (12.64)	1 (4.76)
Metastasis/Relapse	49 (29.52)	56 (64.37)	18 (85.71)
Total	166 (100.00)	87 (100.00)	21 (100.00)

Table 1: stage at presentation at Uroboard according to type of physician.

May 2013). Furthermore, an increased access to clinical trials was observed with 9 patients enrolled in the period 2012-2013 (last update March 2013) compared to 3 in the period 2010-2011.

The Uroboard recommendations were surgery (n=32, 11.68%), chemotherapy (n=24, 8.76%), radiotherapy (n=22, 8.03%), adjuvant chemotherapy or radiotherapy (n=18, 6.57%), palliative care (n=14, 5.11%) and others (n=27, 9.85%). Moreover, active surveillance or short-term follow-up was recommended in 54 patients (19.71%), especially prostate (n=15, 27.78%) and kidney (n=20, 37.04%) cancer patients. Further diagnostic procedures for staging or reevaluation of the disease were suggested in 44 (16.06%) patients, whereas reconfirmation of treatment according to patient's wishes or comorbidities or specialised centre consultation was proposed in 13 (4.74%), 11 (4.01%) and 15 (5.47%) patients respectively.

Finally, 6.61% of patients' cases were re-discussed at the tumour conference after diagnostic exams or surgery recommended in a previous tumour board, whereas 3.96% of patients were discussed at evolution of the disease to metastatic or relapse stage. Our analysis did not reveal any particular correlation between re-discussion of the case at the board and site of the disease (Fisher's exact test,  $p = 0.6369$ ). Ten patients' cases were discussed 3 times or more at the Uroboard. The 68.08% of the cases at re-discussion at the board were patients at metastatic or relapse stage of the disease.

## Discussion

The activity of the multidisciplinary tumour board seems to have changed management of patients with urologic cancers at our institution. The Uroboard focused mainly on new referrals, that are patients who have not yet been treated, and only a small proportion of patients with metastatic or recurrent disease or after further diagnostic evaluation or treatments was re-discussed. Treatment decisions, especially of newly diagnosed urogenital malignancies, are formulated within the board of all medical specialists for

a significantly increasing number of patients. This finding is of significant importance for several aspects: first it confirms the need for specialists to discuss in particular newly diagnosed cases, second it also shows that the Uroboard discusses openly cases which were previously treated according to the advice of a single specialist and last that there is confidence of all Uroboard participants to entrust the decision of experts from different disciplines. About the Uroboard recommendations we reveal approximately 20% of patients managed by surveillance or short-term follow-up and 15% of cases for which treatment decisions were affected by patient's wishes or comorbidities or further specialised centre consultation. Tumour conference also favours staging or reevaluation of the disease (nearly 16%) to reach a punctual diagnosis and, thus, the most appropriate therapeutic option for individual patient. Moreover, each patient is followed during disease's evolution and each diagnostic or treatment decision is taken by all specialists in the board.

We also registered an increased access to clinical trials during the activity of the Uroboard confirming the multidisciplinary conference as the best approach for discussing about patient eligibility and accrual in clinical trials [15]. Our finding is consistent with Kuroki et al. [15] who reported likelihood 2.5 times more to enrol in clinical trials for patients discussed at the gynecologic tumour board than those not discussed. Besides clinical research protocols, the Uroboard supported also to the enrolment of patients in our local prostate cancer database [unpublished data]. Finally, the multidisciplinary board provided a forum for interdisciplinary working favouring communication among physicians and adherence to international cancer guidelines, as already reported for other tumour boards [13-14]. Moreover, during the last year we were able to prepare local urogenital cancer guidelines in relation to international protocols in four meetings, each regarding a specific type of cancer.

To date we have no data to evaluate the implementation of the Uroboard recommendations in our cohort. Considering the elevated median age and the high percentage of patients with age  $\geq 70$  years presented at the board, but

also the complexity and the advanced stage at which urologic cancers, except testis tumour, are often diagnosed, we would like to recruit geriatric and palliative care specialists for our future board in order to have quickly specific consultation for further improving the Uroboard final decision reaching and optimizing treatment plan for each patient. Furthermore, we did not make an analysis of the actual costs of the tumour board, but treatment decisions achieved by a team of specialists, avoiding subsequent consultations and delay in therapies, may absolutely help to reach the optimum patient care with a minimum loss of time and substantial cost savings compared to conventional health approach. In literature many studies argue about the benefits of tumour board including improved survival [8-11]. We currently have no data about the impact of our Uroboard on patient outcome, however based on our encouraging tumour board experience we would like to employ the Uroboard as a gold standard for the management of urologic patient care at EOC and set up a prospective study to evaluate the effect of tumour board recommendations on survival of our patients.

### Abbreviations

EOC: Ente Ospedaliero Cantonale

*This work was supported by a grant from ABREOC 2011.*

### References

- Gatcliffe TA, Coleman RL. Tumor board: more than treatment planning--a 1-year prospective survey. *J Cancer Educ.* 2008;23:235-7.
- Cohen P, Tan AL, Penman A. The multidisciplinary tumor conference in gynecologic oncology--does it alter management? *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:1470-2.
- Greer HO, Frederick PJ, Falls NM, Tapley EB, Samples KL, Kimball KJ, et al. Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:1321-5.
- Wheless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:650-4.
- Kurpad R, Kim W, Rathmell WK, Godley P, Whang Y, Fielding J, et al. A multidisciplinary approach to the management of urologic malignancies: does it influence diagnostic and treatment decisions? *Urol Oncol.* 2011;29:378-82.
- Nemoto K, Murakami M, Ichikawa M, Ohta I, Nomiya T, Yamakawa M, et al. Influence of a multidisciplinary cancer board on treatment decisions. *Int J Clin Oncol.* 2012 May 8. [Epub ahead of print].
- Van Hagen P, Spaander MC, van der Gaast A, van Rij CM, Tilanus HW, van Lanschoot JJ, et al. Impact of a multidisciplinary tumour board meeting for upper-GI malignancies on clinical decision making: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:214-9.
- Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Dunlop DJ. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2005;93:977-8.
- Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, Lord I, Blackshaw GR, Hodzovic I, et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2006;19:164-71.
- Nguyen NP, Vos P, Lee H, Borok TL, Karlsson U, Martinez T, et al. Impact of tumor board recommendations on treatment outcome for locally advanced head and neck cancer. *Oncology.* 2008;75:186-91.
- Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ.* 2012;344:e2718.
- Keating NL, Landrum MB, Lamont EB, Bozeman SR, Shulman LN, McNeil BJ. Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:113-21.
- Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Ascoti AJ. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:1-5.
- Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Ascoti AJ. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1239-43.
- Kuroki L, Stuckey A, Hirway P, Raker CA, Bandera CA, DiSilvestro PA, et al. Addressing clinical trials: can the multidisciplinary Tumor Board improve participation? A study from an academic women's cancer program. *Gynecol Oncol.* 2010; 116:295-300.

### Correspondence:

Enrico Roggero, MD  
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)  
Ospedale San Giovanni  
CH-6500 Bellinzona  
enrico.roggero@eoc.ch

## SAKK News

Dennis Ammann, SAKK Coordinating Center, Bern

### Board member applications

On November 21, SAKK held its winter semi-annual meeting in Basel. During the General Assembly, which took place on November 20, there was a maximum of six board members to be (re)elected. For the following Board members, their term of Board membership has expired in November: Stephan Bodis, Miklos Pless, Christoph Renner, Achim Weber and vice president Roger von Moos. Additionally there was one vacancy on the board. At the time when this issue went to press, the results of the election were not yet available.

The SAKK Board consists of one president, one vice-president as well as at least five but at most ten regular members.

The president and vice-president may be elected for a period of three years and reelected once. The board members are elected for three years and may be reelected twice. The SAKK Board members can be found under <http://sakk.ch/en/download/227>.

### Board decisions

At its regular board meeting on September 3, 2013, the SAKK Board accepted to conduct the following trials:

**SAKK 08/13 (MLN 2), trial chairs R. Cathomas and S. Gillessen** *Orteronel maintenance therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with novel antiandrogens and non-progressive disease after docetaxel: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III trial.*

This trial testing maintenance treatment with orteronel (300mg bid without corticosteroids) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with novel anti-drogens that have no progression after docetaxel chemotherapy. The aim of this trial is to test the hypothesis that using orteronel treatment immediately after cessation of taxanes can prolong event-free survival and could eventually also improve overall survival for the group of patients pretreated with abiraterone/enzalutamide.

**INOVATYON, trial chair: C. Sessa** *Phase III international, randomized study of Trabectedin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) versus Carboplatin plus PLD in patients with ovarian cancer progressing within 6-12 months of last platinum*

Based on data from OVA-301 and CALYPSO the proposed INOVATYON trial will investigate the role of a non-platinum combination in ovarian cancer patients relapsing between 6 and 12 months after last platinum-based chemotherapy, for whom there is a need of new treatment options. Specifically, the present trial is aimed at demonstrating that extending the progression-free interval with a non-platinum combination prolongs survival in patients with relapsed, partially platinum-sensitive ovarian cancer.

### Elections

*Richard Cathomas* has been appointed by the members of the Project Group Urogenital Tumors and elected by the board as new president of the Project Group Urogenital Tumors.



Richard Cathomas

### Semi-Annual Meeting

The board members agreed to the extension of the June meeting to one and a half days (Thursday and Friday morning according to the November meeting) from June 2014. The Board members further agree that - as a pilot - the General Assembly in June 2014 should take place on Thursday evening.

### Publications Q3 2013

#### Urogenital Tumors

Papachristofilou A, Cathomas R, Bedke J, Souchon R, Kolb C, Gillessen S. **Optimizing treatment of seminoma stage IIA/B step by step.** *Ann Oncol.* 2013 Jul 17.  
Studer UE, Whelan P, Wimpissinger F, Casselman J, de Reijke TM, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Collette L; EORTC Genitourinary Cancer Group. **Differences in Time to Disease Progression Do Not Predict for Cancer-specific Survival in Patients Receiving Immediate or Deferred Androgen-deprivation Therapy for Prostate Cancer: Final Results of EORTC Randomized Trial 30891 with 12 Years of Follow-up.** *Eur Urol.* 2013 Jul 24.



### Head and Neck Cancer

Ghadjar P, Sun H, Zimmermann F, Bodis S, Bernier J, Studer G, Aebersold DM; on behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). **Physical examination during chemoradiation predicts outcome of locally advanced head and neck cancer. Secondary results of a randomized phase III trial (SAKK 10/94).** *Oral Oncol.* 2013 Aug 2

### Leukemia

Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, Krauter J, Ganser A, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Corbacioglu A, Göhring G, Kündgen A, Held G, Götze K, Vellenga E, Kuball J, Schanz U, Passweg J, Pabst T, Maertens J, Ossenkoppele GJ, Delwel R, Döhner H, Cornelissen JJ, Döhner K, Löwenberg B. **The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA.** *Blood.* 2013 Jul 17.

### Geriatric Assessment

Clough-Gorr KM, Noti L, Brauchli P, Cathomas R, Fried MR, Roberts G, Stuck AE, Hitz F, Mey U. **The SAKK cancer-specific geriatric assessment (C-SGA): a pilot study of a brief tool for clinical decision-making in older cancer patients.** *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013 Aug 23;13(1):93.

### Presentations

#### Abstracts

European Cancer Congress 2013 in Amsterdam (ECCO-ESMO-ESTRO)

### Poster

J-F. Dufour et al. Phase I open label multicenter trial SAKK 77/09 investigating the combination of everolimus and TransArterial ChemoEmbolisation (TACE) with doxorubicin in patients with hepatocellular carcinoma

K. Matter-Walstra et al. Delivery of health care at the end of life in cancer patients from four swiss cantons (SAKK 89/09)

### Oral presentation

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

### SAKK Dates 2014

January 28	Board Meeting
June 26&27	SAKK Semi-Annual Meeting, Bern
November 20&21	SAKK Semi-Annual Meeting, St. Gallen

### Correspondence:

Dennis Ammann  
SAKK Coordinating Center  
Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern  
dennis.ammann@sakk.ch

## Can pharmacogenetics and pharmacokinetics of busulfan be used to individualize treatment for children undergoing Hematopoietic stem cell transplantation?

Anuj Kumar Tyagi<sup>1,2</sup>, Chakradhara Rao S. Uppugunduri<sup>1,2</sup>,  
Patricia Huez-Diaz<sup>1,2</sup>, Marc Ansari<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Onco-Hematology Unit, Department of Pediatrics, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

<sup>2</sup>CANSEARCH research laboratory, Geneva Medical University, Geneva, Switzerland

**Keywords:** Busulfan, Pharmacogenetics, Pharmacokinetics, Individualized Treatment, Glutathione S-transferase, therapeutic drug monitoring, haplotype

### «Busulfan use in children undergoing Hematopoietic stem cell transplantation»

Busulfan (BU) has been widely used as a component of conditioning (either myeloablative or reduced intensity) regimens in combination with other alkylating agents or nucleoside analogs to prepare children for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [1]. BU use is preferred in children as an alternative to total body irradiation (TBI) since it avoids the serious side effects of TBI (e.g. growth retardation, cataract, altered endocrinological functions, and secondary cancers) [2]. Nevertheless, BU also holds its own disadvantages mainly due to its narrow therapeutic window, with optimal efficacy when the plasma levels are within this window [3,4]. BU was initially developed as an oral dosage form exhibiting wide inter- and intra-individual variability in its plasma levels and has always been an obstacle for optimal therapy with its lower concentrations resulting in a higher risk of disease recurrence and graft failure while its higher concentrations can lead to increased risk of hepatic veno-occlusive disease (VOD) or sinusoidal obstruction syndrome (SOS), pulmonary toxicity and graft versus host disease (GVHD) [5]. To avoid variability in absorption, an intravenous (IV) formulation of BU was developed and consequently gained popular-

ity, especially in children, as pharmacokinetics (PK) was found to be more predictable after IV administration compared to the oral route [4]. Nevertheless, important interindividual variability still persists and several additional factors are hypothesized to contribute to such observations [6].

Inter-individual variability in BU levels when administered by IV route may be attributed to altered metabolism. Metabolism by glutathione S-transferase (GST) is the main route of BU biotransformation. Several GST subfamilies exist, such as GSTA1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1. GSTA1 is the predominant GST isoform catalyzing BU conjugation with glutathione, whereas GSTM1 and GSTP1 have 46 and 18% of the activity of GSTA1, respectively [7]. Interindividual variability in BU metabolism may be explained, at least in part, by GST polymorphisms influencing the enzyme activity. Several polymorphisms, shown in some studies to be functional, have been identified in the GSTA1 gene [7]. A significant number of individuals (~50%) lack GSTM1 activity due to the homozygous deletion of the GSTM1 gene [7]. Two GSTP1 variations leading to Ile105Val and Ala114Val amino acid replacements result in different catalytic activities [7]. Thus variations in the genes encoding these enzymes determine their activity or expression which in turn affects metabolism of their substrates.

Based on the linkage disequilibrium pattern of a few genetic variants in the promoter region of GSTA1, two haplotypes have been defined \*A and \*B [7]. The 69C>T promoter polymorphism of GSTA1 defines haplotypes GSTA1\*A and \*B. These haplotypes have been shown to affect the gene expression and protein levels in hepatic cells [7], whereas others did not find an association with GSTA1 protein levels or the rate of BU conjugation with glutathione [8], suggesting that a functional role of this polymorphism remains to be clarified. One possible reason could be existence of sub-haplotypes with presence or absence of other genetic variants in the promoter region as defined by our study [9]. We found a significant association between GSTA1 haplotypes with BU exposure, where sub group haplotype based analysis was performed when defining \*A1,\*A2, \*B1,\*B2 haplotypes based on the existence of genetic variants at positions -613 and -1142 positions in addition to -69 C>T in the promoter of GSTA1 [9]. An increase in BU clearance (CL) and a reduction in plasma levels following the first dose were seen in individuals with GSTA1\*A2 haplotypes. A gene-dosage effect was also noted. These observations are in accordance with the functional studies suggesting higher GSTA activity in GSTA1\*A carriers [10] and are also supported by several previous reports [11-14]. Decreased CL following oral BU was seen in adults and children with GSTA\*B haplotype

[11], a significant decrease in CL following IV BU was also observed in pediatric GSTA1\*B patients [8], and accordingly increased BU CL correlated with GSTA1\*A haplotype [11,15]. However, few studies conducted in adults and children [16,17] failed to show such an association, which might be due to low sample size, different BU dosing schedules, dose adjustment, or varying proportions of non-malignant diseases [16,17]. Ansari *et al.* [9] also noted a gender-dependent effect with GSTA1 haplotype. GSTA1\*A haplotype influence on BU metabolism might be more prominent in females as they were shown to have lower cytosolic GST activity compared to males. [18]. Our group observed as well a significant association of GSTM1 genotypes and BU CL in patients older than 4 years of age [9]. Lower BU CL and higher BU C<sub>ss</sub> was seen in individuals carrying GSTM1 null alleles with no protein available for catalyzing conjugation reactions of BU in patients with lower GSTA1 activity such as patients older than four years.

In addition to genetic factors, body weight and body surface area (BSA) have also been shown to contribute to BU PK variability [11,16,19-21]. Furthermore, in order to optimize BU treatment for each patient to be within therapeutic window, some transplant centers follow therapeutic drug monitoring (TDM) and subsequent dose adjustment for BU based on the first-dose PK [5]. However, there is no consensus on the optimal therapeutic window of IV BU in pediatric patients; although studies have shown improved outcomes at steady-state concentrations (C<sub>ss</sub>) of 600–900 ng/mL, when BU is administered in a 16 dose protocol [3,4]. However, in our recent study we have shown that if the BU C<sub>ss</sub> is below 600 ng/mL, it was associated with lower toxicity, suggesting that the optimal window for BU in children might be different to that of adults [16]. The relationship between genetic factors and BU PK has been established in few replicative studies but clear evidence of this relationship is still debatable until this association is validated in a large and more homogeneous pediatric cohort.

*«Pharmacogenetics as a tool to predict pharmacokinetics of busulfan and clinical outcomes»*

Glutathione S-transferase (GST) catalyzes the conjugation of BU with glutathione and is the main route of its biotransformation. Studies have demonstrated that a single variant or haplotypes in genes encoding GST enzymes alters the PK behavior of BU [9,13]. GSTA1\*B variant and GSTM1-null genotype may contribute to diminished metabolism of BU and higher plasma levels owing to the diminished levels of the enzyme [9,13,22]. Bartelink *et al.*

demonstrated a link between the PK and BU toxicity as well as event-free survival for patients receiving BU before hematopoietic stem cell transplantation; It is then possible that a correlation between the GST polymorphisms and clinical outcomes of BU treatment may also exist [21]. Some studies have shown that GST genotypes influence the PK of oral and IV BU in both adults and children [11-14], while others did not find this association [17,23]. A previous study by our group in pediatric patients undergoing HSCT analyzed the impact of different polymorphisms in GSTA1, GSTM1 and GSTP1 genes, and found a significant correlation between the pharmacokinetics of IV BU and GSTM1 gene [16]. GSTM1-null individuals had a significantly higher plasma drug concentration and lower clearance compared with non-null individuals, as would be expected for subjects lacking GSTM1 activity. GSTM1-null patients also received lower cumulative BU doses. These results were also confirmed in our recent report on association of GSTM1 genotypes with BU exposure in a large cohort from a single center [16]. In our recent report [9] we also observed an association between GSTA1 haplotypes and BU PK, which was not seen in our previous study with fewer samples [16], thus highlighting the importance of sample size for demonstrating genetic associations. In this report we also showed for the first time an association of sub haplotype groups with PK of BU, explaining the importance of haplotype based sub group analysis which may explain why previous studies did not find an association of GSTA1 haplotypes with BU PK [9]. Observations from our study are not in agreement with a report by Srivastava *et al.* [23] who showed enhanced clearance (CL) and low C<sub>ss</sub> of oral BU in thalassemia children diagnosed with SOS after HSCT even though majority of them were carrying GSTM1 null allele. Another study conducted in adult patients found reduced IV BU CL in individuals with combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes, but not in individuals with GSTM1 null genotype alone indicating the importance of gene-gene interactions [15], whereas others reported absence of such association [11-14,17]. The difference in the patient population, sample size and treatment protocols or drug administration routes may account for discrepancies seen across studies [7]. It seems that many factors are important for determining the clinical outcomes of HSCT which includes underlying disease, immunological factors, transplant characteristics, pre-existing risk and particularly other drugs administered concomitantly with BU [13,21]. However, our recent study [9,24] rather documented a higher incidence of SOS in individuals carrying non-functional haplotypes of GSTA1\*B and BU C<sub>ss</sub> above 600 ng/mL. Even in multivariate analysis, GSTA1\*B was independently associated with higher incidence of SOS, suggesting the influence on BU CL and thus the outcomes. We also observed higher incidence

of GVHD in GSTM1 null allele carriers, which is in agreement with previous report [11], thus highlighting the reduced CL of BU in these individuals in relation to aGVHD incidence [9]. We also observed improved event-free survival in carriers of normal GSTA1 haplotypes (\*A and \*A2) and individuals with BU C<sub>ss</sub> below 600 ng/mL with lower incidence of treatment related mortality in these individuals [9,24]. These observations suggest that BU CL and BU C<sub>ss</sub> could be predicted from GST genotypes and that the therapeutic window of BU in children might be different to that of adults and could be targeted below or near 600 ng/mL for better outcomes. An ongoing European Blood and Marrow study (EBMT) at our center is validating these results to establish the evidence for these observations to be implemented in clinics.

#### «Individualizing busulfan treatment-path from PK guided dosing to genetic marker guided dosing»

BU exhibits a therapeutic window phenomenon, requiring adjustment of its dosage based on the monitoring of the pharmacokinetic parameters after the first dose or a test dose [25]. Dose targeting based on TDM seems to improve event-free survival, overall survival rates, and treatment related mortality compared with BU treatment without TDM [21,26]. Despite these improvements, inter-patient variability still exists and the percentage of patients reaching the target area under the concentration time-curve (AUC) after the first dose remains low [26-28]. Several factors have been identified to account for differences such as weight, BSA, age and sex [17,27]. In adults, an AUC of 900 to 1500 µM.min (equivalent to a C<sub>ss</sub> between 616-1026 ng/mL) after first dose is a suitable therapeutic range [29]. Nevertheless, optimal target AUC/C<sub>ss</sub> in children undergoing HSCT remains unclear in conditioning regimen with IV BU. It is also important to note the fact that first dose PK of BU is associated with clinical outcomes, and treatment related mortality [9,24]. Of note, in our cohort we observed an increased dose requirement in GSTA1\*A2 carriers for achieving the target range C<sub>ss</sub>, though most of the patients with adjusted doses did not had plasma levels above the therapeutic range but still there was a difference of C<sub>ss</sub> in carriers versus non-carriers of GSTA1\*A2 after dose adjustment. The dose requirement followed similar pattern in relation to GSTM1 genotypes in patients older than 4 years with less doses in null carriers corresponding to the lowered BU CL in these individuals. These observations highlight the importance of initial exposures of patients to BU and to recommend the right initial doses. This could be achieved for example by estimating correct dose based on demographics and genetic factors combined to achieve better outcomes of treatment.

#### Conclusion

Tailoring or personalizing first dose of BU instead of only TDM-driven dose adjustment with due consideration of demographics and genotypes of GSTA1 and M1 genes could possibly achieve better outcomes. A model for the dosage adjustment with the inclusion of genetic and non-genetic factors will be evaluated in a future prospective validation cohort to establish its utility in routine clinical practice in children.

#### Acknowledgements

We are thankful to all patients and their parents who consented to participate in the genetics study. We also thank the Swiss Oncology Group (SPOG) as our sponsor and the European Blood and Marrow Transplantation Pediatric (EBMT) working disease group for their support and for labeling the study as an EBMT trial.

#### Financial & competing interests disclosure

This work was supported by grants provided by the Geneva Cancer League, CANSEARCH, the Hans Wildorf foundations and the Foundation Dr Henri Dubois-Ferrière Dinu Lipatti. This study has been fully registered in a public trials registry as part of an ongoing prospective EBMT multicentric study (register at Clinical Trials.gov, NCT01257854). The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript.

#### References

- Slattery JT, Clift RA, Buckner CD *et al.* Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* 89, 3055-3060 (1997).
- Cohen A, Bekassy AN, Gaiero A *et al.* Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* 41(2), S43-S48 (2008).
- Vassal G, Michel G, Esperou H *et al.* Prospective validation of a novel IV busulfan fixed dosing for paediatric patients to improve therapeutic AUC targeting without drug monitoring. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 61, 113-123 (2008).
- Tran H, Petropoulos D, Worth L *et al.* Pharmacokinetics and individualized dose adjustment of intravenous busulfan in children with advanced hematologic malignancies undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 10, 805-812 (2004).
- Malar R, Sjo F, Rentsch K, Hassan M, Gungor T. Therapeutic drug monitoring is essential for intravenous busulfan therapy in pediatric hematopoietic stem cell recipients. *Pediatr. Transplant.* 15, 580-588 (2011).
- Dalle JH, Wall D, Theoret Y *et al.* Intravenous busulfan for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in infants: clinical and pharmacokinetic results. *Bone Marrow Transplant.* 32, 647-651 (2003).
- Ansari M, Krajcinovic M. Can the pharmacogenetics of GST gene polymorphisms predict the dose of busulfan in pediatric hematopoietic stem cell transplantation? *Pharmacogenomics* 10(11), 1729-1732 (2009).



8. Bredschneider M, Klein K, Murdter TE *et al.* Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase A1, the major glutathione S-transferase in human liver: consequences for enzyme expression and busulfan conjugation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 71(6), 479-487 (2002).
9. Ansari M, Rezgui MA, Théoret Y *et al.* Glutathione S-transferase gene variations influence BU pharmacokinetics and outcome of hematopoietic SCT in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 48, 939-946 (2013).
10. Ning B, Wang C, Morel F *et al.* Human glutathione S-transferase A2 polymorphisms: variant expression, distribution in prostate cancer cases/controls and a novel form. *Pharmacogenetics* 14, 35-44 (2004).
11. Elhasid R, Krivoy N, Rowe JM *et al.* Influence of glutathione S-transferase A1, P1, M1, T1 polymorphisms on oral busulfan pharmacokinetics in children with congenital hemoglobinopathies undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr. Blood Cancer.* 55, 1172-1179 (2010).
12. Gaziev J, Nguyen L, Puozzo C *et al.* Novel pharmacokinetic behavior of intravenous busulfan in children with thalassemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic profile with therapeutic drug monitoring. *Blood* 115, 4597-4604 (2010).
13. Johnson L, Orchard PJ, Baker KS *et al.* Glutathione S-transferase A1 genetic variants reduce busulfan clearance in children undergoing hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Pharmacol.* 48, 1052-1062 (2008).
14. Ten Brink MH, Wessels JA, den Hartigh J *et al.* Effect of genetic polymorphisms in genes encoding GST isoenzymes on BU pharmacokinetics in adult patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 47, 190-195 (2012).
15. Kim SD, Lee JH, Hur EH *et al.* Influence of GST gene polymorphisms on the clearance of intravenous busulfan in adult patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 17, 1222-1230 (2011).
16. Ansari M, Lauzon-Joset JF, Vachon MF *et al.* Influence of GST gene polymorphisms on busulfan pharmacokinetics in children. *Bone Marrow Transplant.* 45, 261-267 (2010).
17. Zwaveling J, Press RR, Bredius RG *et al.* Glutathione S-transferase polymorphisms are not associated with population pharmacokinetic parameters of busulfan in pediatric patients. *Ther. Drug Monit.* 30, 504-510 (2008).
18. Miyagi SJ, Brown IW, Chock JM, Collier AC. Developmental changes in hepatic antioxidant capacity are age- and sex-dependent. *J. Pharmacol. Sci.* 111, 440-445 (2009).
19. Bartelink IH, Boelens JJ, Bredius RG *et al.* Body weight-dependent pharmacokinetics of busulfan in paediatric haematopoietic stem cell transplantation patients: towards individualized dosing. *Clin. Pharmacokinet.* 51, 331-345 (2012).
20. Savic RM, Cowan MJ, Dvorak CC *et al.* Effect of Weight and Maturation on Busulfan Clearance in Infants and Small Children Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13, S1083-8791 (2013).
21. Bartelink IH, Bredius RG, Belitser SV *et al.* Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 15, 231-241 (2009).
22. Kusama M, Kubota T, Matsukura Y *et al.* Influence of glutathione S-transferase A1 polymorphism on the pharmacokinetics of busulfan. *Clin. Chim. Acta* 368(1-2), 93-98 (2006).
23. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV *et al.* Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor for hepatic veno-occlusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 104, 1574-1577 (2004).
24. Ansari M, Théoret Y, Rezgui MA *et al.* Association between Busulfan Exposure and Outcome in Children Receiving Intravenous Busulfan before Hematopoietic Stem Cell Transplantation, On Behalf of the Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Therap. Drug Monit.* 2013 (In Press)
25. Johnson-Davis KL, McMillin GA, Juenke JM, Ford CD, Petersen FB. Which dose of busulfan is best? *Clin. Chem.* 56, 1061-1064 (2010).
26. Bartelink IH, Bredius RGM, Ververs TT *et al.* Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14, 88-98 (2008).
27. Kassir N, Theoret DY, Champagne MA *et al.* Population pharmacokinetic of intravenous busulfan in children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 81, S81 (2007).
28. Nath CE, Earl JW, Pati N, Stephen K, Shaw PJ. Variability in the pharmacokinetics of intravenous busulphan given as a single daily dose to paediatric blood or marrow transplant recipients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 66, 50-59 (2008).
29. Takahata M, Hashino S, Okada K *et al.* Reduced intensity conditioning regimen with fludarabine, busulfan, and low-dose TBI (Flu-BU2-TBI): clinical efficacy in high-risk patients. *Am. J. Hematol.* 85, 243-248 (2010).

### Correspondence:

Dr Marc Ansari, PD  
 Department of Pediatrics  
 Onco-Hematology Unit  
 Geneva University Hospital  
 Rue Willy Donzé 6, CH-1211 Geneva 14  
 marc.ansari@hcuge.ch

## Trends in Pancreatic Cancer Survival in Switzerland

Michael Montemurro<sup>1</sup>, Matthias Lorez<sup>2</sup> and the NICER Working Group<sup>§</sup>

<sup>1</sup> Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Project Group Gastrointestinal Cancer, Bern

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

**Keywords:** Pancreatic Cancer, Observed Survival, Relative Survival, Survival, Switzerland

### Introduction

In the industrialised world, pancreatic cancer is the fourth leading cause of death from cancer, while ranking only tenth for frequency [1], with increasing incidence for both sexes in Europe [2].

Main risk factors for pancreatic cancer are smoking [3], obesity [4], diabetes [5] and chronic pancreatitis. Efforts to screen for pancreatic cancer have been rather disappointing, but might prove useful for patients at high-risk [6]. Preoperative assessment is usually by CT imaging [7], or alternatively by MRI. Surgical resection is the treatment of choice for localized disease and should be performed in experienced centers [8]. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine improves progression-free and overall survival significantly and is considered standard for patients post-surgery in Europe [9, 10].

Patients with unresectable or metastatic disease are treated with chemotherapy, and gemcitabine monotherapy is considered as a standard. Recently, superior results have been shown by adding nab-paclitaxel [11] to gemcitabine, or with folfirinox combination therapy in patients with good performance status [12].

This study analyses pancreatic cancer survival and national outcome trends over three decades and provides a baseline reference for future trials and interventions.

### Methods

This study is based on the National Core Dataset (NCD) managed by the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) for the purpose of national cancer monitoring in Switzerland. Sixteen of 26 Swiss cantons currently transmit cancer data annually to the NCD.

Cancer cases from 13 cantons were pooled for this report: Basel-Stadt and Basel-Landschaft (BS/BL), Fribourg (FR), Geneva (GE), Graubünden and Glarus (GR/GL), Lucerne (LU), St. Gallen, Appenzell Outer-Rhodes and Appenzell Inner-Rhodes (SG/AR/AI), Ticino (TI), Valais (VS) and Zurich (ZH). The cantons of Neuchâtel, Jura and Vaud could not be included, because they do not provide information on survival to the NCD.

Cancer registries recorded all incident cancer cases diagnosed in their resident population and assessed cases' survival by active or passive follow-up as of 31 December 2010. The incidence date refers to the date of confirmation of diagnosis or the date of hospitalization if it preceded the diagnosis and was related to the cancer. We included malignant pancreatic cancer diagnoses from 1980 to 2010 at ages 20 to 99 years based on the 3<sup>rd</sup> edition of the International Classification of Diseases for Oncology [13] topography codes C25.0-C25.9 and all morphologies except lymphoma/leukaemia codes 9590-9989. For the cantons BS and BL the latest available year of diagnosis was 2008. We excluded all cases diagnosed at death or with a death certificate as the only source of information (N=1209; 9.8%). Pancreatic cancer cases that were preceded by a primary cancer of a different topography were included [14]. Recent active follow-up was lacking for N=176 (1.6%) cases. The vital status of these cases was set lost to follow-up using the date of last contact. A total of 11,008 cases remained for survival analysis with 96% of observations uncensored. Completeness of case ascertainment for pancreatic cancer could be assessed in the cantons GE, GR/GL, SG/AR/AI, TI and VS and was found to be higher than the international standard of at least 90% within two years after the date of diagnosis [15].

Observed survival (OS) and relative survival (RS) were derived for consecutive time intervals of increasing length after diagnosis during which the hazards were assumed to remain constant. Time intervals were: 0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0 and 6.0 years. RS was calculated as the ratio of the observed survival of cancer cases and the expected survival of persons in the general population matching in age, sex, calendar year of death and cantonal pool [16]. Expected cancer survival was estimated using the Ederer II method applied to all-cause mortality tables for the cantons combined [17]. All-cause death probabilities, transformed from age-, sex- and calendar year-specific death rates, were interpolated and smoothed using the Elandt-Johnson formula [18]. RS ratios were estimated using the `strs` command (version 1.3.7) [19] written for the Stata Statistical Software [20]. Complete survival analysis was used for the comparison in Table 2. Period survival analysis [21] was used for the analysis of time trends in Table 3. In brief, complete analysis describes the survival of

cases defined by dates of diagnosis, and period analysis defines cases by follow-up dates. RS estimates were age-standardized using weights specific for pancreatic cancer from the International Cancer Survival Standards (ICSS) [22]. Standard weights for age groups were: 0.29 (20-59 years), 0.27 (60-69), 0.29 (70-79) and 0.15 (80-99). Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) were estimated using Greenwood's method [23] in complete analysis and in period analysis by applying the delta method to a transformation of the cumulative hazard. For age-standardized RS, 95% CI were estimated as described in [22].

To test for linear time trends of RS in age strata, piecewise Poisson regression models for the logarithm of excess number of deaths were fitted as linear functions of the logarithm of person-time (offset) and calendar period of follow-up as numeric covariate. The p-value for inclusion of calendar period as an explanatory variable, based on the Wald test, indicated the significance of a linear trend. The significance of a linear trend independent of age was tested by additionally adjusting the Poisson model for age. Annual percentage change (APC) was estimated as  $APC = 100 ((RS_{last} / RS_{first})^{1/\Delta t} - 1)$ , with  $\Delta t$  as the difference between last and first calendar year.

## Results

This report includes more than 5,300 men and 5,600 women diagnosed with pancreatic cancer from 1980 to 2010 (Tab. 1). The national coverage of the National Core Dataset (NCD) with respect to information on survival increased gradually over time. In 1980, 30% of the Swiss population was covered which increased to 56% in 2010. The median age in the study population was 70 years in

men, 74 years in women, and 72 years for both. The median survival time was less than 5 month: 125 days in men, 129 days in women and 127 days for both. The cantonal cancer registries GE, VS and FR provided information whether persons presented with tumour symptoms or not. The fraction of symptomatic persons amounted to 83% in men, 86% in women and 84% for both.

Table 2 and Fig. 1 compare survival by age, sex and time after diagnosis in two calendar periods of 10 years duration. The age-standardized one-year relative survival in 1991-2000 for men was 20.8% and improved to 29.6% in 2001-2010. For women, the one-year relative survival improved from 22.7% to 33.3%. The 5-year relative survival was only 3.9% in men and 3.2% in women during 1991-2000 and remained at low levels in 2001-2010 with 5.0% and 6.8%, respectively.

As with many cancers, survival with pancreatic cancer decreased with age, even after taking account of the higher background mortality in older people, i.e. relative survival. The proportion surviving at least one year after having been diagnosed at age 80 or older (10.0% for 1991-2000 and 14.7% for 2001-2010) was approximately one-third of the proportion in those diagnosed at below 60 years of age (28.5% for 1991-2000 and 40.3% for 2001-2010) (Tab. 2). This age effect is stronger for 5-year survival.

Table 3 shows temporal trends in relative survival in finer detail for both sexes combined. One- and five-year relative survival was estimated in seven consecutive calendar periods of three-year duration. Clear improvements were seen for one-year survival, independently of whether persons have been diagnosed below or above age 70. The age-standardized one-year survival doubled from 15.4% (95% CI 13.1-17.8) in the first time period to 32.5% (95% CI 30.0-34.9) in the last.

Statistical significance was not reached for five-year survival trends. For persons diagnosed at age 70 or older the trend seemed genuinely flat. For younger ages, the non-significance of the five-year survival trend might be caused by small numbers of persons available for analysis. Age-standardized survival five-years after diagnosis improved slightly from 2.13% (95% CI 1.16-3.61) in the first time period to 5.46% (95% CI 4.18-6.99) in the last time period.

## Discussion

Pancreatic cancer incidence is rising in European countries, only partially explained by the obesity epidemic and the ever increasing use of diagnostic imaging[2]. Still, prognosis of pancreatic cancer remains dismal. Even if

Cantons	Diagnosis period	Number of cases			Person-years	% of pooled person-years
		Men	Women	Both		
ZH	1980-2010	1951	2097	4048	3049	34.6
SG/AR/AI	1980-2010	913	984	1897	1405	15.9
GE	1980-2010	764	810	1574	1396	15.8
BS/BL	1981-2008	532	531	1063	1054	12.0
TI	1996-2010	376	416	792	687	7.8
VS	1989-2010	383	379	762	639	7.3
GR/GL	1989-2010	331	340	671	412	4.7
FR	2006-2010	80	79	159	138	1.6
LU	2010	22	20	42	30	0.3
Total		5352	5656	11008	8810	100.0

Table1: Number of malignant pancreatic cancer cases used for survival analysis in the national dataset stratified by Swiss cantons.

treated by curative surgery followed by adjuvant gemcitabine and close monitoring only 21% of all patients live longer than 5 years [10].

In the past, therapeutic nihilism often reigned for patients with advanced disease [24], but also for patients with resectable disease. Surgery has not been offered to 40% of eligible patients [25] with stage I disease and adjuvant chemotherapy has been widely underused [26]. Much debated findings of better outcomes for patients undergoing surgery in high-volume centers [27, 28] have only partially lead to changes in referral patterns.

This is the largest dataset on pancreatic cancer in Switzerland. Over two decades mortality and outcome trends were

analysed and presented herein. The dataset does not allow to attribute any changes in outcome to a specific component in the multimodal management of pancreatic cancer. Advances have been made concerning imaging [7, 29], surgery, pathological assessment of the resected specimen [30], adjuvant therapy [9, 10] and systemic treatment for advanced disease [11, 12], and likely also palliative care [31].

It was among the scope of this analysis to assess if these improvements have resulted in increased survival in the different time periods compared.

This analysis has found important increases in one-year survival rates over the observed periods, irrespective of age and gender, with a doubling of age-standardized one-year survival rates.

Disappointingly, the rates of patients surviving beyond five years remain low, and no outcome improvements have been found in elderly patients over time. In younger patients this analysis showed a non-significant trend for an improvement in five-year survival rates from 2.4% to 7% over time.

Table 2: Observed and relative survival estimates after malignant pancreatic cancer diagnosis, with 95% confidence intervals by calendar period, age at diagnosis, years since diagnosis and sex. Data pooled from 13 Swiss cantons.

		Calendar period of diagnosis 1991 - 2000											
Years since diagnosis	Age in years	Observed survival %			Relative survival <sup>1</sup> %								
		Men	Women	Both	Men	95% CI <sup>3</sup>		Women	95% CI <sup>3</sup>		Both	95% CI <sup>3</sup>	
						LL	UL		LL	UL		LL	UL
1	20 - 59	27.1	30.4	28.4	27.3	22.8	31.9	30.5	24.8	36.3	28.5	25.0	32.2
	60 - 69	25.0	25.1	25.0	25.4	21.5	29.5	25.3	21.1	29.7	25.4	22.5	28.3
	70 - 79	15.2	18.3	16.8	15.9	12.9	19.2	18.7	15.6	22.2	17.3	15.1	19.7
	80+	8.3	9.4	9.0	9.4	6.3	13.2	10.3	7.9	13.1	10.0	8.1	12.3
5	20 - 59	7.0	4.9	6.1	7.2	4.7	10.3	5.0	2.7	8.3	6.3	4.5	8.5
	60 - 69	4.6	4.0	4.3	5.0	3.2	7.4	4.2	2.5	6.6	4.6	3.3	6.2
	70 - 79	0.9	1.5	1.2	1.2	0.4	2.6	1.7	0.8	3.1	1.4	0.8	2.4
	80+	0.6	0.4	0.4	1.1	0.2	3.7	0.6	0.1	2.1	0.8	0.3	2.0
1	stand. <sup>2</sup>	20.3	22.3	21.2	20.8	18.8	22.8	22.7	20.4	25.0	21.7	20.2	23.2
5		3.6	3.0	3.3	3.9	3.0	5.1	3.2	2.2	4.3	3.6	2.9	4.4
		Calendar period of diagnosis: 2001 - 2010											
1	20 - 59	37.9	43.2	40.2	38.1	33.5	42.7	43.3	37.8	48.6	40.3	36.8	43.8
	60 - 69	33.1	37.2	35.0	33.5	29.8	37.3	37.5	33.3	41.7	35.3	32.5	38.1
	70 - 79	24.0	28.8	26.4	24.7	21.6	28.0	29.4	26.1	32.7	27.1	24.8	29.4
	80+	14.1	13.1	13.5	15.5	12.2	19.2	14.1	11.7	16.8	14.7	12.7	16.8
5	20 - 59	6.9	10.0	8.2	7.0	4.6	10.1	10.2	6.8	14.4	8.3	6.2	10.8
	60 - 69	5.6	6.5	6.0	6.0	4.0	8.7	6.8	4.4	9.9	6.3	4.7	8.3
	70 - 79	3.1	5.0	4.1	3.7	2.3	5.7	5.7	3.9	7.9	4.7	3.5	6.2
	80+	1.0	1.6	1.4	1.7	0.5	4.3	2.5	1.3	4.5	2.3	1.3	3.8
1	stand. <sup>2</sup>	29.0	32.9	30.8	29.6	27.6	31.6	33.3	31.1	35.5	31.3	29.8	32.8
5		4.6	6.4	5.4	5.0	3.9	6.3	6.8	5.4	8.4	5.8	5.0	6.8

<sup>1</sup> Survival analysis using the complete approach

<sup>2</sup> Age-standardized using ICSS weights

<sup>3</sup> CI (confidence interval); LL (lower limit); UL (upper limit)



		Calendar period of death or censoring								
		1990/1992	1993/1995	1996/1998	1999/2001	2002/2004	2005/2007	2008/2010		
Years since diagnosis	Age in years	RS <sup>1</sup> % [95% CI]	RS <sup>1</sup> % [95% CI]	RS <sup>1</sup> % [95% CI]	RS <sup>1</sup> % [95% CI]	RS <sup>1</sup> % [95% CI]	RS <sup>1</sup> % [95% CI]	RS <sup>1</sup> % [95% CI]	APC <sup>2</sup>	Linear trend p-value <sup>3</sup>
Both sexes										
1	20-69	17.6 [14.3; 21.2]	20.0 [16.5; 23.8]	27.8 [24.0; 31.7]	33.6 [29.7; 37.6]	34.4 [30.5; 38.4]	37.1 [33.3; 40.9]	41.6 [37.8; 45.3]	4.4	<0.001
	70+	10.2 [8.20; 12.4]	7.93 [6.19; 9.93]	11.2 [9.12; 13.4]	12.5 [10.3; 14.8]	14.5 [12.3; 16.9]	20.9 [18.3; 23.5]	18.9 [16.6; 21.3]	3.1	<0.001
5	20-69	2.44 [1.16; 4.55]	4.23 [2.48; 6.69]	5.30 [3.30; 7.99]	6.08 [3.95; 8.85]	6.27 [4.34; 8.69]	7.90 [5.73; 10.5]	6.97 [4.98; 9.39]	5.5	0.690
	70+	1.50 [0.59; 3.27]	0.74 [0.28; 1.67]	0.54 [0.09; 2.06]	1.67 [0.84; 3.03]	0.93 [0.39; 1.96]	3.93 [2.61; 5.67]	2.67 [1.77; 3.87]	3.0	0.931
1	stand. <sup>4</sup>	15.4 [13.1; 17.8]	15.0 [12.8; 17.4]	21.6 [19.2; 24.1]	24.9 [22.5; 27.4]	27.0 [24.5; 29.6]	31.4 [28.9; 34.0]	32.5 [30.0; 34.9]	3.8	<0.001
		5	2.13 [1.16; 3.61]	2.69 [1.66; 4.12]	3.72 [2.38; 5.52]	4.29 [2.95; 5.98]	4.03 [2.84; 5.54]	6.40 [4.94; 8.10]	5.46 [4.18; 6.99]	4.8

<sup>1</sup> RS (relative survival) analysed with period approach

<sup>2</sup> Annual percentage change

<sup>3</sup> p-Value of Wald test for calendar period in a Poisson regression model of excess mortality

<sup>4</sup> Age standardized using ICS weights

We can only speculate that pancreatic cancer is a generalized disease and more effective systemic treatments might be needed to improve these long-term outcomes.

Table 3: Trends in relative survival of pancreatic cancer cases pooled from 13 Swiss cantons for successive three-year calendar periods of follow-up.

References\*

1. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F: European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Available from <http://eco.iarc.fr>, accessed on 9/10/2013
2. Bosetti, C., et al., Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol*, 2013. 24(10): p. 2657-71.
3. Bosetti, C., et al., Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*, 2012. 23(7): p. 1880-8.
4. Aune, D., et al., Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*, 2012. 23(4): p. 843-52.
5. Elena, J.W., et al., Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control*, 2013. 24(1): p. 13-25.
6. Canto, M.I., et al., International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*, 2013. 62(3): p. 339-47.
7. Callery, M.P., et al., Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(7): p. 1727-33.
8. Bilimoria, K.Y., et al., Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg*, 2008. 207(4): p. 510-9.
9. Oettle, H., et al., Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007. 297(3): p. 267-77.
10. Neuhaus, P., et al., CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *ASCO Meeting Abstracts*, 2008. 26(15\_suppl).
11. Von Hoff, D.D., et al., Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *ASCO Meeting Abstracts*, 2013. 31(4\_suppl).
12. Conroy, T., et al., FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364(19): p. 1817-25.
13. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S (eds): ICD-O International classification of diseases for oncology. World Health Organization (WHO), Geneva, 2000
14. Rosso, S., et al., Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer*, 2009. 45(6): p. 1080-94.
15. Lorez M, et al. and NICER Working Group: Completeness of case ascertainment in Swiss cancer registration. 2013. (in preparation)
16. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ: The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 6 p. 101-121, 1961.
17. Ederer F, Heise H: Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. Methodological note no 10, End Results Evaluation Section. 1959. Bethesda MD, National Cancer Institute.

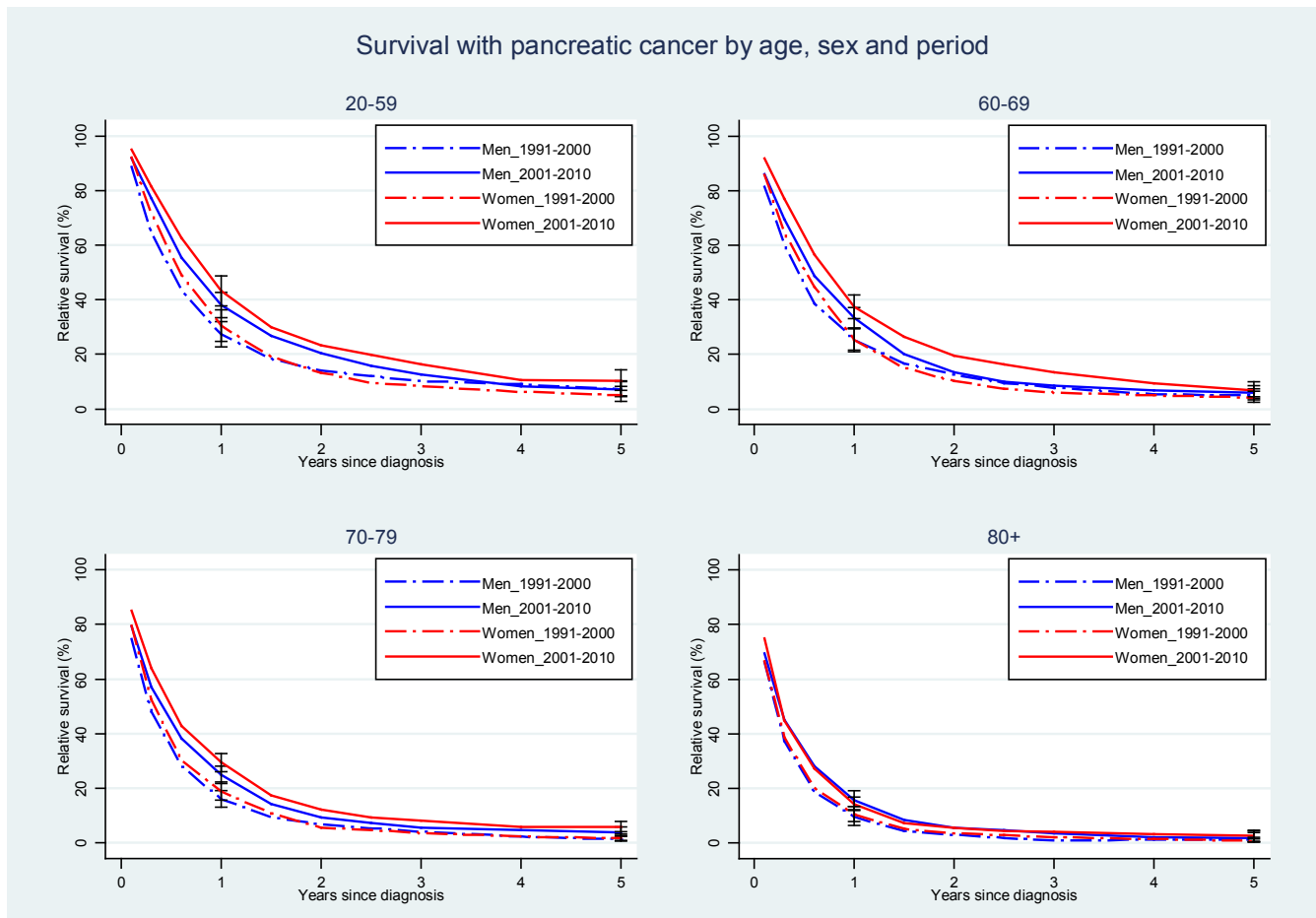


Figure 1: Age- and sex-specific one- and five-year relative survival curves, with 95% confidence intervals for two calendar periods (1991-2000 and 2001-2010) of cancer diagnosis. Pancreatic cancer cases were pooled from 13 Swiss cantons.

18. Elandt-Johnson RC, Johnson NL: *Survival Models and Data Analysis*. New York: John Wiley&Sons 1980.

19. Dickman PW, Coviello E, Hills M: Estimating and modelling relative survival. *The Stata Journal* (in press).

20. StataCorp LP: *Data Analysis and Stata Statistical Software*. Release 12: 2011. College Station, TX (USA), StataCorp.

21. Brenner H, Gefeller O: An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer*, 1996. 78(9): p. 2004-2010.

22. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R: Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer*, 2004. 40(15): p. 2307-2316.

23. Cox DR, Oakes D: *Analysis of survival data*. New York (USA), Chapman and Hall/CRC 1984.

24. Klapdor, R., et al., Reflections on treatment strategies for palliative chemotherapy of pancreatic cancer. *Anticancer Res*, 2007. 27(4A): p. 1789-94.

25. Bilimoria, K.Y., et al., National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg*, 2007. 246(2): p. 173-80.

26. Bilimoria, K.Y., et al., Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S. : utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. *Cancer*, 2007. 110(6): p. 1227-34.

27. Fitzgerald, T.L., et al., Measuring the impact of multidisciplinary care on quality for pancreatic surgery: transition to a focused, very high-volume program. *Am Surg*, 2013. 79(8): p. 775-80.

28. Birkmeyer, J.D., et al., Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*, 2002. 346(15): p. 1128-37.

29. Schima, W., et al., State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging*, 2007. 18(6): p. 421-9.

30. Verbeke, C.S., Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer-are we there yet?. *Histopathology*, 2008. 52(7): p. 787-96.

31. Temel, J.S., et al., Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(8): p. 733-42.

\* For additional information on cancer in Switzerland, please see the NICER website at <http://nicer.org/default.aspx?NavigationID=42>

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

**Correspondence:**  
 Matthias Lorez, NICER  
 ml@nicer.org

## Würdigung herausragender Verdienste für krebsbetroffene Menschen

Kurt Bodenmüller, Krebsliga Schweiz

Die Krebsliga Schweiz hat im September 2013 in Winterthur drei Preise an Personen verliehen für ihren vorbildlichen Einsatz bei der Bekämpfung von Krebs bzw. zugunsten der Unterstützung Krebsbetroffener. Prof. Dr. med. Reto Obrist, ehemaliger Direktor von Oncosuisse, hat den Krebspreis für seine federführende Rolle bei der Lancierung und Umsetzung des ersten Nationalen Krebsprogramms für die Schweiz 2005–2010 erhalten. Mit je einem Anerkennungspreis wurden der Udinese Club Mattwil und Tobias Lehmann geehrt, die seit Jahren engagiert und ideenreich Spendengelder zur Unterstützung von Menschen mit Krebs sammeln.



Die Preisträger 2013 mit den Krebsliga-Verantwortlichen: Sergio Montagnese, Dr. Kathrin Kramis-Aebischer, Prof. Jakob R. Passweg, Tobias Lehman und Prof. Reto Obrist (v.l.n.r.)

Der diesjährige Krebspreis ging an Prof. Dr. med. Reto Obrist, ehemaliger Direktor von Oncosuisse, für sein unermüdliches Engagement bei der Erarbeitung und Umsetzung des ersten Nationalen Krebsprogramms für die Schweiz 2005–2010 (NKP I). Mit dem seit 1960 verliehenen und mit 10 000 Franken dotierten Preis würdigt die Krebsliga Schweiz Persönlichkeiten, die sich mit herausragenden Forschungsarbeiten oder durch die engagierte Förderung von Forschungstätigkeiten auf dem Gebiet der Prävention, der Früherkennung sowie der Bekämpfung von Krebs ausgezeichnet haben.

### Koordinierte und umfassende Krebsbekämpfung in der Schweiz

Im Oktober 2005 lancierte Oncosuisse das NKP I, das im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit und der Schweizerischen Gesundheitsdirektorenkonferenz erarbeitet worden war. Es gelang, mit diesem Projekt den Stellenwert der Krebsbekämpfung auf der nationalen Gesundheits-

agenda zu verbessern, die Zusammenarbeit unter den Berufsgruppen und Organisationen zu optimieren und damit den Weg für eine koordinierte, kohärente und umfassende Krebsbekämpfung zu ebnen. «Es ist befriedigend, etwas angestossen zu haben, das weiter wirkt und das – so hoffe ich – sowohl die Organisation wie auch die Wirksamkeit der Krebsbekämpfung nachhaltig verbessern wird», zeigte sich der ehemalige Chefarzt und Direktor des Onkologie-Departements des Kantons Wallis erfreut.

### Rund eine Viertelmillion Franken dank traditionellem Volksfest

Mit dem ersten von zwei Anerkennungspreisen, die mit je 5000 Franken dotiert sind, wurde dieses Jahr der Udinese Club Mattwil für sein jahrzehntelanges Engagement geehrt. Bereits zum 29. Mal organisierte der Club im September ein weit über Mattwil hinaus bekanntes und beliebtes Volksfest, dessen Erlös jeweils der Krebsliga zugutekommt – bisher rund eine Viertelmillion Franken. Seit zehn Jahren zeichnet die Krebsliga Schweiz mit diesem Preis Personen oder Organisationen aus, die sich mit Kreativität für die Verbesserung der Situation von Patientinnen und Patienten einsetzen. Die Auszeichnung erfüllt Sergio Montagnese, Präsident des Udinese Club Mattwil sowie Initiant und «Motor» dieser langjährigen Aktion, mit Stolz: «Dieser Preis ehrt und motiviert uns und er zeigt, dass mit dem Beginn von etwas Kleinem Grosses geleistet werden kann.»

### Sport als Win-Win-Strategie im Umgang mit Krebs

Der zweite Anerkennungspreis wurde am 19. September 2013 in Winterthur Tobias Lehmann überreicht. Bereits zum vierten Mal in Folge fand letzten April das von ihm organisierte Benefiz-Eishockeyspiel in Düringen mit vielen prominenten aktiven wie ehemaligen Schweizer Sportstars statt. Dank seinem vorbildlichen Einsatz konnte die Krebsliga Schweiz bisher knapp 30 000 Franken an Spendengeldern entgegennehmen. Der Sport half Tobias Lehmann nicht nur im Kampf gegen seine eigene Krebserkrankung, er nutzt ihn auch, um anderen Krebsbetroffenen zu helfen. Zu diesem Zweck hat er letztes Jahr die Organisation «Stars for Life» gegründet. An Ideen mangelt es dem jungen Freiburger nicht: «Nächstes Jahr sind zwei Eishockeyspiele, ein Fussballmatch und eine Art «Alpine Race Against Cancer» geplant. Zudem würde ich gerne ein Skilager für krebskranke Kinder organisieren, die diese Möglichkeit sonst nicht hätten.»

### Weitere Informationen und Fotomaterial:

- Krebspreis: [www.krebsliga.ch/krebspreis](http://www.krebsliga.ch/krebspreis)
- Anerkennungspreise: [www.krebsliga.ch/aner kennungspreis](http://www.krebsliga.ch/aner kennungspreis)

### Korrespondenz:

Kurt Bodenmüller, Kommunikationsbeauftragter  
Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz  
[kurt.bodenmueller@kreb sliga.ch](mailto:kurt.bodenmueller@kreb sliga.ch)

## Brustzentrum des Kantonsspitals Baden mit Qualitätslabel ausgezeichnet

Kurt Bodenmüller, Krebsliga Schweiz

Am 14. September 2013 wurde das interdisziplinäre Brustzentrum des Kantonsspitals Baden mit dem Qualitätslabel der Krebsliga Schweiz und der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie ausgezeichnet. Damit verfügt das dritte Zentrum in der Schweiz über dieses Zertifikat, das für die bestmögliche Behandlung und Betreuung von Frauen mit Brustkrebs bürgt.



Prof. Rahel Kubik, Irène Bachmann-Mettler, Dr. Nik Hauser, Peter Suter und Sabine Sahli (v.l.n.r.)

Mit einem «Tag der offenen Tür» präsentierte sich das interdisziplinäre Brustzentrum Baden am Samstag, 14. September 2013 dem interessierten Publikum. Neben Vorträgen, Besichtigungen und Informationsständen gab es an diesem Tag ein weiteres Programm-Highlight: die Verleihung des Qualitätslabels der Krebsliga Schweiz (KLS) und der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie (SGS). Das interdisziplinäre Brustzentrum des Kantons-

spitals Baden ist damit das dritte Schweizer Brustzentrum, das die rund hundert Qualitätskriterien des vor drei Jahren lancierten Labels erfüllt.

Im Namen der Krebsliga Schweiz und der SGS überreichte Irène Bachmann-Mettler, Vorstandsmitglied der KLS, das Qualitätslabel an Dr. Nik Hauser, Leiter des Brustzentrums Baden. «Ziel der Krebsliga Schweiz und der SGS ist es, mit dem Qualitätslabel die Behandlungs- und Betreuungsqualität von Frauen mit Brustkrebs zu fördern. Wir wollen damit betroffenen Frauen eine Orientierungshilfe bieten, in dem wir Qualität prüfen und transparent machen», betonte die Präsidentin der Onkologiepflege Schweiz.

Qualität hat am Brustzentrum Baden schon längere Zeit einen zentralen Stellenwert. Bereits seit fünf Jahren verfügt das Zentrum über das Zertifikat der Deutschen Krebsgesellschaft. Weshalb das Badener Zentrum trotzdem das Label von KLS und SGS angestrebt hat, erklärte Nik Hauser folgendermassen: «Wir freuen uns sehr, dass uns nun auch ein Schweizer Label bescheinigt, dass Patientinnen mit Brustkrebs bei uns von der Diagnostik bis zur Nachsorge optimal behandelt und betreut werden. Das Schweizer Zertifikat macht unser Bestreben nach Qualität noch sichtbarer und glaubwürdiger.»

Entscheidend für die bestmögliche Behandlung und Betreuung von Patientinnen mit Brustkrebs ist, dass sie von einem interdisziplinären Diagnostik- und Behandlungsteam durchgeführt werden. Diesem gehören Vertreterinnen und Vertreter der unterschiedlichen Facharzt-disziplinen sowie der Psychologie und Pflege an. Zentral ist auch die Erfahrung des behandelnden Teams: Will ein Brustzentrum das Label von KLS und SGS erlangen, muss es jährlich mindestens 125 Brustkrebspatientinnen betreuen. Weitere Kriterien betreffen das Arbeiten gemäss den aktuell von den Fachgesellschaften empfohlenen Leitlinien für Diagnostik und Therapie, die apparative Ausstattung, die Durchführung klinischer Studien sowie die Information und die Nachsorge der Patientinnen.

Weitere Informationen: [www.krebsliga.ch/q-label](http://www.krebsliga.ch/q-label)

### Korrespondenz:

Dr. med. Mark Witschi  
Leiter Geschäftsstelle Q-Label, Krebsliga Schweiz  
[q-label@krebsliga.ch](mailto:q-label@krebsliga.ch)



## Brustkrebs: Eine Anziehpuppe erleichtert Gespräche zwischen Eltern und Kindern

Sabine Jenny, Abteilungsleiterin  
Krebsinformationsdienst, Krebsliga Schweiz

Die Anziehpuppe «Madame Tout-Le-Monde» soll Eltern dabei unterstützen, mit ihren Kindern über den Behandlungsverlauf von Brustkrebs zu sprechen. Die Illustrations-Mappe mit Puppe und Anleitung, die von der Illustratorin Fabienne Roth Duss mit Unterstützung der Krebsliga entwickelt wurde, kann von Ärztinnen, Ärzten und Onkologiepflegenden bezogen und kostenlos an Betroffene abgegeben werden.

Krebskranke Eltern oder Verwandte, die unsicher sind, wie sie mit Kindern über eine Krebserkrankung sprechen sollen, konsultieren häufig ihren Arzt oder ihre Ärztin mit der Bitte um Unterstützung. Mit der Illustrationspuppe «Madame Tout-Le-Monde» bietet die Krebsliga neu ein hilfreiches Instrument an, um mit Kindern ins Gespräch zu gelangen, ihnen die Krankheit Brustkrebs verständlich zu machen und sie zu ermuntern, Fragen zu stellen. Entwickelt wurde die Illustrationspuppe von Fabienne Roth Duss, die 2011 selber vor der Situation stand, ihre beiden Töchter im Kleinkindalter mit ihrer Brustkrebs-Erkrankung konfrontieren zu müssen.

**Ein Bastelbogen und ein Computerspiel machen Mut**  
Das Prinzip der Puppe ist einfach: Als Projektionsfläche soll sie helfen, in der Situation, die derzeit für das Kind in seinem Alltag mit der kranken Mutter aktuell ist, ins Gespräch zu kommen. Dabei gilt es, den momentanen Krankheits- und Therapieverlauf auf der Puppe abzubilden. «Madame Tout-Le-Monde» wechselt ihre Kleider und verändert ihr Haar, hat einen kahlen Kopf, trägt bunte Kopftücher und Mützen. Es können ihr Verband und Prothesen angeheftet und mit ihr Chemo- und Radiotherapie erklärt werden. Natürlich kann man Positives vorwegnehmen. Dann versieht man «Madame Tout-Le-Monde» einfach mit einer Kurzhaarfrisur, um zu zeigen, dass die Haare später, nach der Chemotherapie, wieder nachwachsen werden. Analog zur Papierpuppe steht auch eine Website als virtuelles Puppenspiel zur Verfügung. «Madame Tout-Le-Monde» macht Mut und gibt Hoffnung, ohne zu beschönigen.

Ärzte und Ärztinnen sowie andere Fachpersonen, die mit Brustkrebsbetroffenen zu tun haben, können die Bastel-

mappe ab sofort bei der Krebsliga oder auf der Projektwebsite bestellen, um sie kostenlos an Betroffene weiterzugeben. Als Mappe umfasst «Madame Tout-Le-Monde» verschiedene A3-Bastelbögen. Gemeinsam mit dem Kind sollen Figuren und Kleider ausgeschnitten, besprochen und bemalt werden. Das Online-Spiel enthält neben der Welt der «Madame Tout-Le-Monde» weitere Beratungs- und Unterstützungsangebote. Seit kurzem steht «Madame Tout-Le-Monde» auch als App zur Verfügung. Im kommenden Jahr soll das Angebot auch in französischer und italienischer Sprache vorliegen.

### Korrespondenz:

Krebsliga Zentralschweiz  
Hirschmattstrasse 29  
Tel. 041 210 25 50  
info@krebssliga.info, www.krebssliga.info

### Bestellungen Bastelmappe

«Madame Tout-Le-Monde» an:  
Krebsliga Schweiz  
Kundendienst/Versand, Postfach 110, 3766 Boltigen  
shop@krebssliga.ch, www.krebssliga.ch/broschueren

Projektwebsite: [www.madame-tout-le-monde.ch](http://www.madame-tout-le-monde.ch)



© Fabienne Roth Duss

## Via Ernährung das Darmkrebsrisiko senken

Kerstin Zuk, Fachmitarbeiterin Ernährung,  
Krebsliga Schweiz

Die Ernährungsgewohnheiten spielen eine wichtige Rolle bei der Prävention von Darmkrebs. Verschiedene Faktoren können das Risiko erhöhen bzw. senken. Einen eindeutig protektiven Effekt auf das Darmkrebsrisiko zeigen Nahrungsfasern. Sie sind ausschliesslich in pflanzlichen Lebensmitteln enthalten. Gemüse und Früchte, Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte gehören deshalb stets auf den Speiseplan.

Erhöht wird das Darmkrebsrisiko hingegen durch einen hohen Verzehr von rotem Fleisch und Wurstwaren. Zu rotem Fleisch zählen Rind-, Schweine- und Lammfleisch. Die krebsfördernde Wirkung ist nur bei rotem Fleisch zu beobachten. Verantwortlich dafür sind vermutlich der hohe Gehalt an Eisen im Fleisch und die Nitrat-Verbindungen (Pökelsalze) in Wurstwaren. Es wird daher empfohlen, den Konsum von rotem Fleisch und Wurstwaren auf maximal 500 g pro Woche zu beschränken und vermehrt pflanzliche Proteinquellen, Fisch oder weisses Fleisch wie beispielsweise Poulet zu konsumieren.

Grossen Einfluss hat auch Alkohol. Alkohol erhöht neben dem Darmkrebsrisiko auch das Risiko für Mund-, Rachen-, Leber- und Brustkrebs. Das Krebsrisiko steigt mit der Häufigkeit und der Menge des Alkoholkonsums. Welche Art von Getränk dabei konsumiert wird – ob Bier, Wein oder Schnaps – spielt keine Rolle. Alkoholische Getränke sind zudem kalorienreich und damit ein wichtiger



Faktor bei der Entstehung von Übergewicht, das wiederum das Krebsrisiko erhöht. Der Alkoholkonsum sollte deshalb so gering wie möglich gehalten und alkoholfreie Getränke bevorzugt werden.

Wichtig für die Senkung des Darmkrebsrisikos und gleichzeitig für ein gesundes Körpergewicht ist ausreichend körperliche Aktivität. Pro Woche sind mindestens 2 ½ Stunden Bewegung in Form von Alltagsaktivitäten (zügiges Gehen, Velofahren) oder 1 ¼ Stunden Sport oder Bewegung mit hoher Intensität (Laufen, zügiges Velofahren, Skilanglauf) empfehlenswert.

Mit einem gesunden Lebensstil kann das Risiko für Darmkrebs somit deutlich gesenkt werden.

### Korrespondenz:

Kerstin Zuk  
Prävention & Früherkennung, Krebsliga Schweiz  
kerstin.zuk@krebssliga.ch

## Un honneur qui récompense de grands mérites en faveur des personnes atteintes du cancer

Kurt Bodenmüller, Ligue suisse contre le cancer

La Ligue suisse contre le cancer a décerné en septembre 2013 à Winterthur trois prix à des personnes qui se sont distinguées par leur engagement exemplaire dans la lutte contre le cancer ou dans le soutien aux personnes atteintes de cette maladie. Le professeur Reto Obrist, ancien directeur d'Oncosuisse, a décroché le Prix de la Ligue suisse contre le cancer pour le rôle déterminant qu'il a joué dans le lancement et la mise en œuvre du premier Programme national contre le cancer pour la Suisse 2005–2010. L'Udinese Club de Mattwil et Tobias Lehmann ont reçu chacun un Prix de reconnaissance pour les dons qu'ils collectent depuis des années, avec beaucoup d'implication et d'imagination, en faveur des personnes atteintes du cancer.



Les responsables de la Ligue aux côtés des lauréats: Sergio Montagnese, Dr Kathrin Kramis-Aebischer, Prof. Jakob R. Passweg, Tobias Lehman et Prof. Reto Obrist (d.g.à.d.)

Cette année, le Prix de la Ligue suisse contre le cancer a récompensé le professeur Reto Obrist, ancien directeur d'Oncosuisse, pour son engagement infatigable dans l'élaboration et la mise en œuvre du premier Programme national contre le cancer pour la Suisse 2005–2010 (PNC I). Avec ce prix décerné depuis 1960 et doté de 10 000 francs, la Ligue suisse contre le cancer honore des personnalités qui se sont distinguées par de remarquables travaux de recherche ou par la promotion d'activités de recherche dans le domaine de la prévention, du dépistage et de la lutte contre le cancer.

### Un programme complet et coordonné de lutte contre le cancer en Suisse

En octobre 2005, Oncosuisse a lancé le PNC I, élaboré sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique et de la Conférence suisse des directrices et directeurs cantonaux de la san-

té. Ce projet a permis de conférer plus d'importance à la lutte contre le cancer dans l'agenda national suisse de la santé publique, d'optimiser la collaboration entre les organisations et groupes professionnels et d'ouvrir ainsi la voie à une politique coordonnée, cohérente et globale de lutte contre le cancer. «Il est satisfaisant de voir qu'on a donné l'impulsion à quelque chose qui continue à produire son effet et qui, je l'espère, améliorera durablement aussi bien l'organisation que l'efficacité de la lutte contre le cancer», s'est réjoui l'ancien médecin-chef et directeur du Département valaisan d'oncologie.

### Près d'un quart de million de francs collectés grâce à une fête populaire traditionnelle

Le premier des deux Prix de reconnaissance, dotés chacun de 5000 francs, que la Ligue suisse contre le cancer décerne depuis dix ans à des personnes ou organisations faisant preuve de créativité pour améliorer la situation des patients, honore cette année l'Udinese Club de Mattwil. Pour la 29<sup>e</sup> fois déjà, le club a organisé en septembre une fête populaire connue et appréciée bien au-delà de Mattwil, dont les recettes sont chaque fois versées à la Ligue suisse contre le cancer. A ce jour, la somme réunie au fil des décennies totalise près d'un quart de million de francs. Le président de l'Udinese Club de Mattwil Sergio Montagnese, initiateur et «moteur» de cet engagement de longue haleine, est très fier de cette distinction: «Ce prix nous honore et nous motive. Il montre qu'on peut accomplir de grandes choses en commençant modestement.»

### Le sport comme stratégie win-win face au cancer

Le deuxième Prix de reconnaissance a été remis le 19 septembre 2013 à Winterthur à Tobias Lehmann. Pour la quatrième fois d'affilée, celui-ci a organisé en avril dernier un match de hockey sur glace qui a rassemblé à Guin de nombreux représentants suisses du sport d'élite d'hier et d'aujourd'hui. Grâce à son engagement exemplaire, la Ligue suisse contre le cancer a déjà pu récolter des dons pour un montant de 30 000 francs. Le sport a aidé Tobias Lehmann non seulement à lutter contre son propre cancer, mais aussi à soutenir d'autres personnes atteintes de cette maladie. A cet effet, le jeune Fribourgeois a fondé l'an dernier l'organisation «Stars for Life». Et il ne manque pas d'idées: «L'an prochain, je prévois deux matches de hockey sur glace, un match de football et une sorte d'«Alpine Race Against Cancer». J'aimerais en outre organiser un camp de ski pour des enfants malades du cancer qui, autrement, n'auraient pas la possibilité de pratiquer ce sport.»

### Informations complémentaires et photos:

- Prix de la Ligue suisse contre le cancer: [www.liguecancer.ch/prixdelaligue](http://www.liguecancer.ch/prixdelaligue)
- Prix de reconnaissance: [www.liguecancer.ch/prixdereconnaissance](http://www.liguecancer.ch/prixdereconnaissance)

### Correspondance:

Kurt Bodenmüller

Chargé de communication, Ligue suisse contre le cancer

[kurt.bodenmueller@liguecancer.ch](mailto:kurt.bodenmueller@liguecancer.ch)



## Remise du label de qualité au Centre du sein de l'Hôpital cantonal de Baden

Kurt Bodenmüller, Ligue suisse contre le cancer

La Ligue suisse contre le cancer et la Société suisse de sénologie ont décerné leur label de qualité au Centre interdisciplinaire du sein de l'Hôpital cantonal de Baden le samedi 14 septembre 2013. C'est le troisième centre à recevoir ce certificat – une distinction qui atteste la qualité élevée de la prise en charge et du traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein.



Prof. Rahel Kubik, Irène Bachmann-Mettler, Dr Nik Hauser, Peter Suter et Sabine Sahli (d.g.à.d.)

Le Centre interdisciplinaire du sein de Baden a organisé une journée portes ouvertes le samedi 14 septembre 2013 pour se présenter au public. Au programme de ce samedi, des conférences, des visites et des stands d'information, mais aussi la remise du label de qualité de la Ligue suisse contre le cancer (LSC) et de la Société suisse de sénologie (SSS). Le centre interdisciplinaire du sein de l'Hôpital cantonal de Baden est ainsi le troisième établissement à remplir la centaine de critères de qualité auxquels il faut satisfaire pour décrocher le label lancé il y a trois ans.

Au nom de la Ligue suisse contre le cancer et de la Société suisse de sénologie, Irène Bachmann-Mettler, membre du comité de la LSC, a remis le label de qualité au directeur du Centre du sein de Baden, Dr Nik Hauser. «Avec ce label de qualité, la Ligue suisse contre le cancer et la Société suisse de sénologie visent à encourager la qualité du traitement et de la prise en charge des femmes atteintes d'un cancer du sein. Elles souhaitent donner une base de comparaison aux femmes concernées en assurant un contrôle de la qualité et en garantissant la transparence», a déclaré la présidente de Soins en Oncologie Suisse.

Le Centre du sein de Baden attache une grande importance à la qualité depuis longtemps, ce qui lui a déjà valu, il y a cinq ans, le certificat de la Deutsche Krebsgesellschaft (Société allemande contre le cancer). Pourquoi avoir alors entrepris les démarches en vue d'obtenir le label de la LSC et de la SSS? «Nous sommes heureux qu'un label suisse atteste que les femmes atteintes d'un cancer du sein sont soignées et prises en charge de manière optimale dans notre centre, du diagnostic jusqu'au suivi. Ce certificat augmente la visibilité et la crédibilité de nos efforts en vue de garantir la qualité», a expliqué Nik Hauser.

La présence d'une équipe interdisciplinaire composée de représentants des différentes spécialités médicales et de la psychologie et des soins est essentielle pour garantir un traitement et une prise en charge optimaux. L'expérience de cette équipe est également primordiale: pour obtenir le label de la LSC et de la SSS, un centre du sein doit s'occuper de 125 patientes au minimum par année. D'autres critères concernent le respect des lignes directrices en matière de diagnostic et de traitement recommandées par les sociétés médicales, les équipements techniques, la réalisation d'études cliniques, ainsi que l'information et le suivi des patientes.

Informations complémentaires:  
[www.liguecancer.ch/q-label](http://www.liguecancer.ch/q-label)

### Correspondance:

Mark Witschi, Dr med.  
Responsable du bureau du label de qualité  
Ligue suisse contre le cancer  
[label\\_qualite@liguecancer.ch](mailto:label_qualite@liguecancer.ch)



## Nouvelle formation continue en psycho-oncologie

Interview: Valentina Celio Moser, Ligue suisse contre le cancer



Prof. Dr med. Friedrich Stiefel

et leurs familles. Interview du Prof. Dr med. Friedrich Stiefel (chef de Service, PLI, DP-CHUV, FBM UNIL), directeur académique, président du Comité directeur et président du Comité scientifique.

*Une formation continue – Certificate of Advanced Studies (CAS) – en psycho-oncologie a été mise sur pied en Suisse romande: à quel(s) besoin(s) répond-elle?*

**Friedrich Stiefel:** La psycho-oncologie se développe de manière constante sur le plan clinique et n'est plus limitée aux centres académiques. Le fait de former des cliniciens et de leur permettre, d'une part, de développer leurs connaissances et aptitudes à soutenir les patients atteints de cancer et, d'autre part, de surmonter leurs difficultés aura un effet certain sur les patients et sur les équipes dans lesquels les cliniciens formés travaillent ou travailleront. Fruit d'une collaboration entre la Ligue suisse contre le cancer, la Société Suisse de Psycho-Oncologie (SSPO), le CHUV et l'Université de Lausanne, cette formation reflète également une volonté grandissante d'intégrer les aspects psychiques dans la prise en charge oncologique et de reconnaître la psycho-oncologie comme élément constitutif du dispositif de soins.

*Cette formation continue s'adresse aux médecins, aux psychologues, aux infirmiers et aux travailleurs sociaux: comment satisfaire les attentes de ces différents groupes cibles?*

Nous considérons qu'une formation interdisciplinaire donne lieu à de riches débats et discussions, contribue à une meilleure compréhension mutuelle des différents rôles qu'occupent ces professionnels dans une équipe et stimule le partage des savoirs, le savoir-être et le savoir-faire. Il est possible que certains aspects de la formation revêtent des significations différentes pour les corps professionnels concernés, mais la formation a été conçue de manière à ce que les thématiques enseignées soient pertinentes pour l'ensemble des corps professionnels ciblés.

Attendu que le nombre de places sera limité, nous allons essayer d'inclure surtout des participants susceptibles de progresser dans le champ de la psycho-oncologie et en mesure de transmettre leurs savoirs aux équipes. Cette formation interdisciplinaire se base sur le principe que la psycho-oncologie a un rôle à jouer aussi bien dans les soins infirmiers, dans la prise en charge médicale, dans l'accom-

### *Certificate of Advanced Studies (CAS) psycho-oncologie*

#### **Public concerné**

Professionnels\* – médecins, psychologues, infirmiers, assistants sociaux – impliqués dans la prise en charge de patients souffrant de maladies cancéreuses.

#### **Durée**

Ce CAS représente 32 jours de formation répartis entre avril 2014 et décembre 2016.

#### **Lieu**

Lausanne

#### **Inscription**

Auprès de la Formation Continue UNIL-EPFL. Admission sur dossier et entretien. Joindre au bulletin d'inscription: une lettre de motivation, un CV. Bulletin d'inscription:  
[www.formation-continue-unil-epfl.ch](http://www.formation-continue-unil-epfl.ch)

#### **Finance d'inscription**

9500.- francs

#### **Délai d'inscription**

15 janvier 2014, places limitées

#### **Renseignements**

[celine.bourquin@chuv.ch](mailto:celine.bourquin@chuv.ch)

#### **Web**

[www.formation-continue-unil-epfl.ch/psycho-oncologie-cas](http://www.formation-continue-unil-epfl.ch/psycho-oncologie-cas)

pagnement social que dans les approches psychologiques dispensées en oncologie.

*A l'issue de la formation, les participants obtiennent-ils un titre et/ou des crédits?*

En termes de cursus, la formation continue comprend six modules de formation (par exemple, *maladie et société, dimensions psychiques*), représentant 150 heures d'enseignement, un cours interactif de «construction relationnelle avec le patient», des supervisions individuelles et en groupe ainsi que la rédaction d'un mémoire. Les participants qui auront suivi l'ensemble du programme obtiendront treize crédits ECTS. Le cursus de formation permet en outre l'obtention du titre de conseiller ou psychothérapeute en psycho-oncologie – Société Suisse de Psycho-Oncologie (SSPO). Il est par ailleurs reconnu par un certain nombre de sociétés médicales – Société Suisse de Médecine Générale (SSMG), Société Suisse d'Oncologie Médi-

cale (SSOM), etc. – et fait encore l'objet de demandes de reconnaissance auprès d'autres sociétés – Fédération Suisse des Psychologues (FSP), Académie Suisse pour la Médecine Psychosomatique et Psychosociale (ASMPP).

*La formation continue en psycho-oncologie romande a été conçue sur des bases différentes de la formation alémanique. Quelles sont les principales différences entre ces deux formations?*

Nous mettons beaucoup l'accent sur les aspects sociétaux de la maladie cancéreuse (image du patient atteint de cancer véhiculée dans le discours social, aspects historiques et sociologiques de la maladie, etc.) ainsi que sur les approches psychothérapeutiques. Nous essayons en outre d'introduire des éléments autoréflexifs dans la formation et accordons moins de place aux connaissances oncologiques de base. Enfin, en termes pédagogiques, la formation s'appuie sur une approche dynamique de co-construction entre les participants visant à mobiliser les savoirs.

## 18. Internationales Seminar

«Palliativbetreuung von Tumorkranken»

24. - 26. April 2014, Kartause Ittingen, Warth b. Frauenfeld  
Für Pflegende, Ärzte und weitere Interessierte



Deutschsprachig-Europäische  
Schule für Onkologie

### Seminarziele und -Leitung:

- Interdisziplinäre und interprofessionelle Auseinandersetzung mit fachspezifischen, gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Aspekten im Kontext Palliative Betreuung
- Förderung der wirksamen, interdisziplinären Zusammenarbeit und Kommunikation
- Aufarbeitung ausgewählter Aspekte aus der Symptomkontrolle sowie der psychosozialen und seelsorgerlichen Begleitung in der Palliativen Betreuung
- Reflexion moralisch-ethischer Aspekte in der Palliativen Betreuung

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

Dr. med. Daniel Büche, Palliativzentrum, Kantonsspital, St. Gallen (CH)

Dr. med. Gerda Hofmann-Wackersreuther, Palliativstation, Klinikum Nord, Nürnberg (DE)

Ulrich Oechsle, Theologe, Logotherapeut, Existenzanalytiker, eigene Praxis, Nürnberg (DE)

Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn, Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, St. Gallen (CH)

Notburga Grauer, Pflegefachfrau HöFa/Onkologie, Stiftung Diakonissenhaus, Bern (CH)

**Informationen:** Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP  
Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, Tel. +41 (0)71 243 00 32 – Fax +41 (0)71 245 68 05  
E-Mail: [deso@oncoconferences.ch](mailto:deso@oncoconferences.ch) – Web: [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)

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

## «INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE»

In folgenden Einzel-Workshops hat es freie Plätze:

- 19.12.2013 Haus der Krebsliga, Bern  
Nachmittag: Burn-Out
- 16.01.2014 Universität Bern, Bern  
Vormittag: Komplementär-medizinische Behandlung – Nutzen und Grenzen  
Nachmittag: Palliative Care/Sterbebegleitung
- 28.02.2014 Universität Bern, Bern  
Ganzer Tag: Differenzierung psychische Störung vs. normale Belastungsreaktion  
(Angst, Depression, Trauer, Suizidalität)
- 20.03.2014 Haus der Krebsliga, Bern  
Nachmittag: Betreuung/Umgang mit terminalen Patienten
- 24.04.2014 Universität Bern, Bern  
Ganzer Tag: Achtsamkeit in der Psychoonkologie
- 15.05.2014 Universität Bern, Bern  
Ganzer Tag: Berücksichtigung soziokultureller Faktoren und religiöser Aspekte im Umgang mit Krankheit und Tod
- 05.06.2014 Haus der Krebsliga, Bern  
Nachmittag: Fragestunde «Arbeitsrecht/Sozialversicherung bei Arbeitsunfähigkeit und Invalidität»

**Information und Anmeldung:** Claudia Neri, Krebsliga Schweiz, Kursadministration, Tel. 031 389 93 27  
psychoonkologie@krebssliga.ch, www.krebssliga.ch/wb\_psychoonkologie

## «KOMMUNIKATIONSTRAINING»

### Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

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

Nr. 144	06.–07.03.2014	Hotel Bildungszentrum 21, Basel
Nr. 145	12.–13.06.2014	Hotel Olten, Olten
Nr. 146	30.–31.10.2014	Sorell Hotel Aarauerhof, Aarau

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

**Information und Anmeldung:** Claudia Neri, Krebsliga Schweiz, Kursadministration, Tel. 031 389 93 27  
kurse-cst@krebssliga.ch, www.krebssliga.ch/cst\_d

## «MIEUX COMMUNIQUER»

### Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

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

No 228	20.–21.03.2014	Hôtel Préalpina, Chexbres
No 229	06.–07.11.2014	Hôtel Préalpina, Chexbres

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

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

## Hautveränderungen bei antitumoralen Therapien

Susanne Wiedmer, Studiengangsverantwortliche  
Nachdiplomstudiengang Onkologiepflege,  
Kantonsspital St. Gallen

Im folgenden Beitrag werden die pflegerischen Herausforderungen beschrieben, die bei Hautveränderungen unter antitumoralen Therapien häufig vorkommen. Empfohlene Guidelines und Interventionen werden kurz dargestellt.

*Herr S., 47-jährig, lebt seit rund sechs Jahren mit der Diagnose eines metastasierenden Kolonkarzinoms. Nach der Hemikolektomie begann man planmässig mit einer Chemotherapie gemäss FOLFOX-Schema. Als ein Rezidiv auftrat, wurde auf eine FOLFIRI-Therapie umgestellt. Diese Therapie war jedoch nicht lange wirksam, daher wurde sie ergänzt durch den monoklonalen Antikörper Cetuximab und anschliessend das orale Zytostatikum Capecitabine. Die Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien reichten von Durchfall über schwere Neuropathie bis zu Hautreaktionen bis zu einem Hand-Fuss-Syndrom. Das Nebenwirkungsspektrum erweiterte sich nochmals, als sich eine Hand-Fuss-Reaktion als Folge auf den zuletzt verabreichten Multikinasehemmer Regorafenib entwickelte.*

### Herausforderungen

Fachpersonen der Onkologiepflege übernehmen die Verantwortung für eine korrekt verabreichte intravenöse Therapie und informieren Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen und deren Behandlung. Bei der Abgabe oraler Antitumormedikamente ist eine patientenorientierte Schulung wichtig, welche die Informationen der zuständigen Ärzte ergänzt.

Mit zunehmender Entwicklung der zielgerichteten Antitumorthérapien werden Pflegefachpersonen immer häufiger mit einem grossen Spektrum von Hautreaktionen konfrontiert.

Hautreaktionen beeinträchtigen die Lebensqualität und das Körperbild der Betroffenen, was die Motivation der Patienten zur Therapieweiterführung hemmen und zu einer Dosisreduktion oder einem Therapieabbruch führen kann. Ein angepasstes Management der Hautveränderungen ist unerlässlich und erfordert häufig die Unterstützung durch Dermatologen (Lacouture, 2007; Gutzmer et al., 2012; Hofheinz, 2013).

### Edukationsbedarf der Betroffenen

Nehmen Patienten orale Antitumormedikamente ein, benötigen sie und ihre Bezugspersonen in der Regel eine umfassende pflegerische Beratung. Die starken Hautreaktionen können die Adhärenz der Betroffenen beeinträchtigen, darum ist eine professionelle Patientenedukation mit Bedarfsabklärung und folgender Intervention sehr wichtig. Die Art des Bedarfs und die Lernmotivation werden in der Beratung ermittelt und im Anschluss mit dem Patienten Ziele formuliert. Anleitungen, die auf den Lernbedarf des Patienten und seiner Angehörigen zugeschnitten sind, sind ebenfalls wichtig (European Group for Blood and Marrow Transplantation-Nurses Group, EMBT, 2011). Diese Massnahmen fördern die Adhärenz und ermöglichen eine optimal durchgeführte Antitumorthérapie.

In einer Untersuchung im Jahr 2007 wurde festgestellt, dass 25% aller Tumorpatienten durch Interaktionen potentiell gefährdet sind (Freidank, 2012). Eine Interaktion von oral verabreichten Antitumorthérapien mit anderen Arzneimitteln kann zu einer verminderten oder verstärkten Wirkung führen. Pflegende müssen über mögliche Interaktionen gut informiert sein und sollten im Anschluss an die Beratung durch den zuständigen Arzt nochmals den Wissensstand der Betroffenen prüfen. Schriftliche Informationen sollen in einer verständlichen Form verfasst sein und in Notfallsituationen weiterhelfen (Rothermundt et al., 2011). Die Merkblätter der Arbeitsgruppe «Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumorthérapie» von der Onkologiepflege Schweiz und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie ([www.oraletumorthérapie](http://www.oraletumorthérapie)) dienen als Unterstützung für die gezielte Edukation.

Es gibt verschiedene Patienteninformationen für die Haut-, Haar- und Nagelpflege, zum Beispiel der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC, 2008) oder ein Informationsblatt des deutschen Krebsinformationszentrums. Diverse Broschüren von Pharmafirmen ergänzen die Information der Betroffenen.

### Management der Hautreaktionen

Es besteht ein Unterschied zwischen Hautnebenwirkungen durch Zytostatika und durch zielgerichtete Substanzen, was mit den unterschiedlichen Wirkmechanismen der Medikamente erklärt werden kann (Lübbe, et al., 2009). Zytostatika lösen toxische, zielgerichtete Therapien immunologische Nebenwirkungen aus. Je nach Wirkmechanismus kommt es zu unterschiedlichen Hautreaktionen. Deshalb ist es sinnvoll, auch den Wirkmechanismus bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Das bedeutet für Pflegefachpersonen, dass die Behandlung sehr komplex ist und Dermatologen beigezogen werden sollten.



Die Leitlinien zur spezifischen Hautpflege beruhen auf einer immer grösser werdenden Evidenz. Vor allem für das Vorgehen bei Hautreaktionen, die durch EGFR-Hemmer bedingt sind, bestehen viele Empfehlungen. Die Experten sind sich aber nicht einig. Für Pflegenden bedeutet das, dass die Literatur kritisch betrachtet werden muss und immer wieder multiprofessionelle Diskussionen geführt werden müssen.

Die MASCC (2008) empfiehlt den Betroffenen eine möglichst gepflegte Haut als Prophylaxe, einen konsequenten Sonnenschutz und eine frühzeitige Intervention, wenn Hautreaktionen erstmals auftreten.

Bei den EGFR-bedingten Exanthemen soll primär ein topisches Dermatologikum eingesetzt werden. In der Literatur wird über den erfolgreichen Einsatz von Tetracyclin berichtet (Lübbe et al., 2009). Der Fachverband Onkologiepflege Schweiz (OPS) erarbeitet aktuell Empfehlungen für die Onkologiepflegenden.

#### Unterscheidung von Hand-Fuss-Syndrom (HFS) und Hand-Fuss-Reaktion (HFR)

Die beim Fallbeispiel aufgeführte Behandlung mit dem Zytostatikum Capecitabine bewirkte ein Hand-Fuss-Syndrom (HFS) und die Therapie mit dem Multikinasehemmer Regorafenib eine Hand-Fuss-Reaktion (HFR). Diese Nebenwirkungen sind besondere Herausforderungen für Pflegenden, da dazu in der Literatur kontroverse Informationen zu finden sind.

Beim HFS entsteht durch eine toxische Reaktion eine erythematöse Hautveränderung an den Handinnenflächen und/oder Fusssohlen. Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt (Salzberg, 2000). Im Jahr 2009 hat die European Society for Medical Oncology (ESMO) in den Guidelines zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms die grundlegenden Hautpflegemassnahmen bei HFS (bedingt durch Capecitabine) definiert. Es wird keine Standardprophylaxe aufgeführt, jedoch werden die üblichen prophylaktischen Massnahmen empfohlen, die von der Arbeitsgruppe Supportive Massnahmen in der Onkologie (ASO, Hartmann et al., 2007) und weiteren Experten erarbeitet wurden. Diese Massnahmen bestehen aus einer möglichst gepflegten Haut an Händen und Füßen und dem Vermeiden von Druck, Hitze, Reibung und Sonnenexposition. Eine heilende Therapie existiert nicht. Meistens muss eine Dosisreduktion oder ein Therapieunterbruch in Betracht gezogen werden (Salzberg, 2000). Die Verabreichung von Vitamin B6, die lokale Applikation von Vitamin E-haltigen Salben und kühlenden Umschlägen sind wohl immer noch die beste Therapie. Es sollten keine steroidhaltigen Salben angewendet werden (ESMO, 2009).

Die HFR ist eine erythematöse Hautveränderung an den Handinnenflächen und/oder Fusssohlen. Sie entsteht durch die immunologische Reaktion auf ein zielgerichtetes Medikament (monoklonale Antikörper, Tyrokinaseinhibitoren und Multikinaseinhibitoren). Die HFR lässt sich nur schwer vom HFS unterscheiden, sie löst aber zusätzlich zu der erythematösen Hautveränderung eine starke Schwielenbildung aus, ist vor allem beim Gehen schmerzhaft und verursacht manchmal Juckreiz. Eine gepflegte, gut befeuchtete Haut, gepflegte Nägel und keine Hornhaut an Füßen und Händen können vorbeugend wirken oder die Symptome reduzieren. Harnstoffhaltige Crèmes oder Salben und ein konsequenter Sonnenschutz werden präventiv empfohlen. Zur Therapie werden topische Dermatologika empfohlen, bei Krusten- und Schwielenbildung Salicylvaseline 10-20%. Manchen Betroffenen helfen ausserdem hautaufweichende, eher kühlende Bäder (Lübbe, 2009).

#### Schlussfolgerungen

Die multiprofessionelle Zusammenarbeit mit Onkologen und Dermatologen ist beim Management von Hautveränderungen notwendig, vor allem bei starken oder unklaren Hautveränderungen.

Da zielgerichtete Medikamente zukünftig noch vermehrt eingesetzt werden und veränderte Kombinationen von Zytostatika mit zielgerichteten Medikamenten in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht werden, ist die Herausforderung für das ganze multiprofessionelle Team sehr gross.

Weitere wissenschaftliche Studien sind notwendig, um die Evidenz verschiedener Massnahmen im Hautpflegemanagement zu evaluieren und weiterzuentwickeln.

#### Empfohlene Broschüre

European Group for Blood and Marrow Transplantation – Nurses Group (2011). *Adhärenz bei Antitumoralen Therapien*. Online unter <http://www.ebmt.org>. [31.08.2013]

#### Wichtige Informationsseiten:

[www.oraletumorthotherapie.ch](http://www.oraletumorthotherapie.ch)  
[www.cancerdrugs.ch](http://www.cancerdrugs.ch)  
[www.esmo.org](http://www.esmo.org)  
[www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)  
[www.mascc.org](http://www.mascc.org)

#### Referenzen

European Group for Blood and Marrow Transplantation-Nurses Group (2011). *Adhärenz bei Anti-Tumoralen Therapien*. Online unter [www.ebmt.org](http://www.ebmt.org). [21.08.2013]

European Society for Medical Oncology (2009). EGFR related Skin Toxicity. Online unter [www.esmo.org](http://www.esmo.org). [16.08.2013]

Freidank, A. (2012). Interaktionen von Tyrosinkinase-Inhibitoren beachten. *Fokus Onkologie*, 15, 43-46.

Gutzmer, R., Wollenberg, A., Ugurel, S., Horney, B., Ganser, A., Kapp, A. (2012). Kutane Nebenwirkungen von neuen medikamentösen Tumorthérapien. *Deutsches Ärzteblatt*, 109(8), 133-140.

Hartmann, J.T., Ugurel, S., Ulrich, J., Dörr, W. (2007). ASO- Leitlinie. Hauttoxizität. Online unter [http://www.onkosupport.de/e974/e2538/e2541/e2545/071123\\_ASOLeitleinie\\_Haut.pdf](http://www.onkosupport.de/e974/e2538/e2541/e2545/071123_ASOLeitleinie_Haut.pdf). [16.08.2013]

Hofheinz, R-D. (2013). Management induzierter Hautreaktionen unter anti-EGFR-Therapie. *Journal Onkologie*. Online unter [www.journalonko.de/pview.php?id=2690&kat=aktuell](http://www.journalonko.de/pview.php?id=2690&kat=aktuell). [16.08.2013]

Lacouture, M.E. (2007). Dermatologic Toxicities Associated With EGFR Inhibitors: The Clinical Psychologist's Perspective. *Oncology*, 21(11), 34-36.

Lübbe, J., Anliker, M., Bernier, J., Borner, M., Dummer, R., Helbling, D. (2009). Kutane Nebenwirkungen der Therapie mit EGFR-Inhibitoren. *Dermatologica Helvetica*, 5, 19-23.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer (2008). Caring for Skin, Hair and Nails when on Targeted Therapies. Online unter <http://www.mascc.org/MESTT>. [16.08.2013]

Potthoff K., Hassel, J., Wollenberg, A., Hofheinz, R.D. (2010). Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitor-induzierter Hautreaktionen. *Arzneimitteltherapie*, 28(6), 191-198

Rothermundt, C., Bachmann, I., Häfner, M., Margulies, A., Rieder, E. (2011). Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumorthérapie. *Schweiz. Med. Forum*, 2011;11(15), 276-278.

Salzberg, M., Herrmann, R. (2000). Das Hand-Fuss-Syndrom. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 130, 1413-1416.

### Korrespondenz:

Susanne Wiedmer  
Studiengangverantwortliche  
Nachdiplomstudiengang Onkologiepflege  
Kantonsspital St. Gallen  
[susanne.wiedmer@kssg.ch](mailto:susanne.wiedmer@kssg.ch)



**16** SCHWEIZER  
ONKOLOGIEPFLEGE  
KONGRESS  
20. MÄRZ 2014 – BERN  
[www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch)

MASTERCLASS



European Society for Medical Oncology

The 2014 Masterclass is:

Held in collaboration with the  
Flims Alumni Club



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



FURTHER INFORMATION  
AVAILABLE AT:  
[WWW.ESO.NET](http://WWW.ESO.NET)

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

# 13<sup>TH</sup> ESO-ESMO MASTERCLASS IN CLINICAL ONCOLOGY

**8-13 March 2014**  
**Ermatingen (Lake Constance)**  
**Switzerland**

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

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

**APPLICATION DEADLINE: 1 DECEMBER 2013**

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

## Elektronisches Patientendossier und Behandlungspfade

Jürg Nadig, Präsident der SGMO

Christoph Bosshard, Zentralvorstand FMH, Ressort Daten/Demographie/Qualität, Schweizerische Akademie für Qualität in der Medizin SAQM

Das Bundesgesetz über das elektronische Patientendossier (EPDG) schafft die Grundlage zur elektronischen Krankengeschichte. Die Strategie gegen Krebs bemängelt, Guidelines und Patientenpfade seien noch nicht flächendeckend eingeführt.

Die Verdoppelung des Medizinischen Wissens innert drei Jahren und die zunehmende Spezialisierung mit oder wegen Teilzeitarbeit rufen nach einem Integrator in der Gesundheitsversorgung. Sonst werde der Fortschritt zum Zauberlehrling, der die Geister, die er rief, nicht mehr loswird. Die Götter in Weiss konnten es nicht richten. Sie entpuppten sich viel mehr als Ursache statt als Lösung des Problems. Patientenpfad und elektronisches Patientendossier sollen es nun richten: Sie fördern die Patientenautonomie, senken Kosten, vermeiden Doppelspurigkeiten, verbessern die Kontrollmöglichkeiten (auch ohne NSA), und erleichtern die Forschung. Zudem würden sich die immer zahlreicheren Schnittstellen in der Patientenbetreuung dank IT in Nahtstellen wandeln. Soll dieses Wunschdenken in Erfüllung gehen, stellt dies aber hohe Ansprüche an die Kommunikation und Vernetzung unter den Leistungserbringern und den Softwarefirmen. Mit dem täglichen Versand von seitenlangen Rapporten per mail an alle in einer Behandlung involvierten Akteure entsteht noch kein Mehrwert, sondern primär Mehrarbeit, die vielleicht teurer ist als Doppelspurigkeiten bei Laboruntersuchungen. Die Koordination und Integration der verschiedenen Behandlungen entlang verschiedener Behandlungsketten beim gleichen chronisch kranken polymorbiden Patienten wird zu einer der grossen Herausforderungen für ein qualitativ hochstehendes und bezahlbares Gesundheitswesen. Aber sind das elektronische Patientendossier und Patientenpfade die Lösung unserer Probleme oder schaffen sie nur mehr neue?

Das EPD und die Patientenpfade rechtfertigen sich, wenn sich zeigen lässt, dass sie die Patientensicherheit erhöhen und den Behandelnden die tägliche Arbeit erleichtern. **Wirksam Zweckmässig und Wirtschaftlich** gilt auch für EPD und Patientenpfade. Zu Recht schreibt Urs Stoffel über eHealth in der zukünftigen integrierten Gesundheits-

versorgung: «Wenn der Schritt in die digitale Welt gelingen soll, dann muss er prozessorientiert sein: form follows function. Behandlungsprozesse müssen digital abgebildet und nicht Papierformulare elektronifiziert werden»<sup>1</sup>.

Deshalb kommt den Leistungserbringern eine zentrale Rolle bei der Umsetzung von eHealth und Patientenpfaden zu. Sonst werden beide zum Selbstzweck ohne Mehrwert für Behandelnde und Behandelte.

Die letztes Jahr gegründete Schweizerische Akademie für Qualität in der Medizin SAQM ist prädestiniert, interdisziplinäre Themen wie Behandlungspfade gemeinsam mit den betroffenen Berufsgruppen fachübergreifend zu bearbeiten. Der Zentralvorstand der FMH und der Steuerungsausschuss der SAQM entschieden daher, ein richtungsweisendes Pilotprojekt zu lancieren. Dieses hat zum Ziel, einen übergreifenden Behandlungspfad zu entwickeln, der sowohl beide Sektoren (ambulant/stationär) wie auch die verschiedenen Institutionen und Disziplinen berücksichtigt. Da sich solche sektorenübergreifenden Pfade in einem frühen Entwicklungsstadium befinden, sollen anhand eines konkreten Krankheitsbildes wertvolle Erfahrungen gesammelt werden. Das Pilotprojekt wird das Kolonkarzinom in den Mittelpunkt stellen. Diese Krankheit ist relativ häufig und die Therapie des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms sehr kostenintensiv. Durch eine geeignete Dokumentation kann erfasst werden, ob und wie viel eine Koordination der Abläufe im Rahmen eines Behandlungspfades zu einer Sicherung oder gar Verbesserung der Behandlungsqualität führt. Durch die Zusammenarbeit verschiedener Leistungserbringer in der Behandlung entstehen viele Schnittstellen, die sich möglicherweise durch eine bessere Koordination mittels eines Behandlungspfades optimieren lassen. Zudem soll das Format der Behandlungspfade definiert und der Aufwand an Mitteln für weitere Projekte abgeschätzt werden. Die Erfahrungen in diesem Pilotprojekt sollen die Grundlage bilden, um künftig weitere sektorenübergreifende Behandlungspfade entwickeln zu können.

Das Pilotprojekt wurde vom Zentralvorstand der FMH und vom Steuerungsausschuss der SAQM genehmigt. Am 5. Dezember treffen sich die verschiedenen Berufsorganisationen und Fachgesellschaften, die in der Behandlung und Betreuung des Kolonkarzinoms beteiligt sind zu einer ersten gemeinsamen Sitzung. Nur wenn alle betroffenen Leistungserbringer von Beginn an aktiv mitarbeiten, hat dieses für das Schweizerische Gesundheitswesen zentrale – aber durchaus sehr ambitionierte – Pilotprojekt eine Chance.

### Korrespondenz:

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

<sup>1</sup> Stoffel Urs, SÄZ 2013; 94: 1335



## Fruitful collaborations to improve knowledge and treatment outcome of primary CNS Lymphoma: The International PCNSL Collaborative Group (IPCG) and the European PCNSL Collaborative Group (EPCG)

Benjamin Kasenda, Department of Oncology, University Hospital Basel, Switzerland

Andres J.M. Ferreri, Department of Oncology, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Emanuele Zucca, Department of Research, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

National and international collaborative groups have allowed decisive therapeutic advances in many types of cancer and are particularly important to properly address the questions posed by rare tumors such as Primary CNS lymphoma.

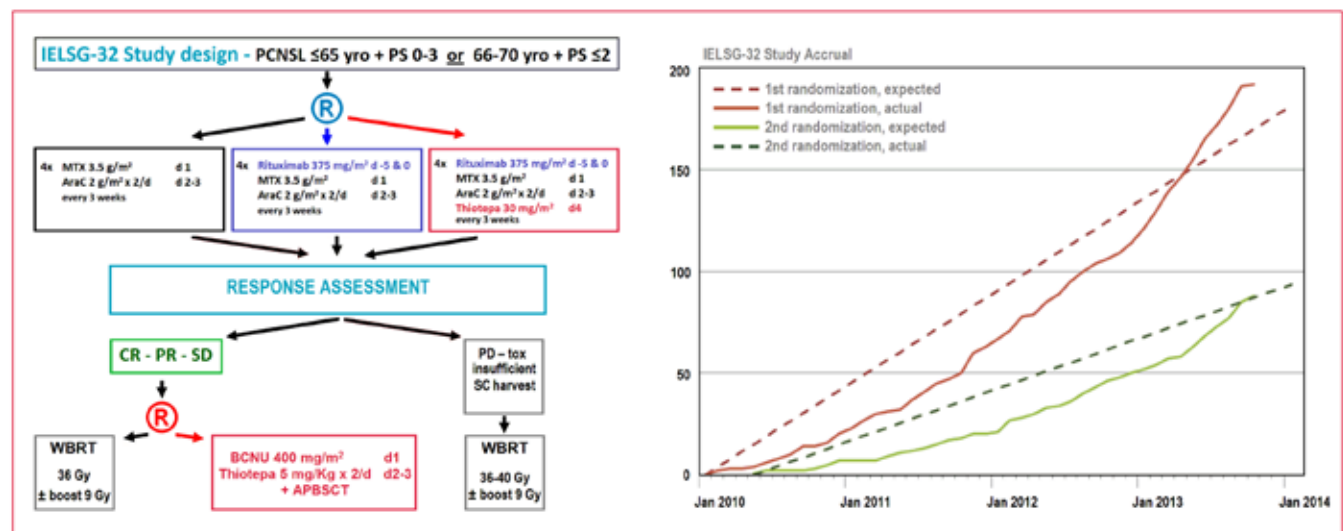
### Ten years of IPCG

As remembered and summarized in a recent letter to the Journal of clinical Oncology [1], ten years ago, a multidisciplinary scientific group focused on primary CNS lymphomas (PCNSL), namely the International PCNSL Collaborative Group (IPCG) was established under the

sponsorship of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) [2]. Since then, more than 100 researchers and clinicians working on PCNSL from over 15 countries have been actively involved and regularly met every year in Europe or the United States. IPCG meetings have focused on multiple topics relevant to PCNSL, including neuropsychological assessment, new targets and drugs, neuroimaging, the role of modern radiotherapy and the place of autologous stem-cell transplantation. The continuous updates, exchange of ideas, and discussion among IPCG members has resulted in the design and execution of key studies in this field, including the currently ongoing IELSG-32 trial (see below).

Debates on the emerging new concepts and on the PCNSL trial design have been a fecund background for relevant biologic and clinical studies on a very challenging malignancy at the border between hemato-oncology and neuro-oncology. The IPCG has produced written consensus guidelines and recommendations for the management of PCNSL [3-5]. The group has also contributed, with several international studies, to improve our knowledge on a variety of poorly understood conditions, including primary T-cell lymphoma [6] and Hodgkin lymphoma of the CNS [7], intraocular and vitreoretinal lymphoma [8-10], PCNSL in children and adolescents [11], indolent CNS lymphomas [12] and many others [13-15].

Last but not least, the cooperation and debates within the IPCG has heralded the era of controlled clinical trials in PCNSL. In fact, IPCG members have led the first two successfully completed randomized trials in PCNSL, [16-17] and are currently coordinating a series of ongoing randomized cooperative trials of different national and international study groups (NCT00863460, NCT01011920, NCT01399372, NCT01511562, and NTR2427) de-



Family Name	First Name	Institution	Place	Country
BAIREY	Osnat	Rabin Medical Center	Petah-Tikva	Israel
BERTONI	Francesco	IOR/IOSI	Bellinzona	Switzerland
BROMBERG	Jacoline	Erasmus MC, University Medical Centre	Rotterdam	The Netherlands
CWYNARSKI	Kate	Royal Free Hampstead NHS Trust	London	UK
DECKER	Martina	University of Cologne Department of Neuropathology	Cologne	Germany
ERLANSON	Martin	Umeå University – Department of Oncology	Umeå	Sweden
FERRERI	Andrés	Ospedale San Raffaele S.r.l.	Milan	Italy
FOX	Christopher	Nottingham University Hospitals - NHS Trust – Clinical Haematology	Nottingham	UK
GRAUS	Frencesc	Hospital Clinic - Service of Neurology	Barcelona	Spain
ILLERHAUS	Gerald	Clinic for Hematology and Internistic Oncology - Stuttgart Cancer Centre (SCC)	Stuttgart	Germany
JACOBSEN PULCZYNSY	Elisa	Aarhus University Hospital Department of Haematology	Aarhus	Denmark
KASENDA	Benjamin	University Hospital Basel	Basel	Switzerland
KORFEL	Agnieszka	Charité-Universitätsmedizin	Berlin	Germany
KUITTINEN	Outi	Oulu University Hospital	Oulu	Finland
LOPEZ-GUILLERMO	Armando	Hospital Clínic Universitari Department of Hematology	Barcelona	Spain
PONZONI	Maurilio	Ospedale San Raffaele S.r.l.	Milan	Italy
SIEGAL	Tali	Rabin Medical Center	Petah-Tikva	Israel
SOUSSAIN	Carole	CHG Meaux - Service d'Hématologie	Meaux	France
ZUCCA	Emanuele	IELSG/IOSI	Bellinzona	Switzerland

Table 1. List of investigators and institutions participating to the 2013 EPCG meetings in Athens and Milan

signed to improve therapeutic efficacy and minimize neurotoxicity in PCNSL patients.

The relative rarity of PCNSL represents a major obstacle for the clinical research. However, the lesson from IPCG is that consistent and committed, multidisciplinary, international cooperation is feasible and, above all, beneficial for patients.

### The newborn EPCG focuses on clinical research

Nowadays, the challenges for the clinical research in the fields of PCNSL are to increase the proportion of cured patients and to preserve long-term neurocognitive function in PCNSL survivors.

It is quite difficult to obtain research funding for investigator-driven clinical research on orphan malignancies and to conduct very large international cooperative trials is challenging. A proper coordination of the efforts of the

individual national and international cooperative trials is, therefore, highly desirable.

For this reason, following the successful completion of the previous IELSG-20 study and the good accrual of the subsequent IELSG-32 study, the IELSG has sponsored a meeting held on February 21st, 2013 in Athens, focused on the possibilities of creating a European group of investigators dealing with primary CNS lymphoma (table 1).

The possibility of future parallel studies or collaborative trials in other were discussed with focus on front line therapy of PCNSL, treatment of secondary CNS lymphoma, treatment of elderly people and treatment of PCNSL at relapse. After a proposal from meeting the IELSG has decided to launch a study for the treatment of secondary CNS lymphoma, the IELSG-42, based on alternating treatments effective on both the systemic and the CNS component of the lymphoma. The design of the study is summarized at the IELSG website, [www.ielsg.org](http://www.ielsg.org) and a protocol draft will be available on request.

A second meeting was held on October 11th, 2013 in Milan, Italy.

The results of the recently completed Freiburg study and the conclusion of the accrual for the IELSG-32, expected in the next few months, led to a general agreement on the design of a follow-on randomized study, which may be sponsored by the IELSG and endorsed by Italian, German and UK collaborative groups and possibly by the Spanish GELTAMO. The provisional design includes an induction phase, based on the 4-drug arm of the current IELSG-32 study (i.e., rituximab, thiotepa, high-dose methotrexate and cytarabine), followed by a randomization of the responders to a consolidation with autologous stem cell transplant (as in the current IELSG-32 study) versus the non-intensive DeVIC regimen of Dexamethasone, Etoposide, Ifosfamide, and Carboplatin, which has been shown, in a recent study from Japan, to be a well-tolerated and very active regimen in PCNSL (ORR around 95% after 2 cycles) [18].

Another discussed issue was the treatment of elderly and frail patients. Dr. Kasenda from Basel presented the preliminary results of an international individual patient data meta-analysis on the outcome of elderly patients, these data prompted a discussion on the feasibility of a European cooperative study in this setting. It appears that a large cooperation can be possible and the hypothesis of studying Radiotherapy-free strategy gathered a general consensus. A more precise study design will be prepared to be discussed and possibly approved in the next meeting of the EPCG, already planned for March 20th, 2014, in Bellinzona, Switzerland, in the frame of the annual IELSG assembly.

## References

- Ferreri AJ, Zucca E, Armitage J, Cavalli F, Batchelor TT. Ten years of international primary CNS lymphoma collaborative group studies. *J Clin Oncol* 31:3444-5, 2013
- Ferreri AJ, Batchelor T, Zucca E, et al: International Collaborative Group Against Primary CNS Lymphomas. *J Clin Oncol* 21:1649-1650, 2003
- Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, et al: Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 21:2407-2414, 2003
- Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al: Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23:5034-5043, 2005
- Correa DD, Maron L, Harder H, et al: Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: Literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 18:1145-1151, 2007
- Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP, et al: Primary CNS lymphoma of T-cell origin: A descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *J Clin Oncol* 23:2233-2239, 2005
- Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D, et al: CNS Hodgkin lymphoma. *Blood* 112:1658-1661, 2008
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al: Primary intraocular lymphoma: An International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group report. *Ann Oncol* 18:1851-1855, 2007
- Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, et al: Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 71:1355-1360, 2008
- Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al: Primary vitreoretinal lymphoma: A report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist* 16:1589-1599, 2011
- Abla O, Weitzman S, Blay JY, et al: Primary CNS lymphoma in children and adolescents: A descriptive analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Clin Cancer Res* 17:346-352, 2011
- Jahnke K, Korfel A, O'Neill BP, et al: International study on low-grade primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 59:755-762, 2006
- Doolittle ND, Abrey LE, Shenkier TN, et al: Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: An International Primary CNS Collaborative Group report. *Blood* 111:1085-1093, 2008
- Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, et al: Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: An International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group experience. *Cancer* 116: 863-870, 2010
- Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, et al: Neurolymphomatosis: An International Primary CNS Collaborative Group report. *Blood* 115:5005-5011, 2010
- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al: High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: A randomised phase 2 trial. *Lancet* 374:1512-1520, 2009
- Thiel E, Korfel A, Martus P, et al: High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11:1036-1047, 2010
- Motomura K, Natsume A, Fujii M, Ito M, et al. Long-term survival in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma treated with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin chemotherapy and whole-brain radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 52: 2069-2075, 2011

## Correspondence:

IELSG  
International Extranodal Lymphoma Study Group  
Studies Coordination Office  
Oncology Institute of Southern Switzerland  
Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona  
ielsg@ticino.com, www.ielsg.org

## International Breast Cancer Study Group IBCSG

Rudolf Maibach, IBCSG Coordinating Center, Berne

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

### Clinical Trials

#### IBCSG 43-09 HOHO

IBCSG 43-09 is the Young Women's Breast Cancer Study, and HOHO stands for «Helping Ourselves Helping Others».

Approximately 7% of breast cancer patients are diagnosed <40 years of age: overall, the disease accounts for >40% of all cancers and is the leading cause of cancer-related deaths in women in this age group. Breast cancer in younger women is still less well understood than in older women. In addition, younger breast cancer survivors are at greater risk of psychosocial distress than their older counterparts. Young women with breast cancer face a variety of unique medical and psychosocial issues as a result of their diagnosis and treatment. In particular, infertility, premature menopause, and sexual dysfunction following treatment are of great concern for these patients and may contribute to the greater distress observed in this population. Despite the extensive literature on breast cancer, few data are still available about issues unique to younger women with breast cancer. The HOHO is a longitudinal cohort study of 300 young women with breast cancer (early or advanced) in selected institutions in Europe. All eligible patients treated at each center are invited to join the cohort. Patient surveys and medical record review are utilized. Women are surveyed every 6 months for the first 3 years after diagnosis, then yearly thereafter for an additional 7 years (for a total follow-up of 10 years following diagnosis). The study has two main objectives:

To identify in selected institutions in Europe a cohort of young women (age 18-40) newly diagnosed with breast cancer (early or advanced) to assess a broad range of variables at baseline and over the course of the ensuing 10 years.

To characterize this population at diagnosis and in follow-up regarding disease and psychosocial outcomes (e.g., presentation and disease characteristics, fertility and menopausal issues, and long term outcome).

It is an ancillary study of the original project developed by investigators at the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) and currently ongoing in the same patient population in Eastern Massachusetts, USA.

The original US instruments have been adapted to be used in the different, European-based, socio-demographic and psychological context and translated in Italian and German.

The questionnaire items have been carefully selected to provide a broad view of psychosocial and disease outcomes after a diagnosis of breast cancer. Socio-demographic and medical variables are asked at baseline and in a modified version at every follow-up.

Medical record data such as breast cancer surgery and treatment data (including radiation, chemotherapy and/or hormonal therapy), breast cancer pathology data, comorbidities and medical complications (including death information, if available), are being collected on a yearly basis or as needed from participants' physicians.

At present 9 centers in Italy and 4 centers in Switzerland are participating in the trial and have accrued 152 patients up to September.

#### IBCSG 42-12 SNAP

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

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

The trial is being conducted in several European countries. The first patient was randomized in April, and at the end of September, 16 patients have been recruited. Nine SAKK sites are currently in the activation process. The first SAKK patient has been included by Inselspital Bern in September.

#### Correspondence:

Rudolf Maibach, PhD  
IBCSG Coordinating Center  
Effingerstrasse 40, CH-3008 Berne  
rudolf.maibach@ibcsg.org  
www.ibcsg.org



## The European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Solange Peters, ETOP Communication Chair and Scientific Coordinator

**Keywords:** Non small cell lung cancer, small cell lung cancer, translational research, chemotherapy, radiotherapy

The European Thoracic Oncology Platform is a foundation with the purpose of promoting information and research in the field of thoracic malignancies in Europe.

ETOP includes 48 leading European groups and institutions, as well as an institution in the USA and China with a focus on clinical and translational research in thoracic oncology.

The mission of ETOP is to serve as a meeting platform for European study groups and institutions engaged in research on thoracic malignancies, with the aims to foster intergroup studies among its members, facilitate scientific exchange on laboratory and clinical issues among interested parties, as well as sponsoring and performing its own ETOP studies. ETOP will keep as a priority to offer access to accurate scientific information by providing up-to-date knowledge to all partners in the field of thoracic malignancies.

The ETOP website among other things gives up to date information on published research in thoracic oncology and provides downloadable slide decks within a few days after large conferences; the latest slide deck is from the ESMO 2013 Congress in Amsterdam; see [www.etop-eu.org](http://www.etop-eu.org).

### ETOP activities

The second ETOP Residential Workshop aimed at younger investigators was held in collaboration with ESMO on August 29-31<sup>st</sup> 2013. The workshop was a big success and highly appreciated by the participants and the faculty.

### ETOP projects and trials

#### Lungscape

Lungscape was initiated in 2011 as a result of discussion on how to foster translational collaborative research within ETOP. Its objective was to develop a decentralized biobank of tumor samples with centrally collected extensive annotated clinical data as a resource for the description of the landscape of molecular changes in non-small cell lung cancer, the generation of hypotheses in regard

the prognostic impact of specific markers in patients with completely resection non-small cell lung cancer and the generation for future diagnostic platforms and biomarker driven clinical trials.

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

Data on more than 2500 patients have been included in the database. A systematic data review of every single case was performed.

#### ETOP 2-11 BELIEF

BELIEF, the first therapeutic trial sponsored by ETOP is chaired by Rafael Rosell and Rolf Stahel and is being coordinated by the Spanish Lung Cancer Group (SLCG). Oliver Gautschi is co-chair of this trial. BELIEF aims at determining the long-term outcome of patients with advanced NSCLC and activating EGFR mutations (deletion 19 and L858R) treated with erlotinib and bevacizumab. Notably, one of the objectives of the trial is to assess the clinical relevance of the EGFR T790M mutation in a prospective way. The Spanish Lung Cancer Group is the coordinating group for this trial which will recruit 102 patients.

The activation process of 48 participating centers from 10 countries has almost been finished. In June 2012, the trial was opened in the SAKK network and first patients were enrolled. By now the SLCG, ICORG and sites in Greece and Italy have activated the trial. Up to end of September 2013, SAKK sites have enrolled 21 patients, 17 were recruited by SLCG institutions, and the total was 42 patients. It is anticipated that the trial will reach the accrual goal in early 2014.

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

**ETOP 3-12 EMPHASIS-lung**

The predictive value of a proteomic signature, called VeriStrat, regarding erlotinib efficacy is being assessed in this trial in pretreated advanced squamous cell lung carcinoma. Solange Peters and Egbert Smit are co-chairs of this trial. VeriStrat was developed and validated in a multi-institutional study of advanced NSCLC patients treated with gefitinib. VeriStrat assigns each sample a «good» (VSG) or «poor» (VSP) label and appears to be both predictive and prognostic for outcome in patients with NSCLC. The initial evaluation of VeriStrat found that patients with relapsed squamous cell lung carcinoma and designated to the VSG population had an unexpectedly favourable outcome following treatment with gefitinib. The test does not seem to discriminate between patients who receive cytotoxic chemotherapy, including standard treatment with standard doses of docetaxel, as both VeriStrat groups presented similar survival out-comes for chemotherapy.

Over 50 centers from several European countries have been activated. Until the end of September 2013, 40 patients have been randomized, 7 from SAKK sites. Since accrual has been slow to take off, the goal to reach 120 patients by the end of 2013 has been set and all participating sites are strongly encouraged to recruit patients.

**ETOP 4-12 STIMULI**

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

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

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

The protocol has been finalized at the ETOP Coordinating Office and in collaboration with Dirk De Ruyscher, Solange Peters, Martin Reck and Sanjay Popat. The trial has sparked a very high interest in the survey conducted in all ETOP centers in more than 15 countries. ETOP will conduct the trial in collaboration with the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). Two SAKK sites will participate.

**ETOP 5-12 SPLENDOUR**

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

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

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

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

The protocol has been finalized and will be activated soon. The survey conducted at the end of last year has raised a lot of interest and about 150 sites and several cooperative groups, especially CECOG, GFPC and SLCG, have applied for participation. The total number of sites is however limited and the final site selection was difficult. The good news is that several SAKK sites will be able to participate.

**Correspondence:**

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



*1 von 3  
erkrankt im Laufe  
des Lebens an Krebs.*

*Darum braucht es die Krebsliga. Mehr denn je.  
[www.krebsliga.ch](http://www.krebsliga.ch) Spenden PK 30-4843-9*

*Wir geben Ihnen gerne persönlich Auskunft.  
[frida.wechsler@krebsliga.ch](mailto:frida.wechsler@krebsliga.ch) Telefon 031 389 93 32*



**krebsliga**





## Kleinzelliges Karzinom des Rektums und cerebrovaskulärer Insult: eine therapeutische Herausforderung

C. Leitner, R. v. Moos, G. Gadiant, T. Freyholtz, R. Cathomas, Kantonsspital Graubünden, Chur

### Fallbeschreibung

Ein 64-jähriger Patient wurde wegen rezidivierenden Frischblutabgangs ab ano und schwerer Eisenmangelanämie (Hämoglobin 56 g/l, Ferritin 4 ng/ml) bei bekannter Colitis ulcerosa hospitalisiert. Bezüglich der Colitis ulcerosa stand der Patient unter Therapie mit 5-ASA per os und rektal. Eine letzte endoskopische Verlaufskontrolle vor 4 Jahren hatte eine mittelschwere ulzeröse Entzündung des linksseitigen Colons und des Rektums gezeigt, histologisch jeweils ohne Hinweise für Dysplasien. Seitdem war der Patient unter obengenannter Therapie beschwerdefrei, eine empfohlene endoskopische Verlaufskontrolle wurde nicht wahrgenommen. In der Anamnese bestanden ausserdem rezidivierende ischämische cerebrovaskuläre Insulte ohne klare Ursache, weswegen der Patient unter oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon stand.

In der notfallmässig durchgeführten Kolonoskopie fanden sich mehrere im gesamten Colon verteilte Polypen, von denen mindestens 3 endoskopisch karzinomverdächtig erschienen. Als Blutungsquelle wurde ein ca. 4 cm durchmessender exulzerierter Tumor im Rektum identifiziert. Die histologische Aufarbeitung ergab einerseits tubulovillöse Adenome mit hochgradigen Dysplasien 40 cm ab ano und im Rektosigmoid. Der Tumor im Rektum wurde als kleinzelliges Karzinom beurteilt mit positiver Reaktion gegen CD 56 (Negativität von CK 5, PSAP, CDX2, TTF1) und einer sehr hohen Proliferationsrate (Ki67 90%) (siehe Abbildung 1). Die Staginguntersuchungen mittels Rektum-MRI und CT Thorax/Abdomen/Becken zeigten Zeichen einer Organüberschreitung sowie drei verdächtige Lymphknoten im Mesorektum und iliakal ohne Nachweis von Fernmetastasen (Tumorstadium cT3cN1cM0).

Der Fall wurde am interdisziplinären Tumorboard besprochen. Das kleinzellige Karzinom des Rektums wurde als für den Patienten bezüglich Prognose führend beurteilt. Die initial vorgesehene totale Kolektomie im Rahmen der Colitis ulcerosa mit multiplen Polypen wurde daher verschoben. Die Behandlung des Kleinzellers des Rektums

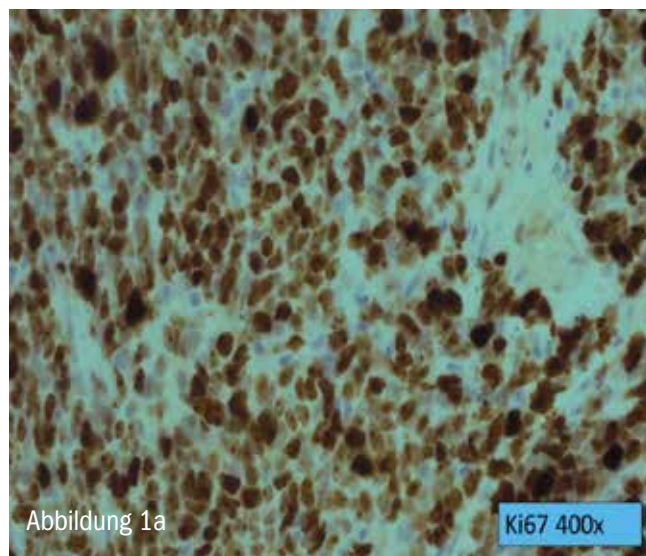


Abbildung 1a

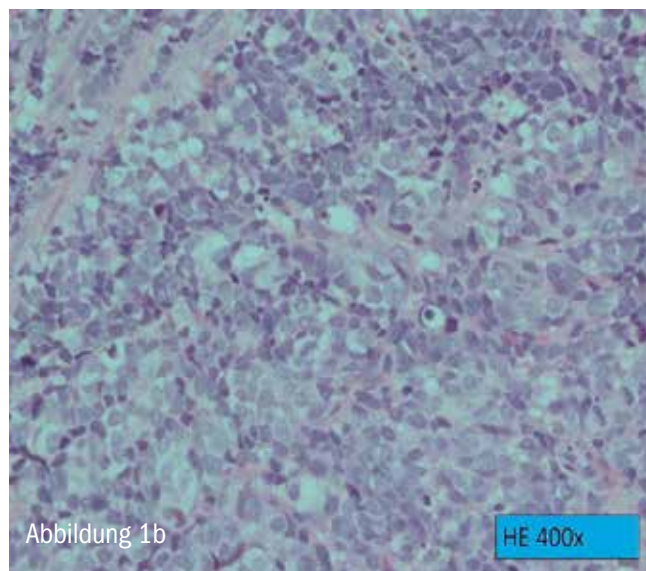


Abbildung 1b

Abbildung 1: Histologisches Präparat mit Ki67- (Abb. 1a) und HE-Färbung (Abb. 1b).

sollte mittels Chemotherapie (Cisplatin und Etoposid), sowie ab dem 2. Zyklus mit konkomitierender Radiotherapie in potentiell kurativer Absicht erfolgen. Komplizierend erlitt der Patient einen Tag vor geplantem Beginn der Chemotherapie einen erneuten ischämischen Hirninfarkt (den insgesamt dritten) mit einer linksseitigen Hemiparese. Aufgrund der potentiell thrombogenen Eigenschaften der platinhaltigen Chemotherapie und bei nicht vorhersehbaren cerebralen Auswirkungen der Chemotherapie unter frischem Insult, entschieden wir, den Beginn der Chemotherapie um 2 Wochen zu verschieben. Im Planungs-CT für die Radiotherapie ergab sich im Vergleich zum initialen MRI vor einem Monat bereits eine Progredienz sowohl des Primärtumors als auch





Abbildung 2a



Abbildung 2b

Abbildung 2: Rektumwandverdickung durch kleinzelliges Karzinom im CT vor (Abb. 2a) und unauffälliges kontrastmittelgefülltes Rektum nach (Abb. 2b) abgeschlossener Radio-Chemotherapie.

des Lymphknotenbefalls mit Ausdehnung bis auf Höhe LWK 3. Um die systemischen Nebenwirkungen und die Gesamtbelastung des Patienten im Rahmen der notwendigen deutlichen Vergrößerung des Bestrahlungsfeldes zu minimieren, wurde entschieden, einen Wechsel des Chemotherapieschemas vom ursprünglich geplanten Platin/Etoposid auf Cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>) in wöchentlicher Gabe vorzunehmen.

Die gesamte Radiotherapie wurde in IMRT Technik mit 30x2 Gy=60 Gy durchgeführt. Die konkomitierende Chemotherapie mit Cisplatin konnte während der ersten 4 Wochen verabreicht werden, musste im Verlauf jedoch wegen einer schweren, febrilen Diarrhoe Grad III und damit einhergehender deutlicher Allgemeinzustandsverschlechterung sistiert werden. Unter antibiotischer und stuhlregulierender Therapie konnte die Situation stabilisiert und die Bestrahlungstherapie schliesslich nach einer Woche Unterbrechung beendet werden. Das einen Monat nach Ende der Radiotherapie durchgeführte Verlaufs-CT zeigte eine deutliche Regredienz der tumorösen Wandverdickung des Rektums, ausserdem deutlich grössenregrediente Lymphknoten (siehe Abbildung 2). Es fand sich kein Hinweis für neu aufgetretene Tumormanifestationen. Nach neurologischer Rehabilitation präsentierte sich der Patient in deutlich gebesserem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status 1) mit jedoch nur leicht gebesserter neurologischer Symptomatik. Aufgrund der wiederholten cerebrovaskulären Insulte mit noch deutlichen neurologischen Residuen entschieden wir uns zusammen mit dem Patienten gegen das Fortführen einer eigentlich indizierten adjuvanten Chemotherapie mit Platin und Etoposid. Vier Monate nach Therapieabschluss wurden in der Verlaufscomputertomographie neu eine solitäre Lebermetastase sowie retroperitoneale Lymphknotenmetastasen diagnostiziert.

Zusammengefasst beobachteten wir also ähnlich wie beim kleinzelligen Karzinom der Lunge ein initial gutes Therapieansprechen gefolgt von einem im bereits mittelfristigen Verlauf aufgetretenen systemischen Rezidiv.

## Diskussion

Bei kleinzelligen Karzinomen handelt es sich um aggressive Malignome, welche sich aus neuroendokrinen Gewebe entwickeln. Am häufigsten findet man solche Tumoren in der Lunge (small cell lung cancer, SCLC), bei etwa 15 % aller Lungentumore handelt es sich um SCLC (1). Das Auftreten von SCLC ist streng mit Tabakkonsum assoziiert. Neben der pulmonalen Primärlokalisation sind auch zahlreiche weitere Organe als Erstmanifestation eines kleinzelligen Karzinoms beschrieben: Niere, Prostata, Haut, Brust, Ovar, Harnblase, Speicheldrüsen, Pankreas und gastrointestinal (2,3). In diesem Zusammenhang spricht man von extrapulmonalen kleinzelligen Karzinomen (extrapulmonary small cell carcinoma, EPSCC). Kleinzellige Karzinome im gastrointestinalen Trakt stellen eine Rarität dar, sie machen 0.2% - 1.5% (4,5) aller kolorektalen Karzinome aus. Dementsprechend gering ist auch das Wissen über die bestmögliche Therapie und Prognose solcher Malignome. Das mittlere Überleben wird retrospektiv zwischen 6-12 Monaten für behandelte Patienten und

wenige Wochen für unbehandelte Patienten beschrieben (6). Eine weitere retrospektive Studie zeigte eine 3-Jahres-Überlebensrate von 30 % (7). Während in fortgeschrittenen Stadien nur mehr eine palliative Therapie im Sinne einer systemischen Chemotherapie angeboten werden kann, gibt es bei lokalisierten Erkrankungen verschiedene Therapieoptionen, bzw. Expertenmeinungen, reichend von einer alleinigen Chemotherapie über ein primär operatives Vorgehen bis hin zur am häufigsten favorisierten kombinierten Radio-Chemotherapie (7-9). In einer Fallbeschreibung wurde ein rezidivfreies Langzeitüberleben von 6 Jahren mittels sequentieller Radio-Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Chemotherapie beschrieben (10). Auch wir entschieden uns in Analogie zur Behandlung eines SCLC im lokalisierten Stadium primär für eine kurativ intendierte Radio-Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid. Aufgrund eines akuten ischämischen cerebrovaskulären Ereignisses musste der Therapiebeginn jedoch verzögert werden und bereits nach wenigen Wochen musste eine lokale Progredienz des hochproliferativen Tumors festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt bestand also eine dringende Therapieindikation einerseits, jedoch eine Unsicherheit bezüglich möglicher zentralnervöser Folgeerscheinungen einer Chemotherapie andererseits. Bekannt ist eine klar erhöhte Inzidenz sowohl arterieller, als auch venöser thrombembolischer Ereignisse unter einer Cisplatin-basierter Chemotherapie (11). Die Frage, ob bei solchen Patienten eine thrombembolische Prophylaxe durchgeführt werden soll, bleibt bisher mangels prospektiver Untersuchungen offen. In der Literatur finden sich auch keine Angaben zur optimalen Therapiestrategie bei aggressiven chemotherapiebedürftigen Malignomen unmittelbar nach einem cerebrovaskulären Insult. Unklar ist insbesondere, ob eine erhöhte Gefahr von zentraler Neurotoxizität oder erneuten arteriellen thrombembolischen Ereignissen besteht. Wir entschieden uns im vorliegenden Fall gegen eine volldosierte Kombinationschemotherapie und stattdessen für eine wöchentliche, deutlich niedriger dosierte Monotherapie mit Cisplatin, dafür mit gleichzeitigem Beginn der konkomitierenden Bestrahlung aller Tumormanifestationen. Dabei kam es in erster Linie zu radiotherapie-bedingter Toxizität mit Diarrhoe, jedoch traten keine weiteren ischämischen Probleme mehr auf. Leider zeigte sich jedoch vier Monate nach Therapieabschluss eine Krankheitsprogression mit neu aufgetretenen Leber- und retroperitonealen Lymphknotenmetastasen. Ein solch aggressiver Verlauf muss als für kleinzellige Tumore typisch angesehen werden, vor allem wenn eine optimale Therapie aufgrund der Begleitumstände nicht durchgeführt werden konnte. Insbesondere bei Patientinnen mit Mammakarzinom wurden in diversen neuropsychologischen Studien in Subgruppenanalysen chemotherapieinduzierte kognitive Veränderungen hinsichtlich Gedächtnis und Aufmerksam-

samkeit festgestellt (12-14). Kürzlich konnten in einer longitudinalen, prospektiven Studie bei 34 Patientinnen mit Mammakarzinom nach verabreichter Chemotherapie neben signifikanten Unterschieden in der kognitiven Funktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Chemotherapie erstmals auch bildmorphologische Veränderungen der weissen Substanz im MRI festgestellt werden, welche in der Kontrollgruppe nicht nachweisbar waren. Ausserdem zeigte sich eine Assoziation zwischen Veränderungen in der Bildgebung und der kognitiven Funktion (15). Bis anhin gibt es keine sichere pathophysiologische Erklärung für den Zusammenhang einer Chemotherapie und funktionellen oder strukturellen Veränderungen der Hirnstrukturen. Ältere Tierversuche ergeben Hinweise für eine direkte Diffusion von 5-FU durch die Blut-Hirn-Schranke (16-17), sowie für eine Schädigung myelinisierter Strukturen der weissen Substanz durch das Chemotherapeutikum (18). Neben der direkten Neurotoxizität (19-20) werden auch indirekte neurotoxische Effekte via Gefässläsionen, oxidativen Stress oder Dysregulationen in der Immunantwort diskutiert (20). Wie bereits erwähnt, konnten wir keine Daten über Untersuchungen schädlicher Effekte einer Chemotherapie im unmittelbar akuten Setting eines ischämischen cerebrovaskulären Ereignisses finden. Die Annahme einer gesteigerten Toxizität durch das Chemotherapeutikum auf die Hirnfunktion und -strukturen im Rahmen einer durch die Hypoxämie gestörten Blut-Hirn-Schranke drängt sich auf, bleibt aber spekulativ. In unserem Fall konnte zumindest im kurzfristigen Verlauf keine klinisch relevante Verschlechterung des bereits vorbestehend beeinträchtigten neurologischen Zustands dokumentiert werden.

### Zusammenfassung

Wir beschreiben hier den seltenen Fall eines kleinzelligen Rektumkarzinoms auf dem Boden einer Colitis ulcerosa, dessen Behandlung durch einen akuten cerebrovaskulären Insult kompliziert wurde. Unser Fall beleuchtet zwei seltene Herausforderungen in der medizinischen Onkologie: Zum einen haben wir versucht, die Unsicherheit, bzw. mangelnde Evidenz hinsichtlich einer optimalen Therapie von extrapulmonalen kleinzelligen Karzinomen (EPSCC) darzustellen. Zum anderen beschreiben wir den Einsatz einer systemischen Chemotherapie im unmittelbar akuten Setting eines cerebrovaskulären Insults.

### Literaturverzeichnis

1. Kalemkerian GP et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11:78-98.
2. Oxsenreither S et al. Extrapulmonary small cell carcinoma (EPSCC): 10 years' multi-disciplinary experience at Charité. *Anti-cancer Res* 2009; 29 (8): 3411-3415.

3. Wong YN et.al. The epidemiology and survival of extrapulmonary small cell carcinoma in South East England, 1970-2004. *BMC Cancer* 2009; 29; 9: 209.
4. Cley AP, Docktery MD, Waugh JM. Small cell carcinoma of the colon and rectum: a clinicopathologic study. *Arch Surg.* 1961;83:164-171.
5. Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED. Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 1994;37:635-642.
6. Brenner B, Shah MA, Gonen M, Klimstra DS, Shia J, Kelsen DP. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* 2004; 90:1720-1726.
7. Kim JH et.al. Extrapulmonary Small-cell carcinoma: a single-institution experience. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34:250-254.
8. Arai K, Matsuda M. Gastric small cell carcinoma in Japan, a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:458-461.
9. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997; 79:1729-1736.
10. Spiliopoulou P, Panwar U, Davidson N. Rectal Small Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Oncology* 2011; 4: 475-480.
11. Moore RA et.al.: High Incidence of Thromboembolic Events in Patients Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy: A Large Retrospective Analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3466-3473.
12. Ahles TA et. al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: Impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4434-4440.
13. Schagen SB et. al. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol* 2001; 51:159-165.
14. Correa DD, Ahles TA. Neurocognitive changes in cancer survivors. *Cancer J* 2008; 14: 396-400.
15. Deprez S et.al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* 2012; 30: 274-281.
16. Bourke RS et. al. Kinetics of entry and distribution of 5-fluorouracil in cerebrospinal fluid and brain following intravenous injection in a primate. *Cancer Res* 1973; 33:1735-1746.
17. Kerr IG et. al.: Effect of intravenous dose and schedule on cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 5-fluorouracil in the monkey. *Cancer Res* 1984; 44:4929-4932.
18. Han R et. al.: Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *J Biol* 2008; 7: 12.
19. Meyers CA: How chemotherapy damages the central nervous system. *J Biol* 2008; 7:11.
20. Ahles TA, Saykin AJ: Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:192-201.

## Korrespondenz:

Dr. Christoph Leitner  
Abteilung Onkologie und Hämatologie  
Kantonsspital Graubünden  
Loestrasse 170, CH-7000 Chur  
christoph.leitner@ksgr.ch

## 24. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie

20. - 22. Februar 2014, Kantonsspital, CH-St. Gallen



Deutschsprachig-Europäische  
Schule für Onkologie

### Kursleitung:

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

### Informationen / Anmeldung:

Kongress-Sekretariat / deso, c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP  
Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen  
Tel. +41 (0)71 243 00 32 – Fax +41 (0)71 245 68 05  
E-mail: [deso@oncoconferences.ch](mailto:deso@oncoconferences.ch)  
Web: [www.kssg.ch](http://www.kssg.ch) (Rubrik Veranstaltungen) oder [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)



**Your Education**  
*live, free and just a click away!*

# e-ESO sessions

weekly e-grandrounds  
and monthly e-oncoreviews

### Connect

every Thursday of each week  
1st Tuesday of each month  
18:15 CET

### Access

at any time, to any past  
recorded session  
(available for 6 months)

### Learn

with our experts and  
discussants

### Get

CME and ESMO-MORA  
credits

### Interact

make your questions and  
receive live answers

### Play

mastermind participant  
quiz



### JOIN LIVE AND INTERACT

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

Your weekly/monthly appointment with education  
organised without commercial sponsorship by the  
European School of Oncology in collaboration with





## 2014

- 10.-14.02. **ICTR-PHE 2014 Conference**  
Genève  
A conference that brings together the International Conference on Translational Research in Radio-Oncology and Physics for Health in Europe. Conference Chairs: Jacques Bernier and Manjit Dosanjh  
*info-ictr-phe-2014@cern.ch, <http://ictr-phe14.web.cern.ch/ictr-phe14/default.htm>*
- 20.-22.02. **24. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie**  
St. Gallen  
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, *deso@oncoconferences.ch, [www.kssg.ch](http://www.kssg.ch)* (Rubrik Veranstaltungen), *[www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)*
- 21.-22.02. **Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer**  
Amsterdam, NL  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *rdemartini@eso.net, [www.eso.net](http://www.eso.net)*
- 06.-08.03. **2nd St.Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference (SG-GICC-2014)**  
St. Gallen  
St.Gallen Oncology Conferences, *[www.oncoconferences.ch/pro2013](http://www.oncoconferences.ch/pro2013)*, *info@oncoconferences.ch*
- 08.-13.03. **13th ESO-ESMO Masterclass in Clinical Oncology**  
Ermatingen  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *fmarangoni@eso.net, [www.eso.net](http://www.eso.net)*
- 08.-13.03. **7th ESO-EONS Masterclass in Oncology Nursing**  
Ermatingen  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *fmarangoni@eso.net, [www.eso.net](http://www.eso.net)*
- 20.03. **16. Schweizer Onkologiepflege Kongress – 16ème Congrès Suisse des soins en oncologie**  
Bern  
*[www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch), [www.soinsoncologiesuisse.ch](http://www.soinsoncologiesuisse.ch)*
- 10.04. **Schweizer Fachtagung Psychoonkologie der SGPO**  
Olten  
Sekretariat SGPO, Claudia Neri, Tel. 031 389 93 27, *kontakt@psycho-onkologie.ch, [www.psychoonkologie.ch](http://www.psychoonkologie.ch)*
- 24.-26.04. **18. Internationales Seminar «Palliativbetreuung von Tumorkranken»**  
Warth b. Frauenfeld  
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP  
Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, *deso@oncoconferences.ch, [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)*
- 17.-22.05. **5th ESO-SIOP Europe Masterclass in Paediatric Oncology**  
Ljubljana, Slovenia  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona, *fmarangoni@eso.net, [www.eso.net](http://www.eso.net)*
- 05.-06.06. **6th Familial Cancer Conference**  
Madrid, ES  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *dmengato@eso.net, [www.eso.net](http://www.eso.net)*
- 07.-11.06. **ESO Masterclass on Systematic Reviews in Cancer Care, Guidelines and Research**  
Belfast, UK  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *fmarangoni@eso.net, [www.eso.net](http://www.eso.net)*
- 26.-27.06. **SAKK Halbjahresversammlung**  
Bern  
*[www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)*
- 04.-05.09. **17. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»**  
St. Gallen  
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, *deso@oncoconferences.ch, [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)*
- 04.-07.10. **ESO-ESSO Masterclass in Breast Cancer Surgery**  
Ermatingen  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *rdemartini@eso.net, [www.eso.net](http://www.eso.net)*
- 05.-07.11. **BCY2 - 2nd Breast Cancer in Young Women Conference**  
Tel Aviv, Israel  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *fmarangoni@eso.net* and *rventura@eso.net, [www.eso.net](http://www.eso.net)*
- 20.-21.11. **SAKK Halbjahresversammlung**  
St. Gallen  
*[www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)*