

März 2018

01

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 38

**SCHWEIZER
KREBSBULLETIN
BULLETIN SUISSE
DU CANCER**



Tumorzentrum Hirslanden Zürich
S. 52-57

Schwerpunkt:
Psychoonkologie

Editorial

1-2 Die Psychoonkologie ist den Kinderschuhen entwachsen
J. Alder

Pressespiegel

5-12 Cancer in the media

Krebsforschungspreise

15 Verleihung der zwei wichtigsten Krebsforschungspreise

Krebs-Politik beleuchtet

16-17 Tabakproduktegesetz: Entwurf mit inakzeptablen Lücken
F. Lenz

Nationale Strategie gegen Krebs

18-19 Nationale Strategie gegen Krebs – es geht weiter!
C. Gasser, M. Rütblisberger, J. Passweg

**Ein kontroverses Thema:
Zulassung von Krebsmedikamenten**

23 Wie nützlich sind neue Krebsmedikamente wirklich?
F. Cavalli

24-25 Werden Krebsmedikamente zu leicht zugelassen? - NEIN
R. von Moos

26-27 Werden Krebsmedikamente zu leicht zugelassen? - JA
T. Cerny

Schwerpunktthema: Psychoonkologie

29-30 Gelebte Vielfalt der Psychoonkologie in der Schweiz – vom Zentrumsspital zum Regionalspital
P. Nemesbazy, J. Bernhard

31-32 Clinician Reflexivity Training – an alternative for clinical communication training
F. Stiefel, S. Orsini, C. Bourquin

33-35 Psychoonkologie in der Praxis – ein Einblick in die psychoonkologische Sprechstunde
S. Mamié

36-37 Communication Skills Training in Oncology
W. Langewitz

38-40 Cancer Related Fatigue (CRF): Was Sie darüber wissen sollten
A. Kiss

41-42 Quality of life research: impact on patient care
K. Ribi, J. Bernhard

43 Der Rückblick – ein Erfahrungsbericht aus der Perspektive einer Betroffenen

Spezialartikel

45-47 «Wir dürfen den Bogen nicht überspannen»
O. Schipper

48-50 Projet contre le cancer au Kirghizistan: «Une solidarité professionnelle impliquant des apprentissages mutuels»
S. Ferrari

Swiss Cancer Center: Hirslanden Zürich

52-57 Tumorzentrum Hirslanden Zürich – mit koordinativer Versorgung zum bestmöglichen Ergebnis
C. Renner, S. Bauer, D. Nosetti

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

59-60 CLL 13 – Neue Kombinationstherapien bei CLL
S. Probst

61-66 Review ESMO/EHA/ESTRO 2017 – Young Oncology Academy 2017
M. Pless

67 SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship 2018

67 SAKK / Celgene Life Grant 2018

67 Save-the-date: SAKK Halbjahresversammlungen 2018

KLS Krebsliga Schweiz

70 Robert Wenner-Preis 2017 geht an Michele De Palma

71-74 «Off-Label-Use» in Europa: ein Überblick über die Erfahrungen und Rahmenbedingungen
D. Kobler

74-77 «Off-label use» en Europe: un aperçu des pratiques et de la législation
D. Kobler

77 CAS in Grundlagen der Psychoonkologie

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

KFS Krebsforschung Schweiz

79 Swiss Bridge Award 2018

OPS Onkologieflege Schweiz

81 2018 Bildungsangebote + Netzwerke – Formations continues

SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe

82-84 To treat or not to treat
P. Brazzola

84 Gratulation an Prof. em. Dr. med. Hans Peter Wagner

NICER National Institute for Cancer Epidemiology and Registration

86-93 Swiss cancer prevalence and language region
M. Loretz, F. Galli, V. Arndt, and the NICER Working Group

healthbook: the independent online medical journal and source of medical information

94 9th SSHO 2018 – Swiss Summit on Hemato-Oncology

Cooperative Groups

95 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)
H. Roschitzki

96-97 IBCSG Clinical Trials
R. Maibach

98-99 European Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (EPCG) 10th Meeting November 30th, 2017, Milano
B. Kasenda, C. Fox, K. Cwynarski

Der seltene Fall

100-104 Der seltene Fall: NNR-Karzinom
P. Kälin, P. von Burg

Autorenhinweise

Agenda

Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 2/2018: ZNS-Tumoren

Eingabetermine 2018 → Nr. 2/2018: 9. April – Nr. 3/2018: 9. Juli – Nr. 4/2018: 10. September – Nr. 1/2019: 14. Januar
Erscheinungsdaten 2018 → Nr. 2/2018: Ende Juni – Nr. 3/2018: Ende September – Nr. 4/2018: Ende November – Nr. 1/2019: Ende März

Die Psychoonkologie ist den Kinderschuhen entwachsen

Die Ausgabe 2/2013 des Schweizer Krebsbulletins stand erstmals unter dem Schwerpunktthema Psychoonkologie – ein Jahr, in dem die Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie SGPO auf ein 10-jähriges Bestehen zurückblicken konnte. Auch diese aktuelle Ausgabe fällt mit einem denkwürdigen, wenn auch traurigen Ereignis zusammen. Am vergangenen Heiligen Abend ist die Pionierin der Psychoonkologie, Jimmie Holland, im Alter von 89 im Kreise ihrer Familie verstorben. Unerwartet trotz des hohen Alters, da ihre Vitalität und ihr Engagement für ihr Lebenswerk sie bis zuletzt ausmachte. Sie hatte lange Jahre am Sloan Kettering Krebszentrum in New York gearbeitet und die Entwicklung der Psychoonkologie seit ihrer offiziellen «Geburt» in den 70-er Jahren inhaltlich wie strukturell geprägt. Sie ist eine der wichtigen Personen für die Professionalisierung des Feldes Psychoonkologie und hat mit der Verfassung von Büchern, Artikeln und Leitlinien einen riesigen Beitrag zur wissenschaftlichen Diskussion geleistet. Die Gründung der International Psychooncology Society IPOS geht auf sie zurück und viele nationale psychoonkologische Gesellschaften rund um die Welt fühlen sich ihrem Werk und Legat dankbar verbunden. In den Würdigungen der letzten Wochen wird spürbar, welche Bedeutung sie mit ihrer herzlichen, fokussierten und engagierten Art für viele Psychoonkologen als Rollenmodell, inspirierende Lehrerin und Mentorin hatte. Es ging ihr um die Sache – es ging ihr darum, dass sich die Betreuung von Krebspatienten patientenzentriert entwickelt und neben medizinischen Problemen die psychosozialen Herausforderungen und Folgeprobleme einen ebenbürtigen Stellenwert bekommen.

Auch unsere Gesellschaft dankt ihr von ganzem Herzen für ihr Engagement, ihre Ausdauer und Hingabe, mit der sie die Entwicklung der Psychoonkologie in Praxis und Forschung geprägt hat. Diese Ausgabe möchten wir dem Schaffen Jimmie Hollands widmen.

Wie geht es der jungen Disziplin Psychoonkologie in der Schweiz? Die Implementierung von psychoonkologischen Angeboten ist an vielen Behandlungszentren und –netzwerken umgesetzt, Psychoonkologie wird von Patienten und Angehörigen als Unterstützung in Anspruch genommen und von Fachpersonen anderer Professionen empfohlen. Ein in die Behandlung integriertes psychoonkologisches Betreuungskonzept ist ein Qualitätsmerkmal von Zentren und Netzwerken – nicht nur für Patienten. Die Schaffung von neuen psychoonkologischen Angeboten und Stellen wird durch Zertifizierungsrichtlinien, welche eine klar geregelte Zusammenarbeit mit einer psychoonkologischen Fachperson verlangen, erleichtert. An verschiedenen Orten werden Wege gesucht, das u.a. auf Jimmie Holland zurückgehende Distress-Screening (siehe NCCN-Guidelines, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/distress.pdf) einzusetzen. Dabei zeigt sich in der konsequenten Umsetzung aber immer noch die Herausforderung, einen der jeweiligen Klinikkultur und Struktur angepassten Algorithmus zu finden, damit möglichst viele behandelte Krebspatienten systematisch nach ihrer psychosozialen Krankheits-Belastung erfasst werden. Verschiedene Studien der letzten Jahre auch im deutschsprachigen Raum zeigen aber auf, dass der psychoonkologische Behandlungsbedarf nach wie vor höher ist, als die Anzahl der tatsächlich begleiteten Patienten und Angehörigen. Gleichzeitig gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass eine psychosoziale Betreuung nicht nur wirksam ist für die Reduktion von Distress und Förderung einer adaptiven Krankheitsbewältigung, sondern sich dadurch langfristig Gesundheits- und Sozialkosten einsparen lassen. NSK-Projekte wie das Projekt Behandlungspfad oder der integrierten Versorgung sind daher

eine nicht zu verpassende Chance, die jeweiligen Schnittstellen klarer zu definieren. Eine dafür wichtige Grundlage und Meilenstein hat die Psychoonkologie in der Schweiz mit den Leitlinien zur psychoonkologischen Betreuung von erwachsenen Krebskranken und ihren Angehörigen geschaffen resp. erreicht.

Zu Beginn des Jahres 2018 ist die Psychoonkologie auch in der Schweiz den Kinderschuhen entwachsen. In den Beiträgen dieser Ausgabe wird aus Patientensicht und aus der Perspektive eines Psychoonkologen aufgezeigt, wie und mit welchen Mitteln die Psychoonkologie die medizinische Behandlung ergänzt. Zudem werden bereits nicht mehr wegzudenkende Elemente, wie die Kommunikationskurse im Rahmen der onkologischen Spezialisierung, und aktuelle und zukünftige Handlungsfelder beschrieben.

*PD Dr. phil. Judith Alder
Präsidentin SGPO*



Patientenorganisation für GIST-Betroffene Organisation des patients affectés par un GIST

Das Lebenshaus

**GIST-GRUPPE SCHWEIZ
GROUPE GIST SUISSE**

GIST-Gruppe Schweiz/GIST-Gruppe Schweiz:

Helga Meier Schnorf, Sterenweg 7, CH-6300 Zug
Tel./Tél. 041 710 80 58, gist@gist.ch, www.gist.ch

Gastrointestinale- Stromatumoren GIST

Ausschreibung GIST-Preis Schweiz 2018

Die GIST-Gruppe Schweiz ist ein Verein zur Unterstützung von Betroffenen mit Gastrointestalem Stromatumor (GIST) und fördert alle Bemühungen, die zu einer optimalen Therapie von Gastrointestinalen-Stromatumoren führen.

Zur Erreichung dieses Ziels setzt die GIST-Gruppe Schweiz einen jährlichen Preis für besondere Verdienste aus.

Das Preisgeld beträgt CHF 10'000.–

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

Arbeiten und Anträge können in Deutsch oder Englisch schriftlich bis zum 30.6.2018 an die Koordinationsstelle der GIST-Gruppe Schweiz eingereicht werden. Ein Komitee von Fachleuten entscheidet frei über die Vergabe des Preises. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

GIST – tumeurs stromales gastro-intestinales

Mise au concours du prix GIST Suisse 2018

L'association pour le soutien des personnes atteintes des GIST, Groupe GIST Suisse, soutient tous les efforts faits pour parvenir à un traitement optimal des tumeurs stromales gastro-intestinales. Elle attribue à titre d'encouragement un prix annuel pour récompenser des mérites particuliers.

Ce prix est décerné à des personnes ou à des organisations en Allemagne, Autriche ou en Suisse qui s'engagent en vue de cet objectif. Il peut s'agir de conférences, d'articles, de débats en public, de projets importants sur le plan scientifique ou sociétal, etc.

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

Ce prix provient de du Groupe GIST Suisse.

Les travaux et les demandes d'inscription peuvent être adressés en allemand ou en anglais par écrit d'ici le 30.06.2018 à la coordination du Groupe GIST Suisse. Un comité d'experts décidera librement sur la remise du prix. Tout recours juridique sera exclu.

REDAKTION

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Sabina Briner
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: sabina.briner@sakk.ch

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
Verantwortlich: Sara Probst, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern
Tel. 031 508 41 80, Fax 031 508 41 42, Email: sara.probst@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, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, Email: contact@nicer.org

SPOG

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse
Präsident: Prof. Dr. Roland Ammann, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Freiburgstrasse 4, 3010 Bern
Tel. 031 632 21 11, Fax 031 632 95 07, Email: roland.ammann@insel.ch

KLS

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

KFS

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

ISREC

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

SASRO

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
Responsible: PD Dr. Kathrin Zaugg, Inselspital, 3010 Bern
Tel. 031 632 68 54, Email: Kathrin.Zaugg@insel.ch

OPS

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse
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 / Société Suisse d'Oncologie Médicale
Verantwortlich: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich
Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, Email: sgmo@promedicus.ch

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie
Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murtenstrasse 31, 3010 Bern
Tel. 031 632 32 47, Email: rupert.langer@pathology.unibe.ch

healthbook.ch

Dr. Ellen Heitlinger, the independent online medical journal and source of medical information.
For physicians, researchers and healthcare professionals.
healthbook.ch, Bahnhofstrasse 17, CH-6403 Küsnacht am Rigi
Tel. 041 768 53 53, Fax 041 768 53 40, Email: ellen.heitlinger@healthbook.ch, www.healthbook.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

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

Gilead Sciences Switzerland Sàrl
Incyte Inc.
Janssen-Cilag AG
Jazz Pharmaceuticals
Lipomed AG
Merck (Schweiz) AG
MSD Merck-Sharp&Dhome-Chibert AG
Mundipharma Medical Company
Novartis Pharma (Schweiz) AG
Pfizer AG

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

Falsches Streben nach Autonomie

«Altersfreitod» nennt sich das Phänomen: Auch gesunde, aber lebensmüde betagte Menschen sollen in den Freitod begleitet werden, ohne aufwendige Untersuchungen durch den Arzt. Bei dieser Ausweitung der Sterbehilfe handelt es sich um einen wohlüberlegten Bilanzsuizid von Hochbetagten, die dem Tode nicht nahe sind. Schon heute begleitet Exit Polymorbide in den Freitod, die verschiedene Gebrechen haben, aber keine einzelne, zum Tod führende Krankheit. Bereits jede vierte Begleitung bei Exit fällt in die Kategorie Altersfreitod.

Prononcierte Anhänger des Selbstbestimmungsrechts möchten den Alterssuizid nun noch stärker liberalisieren. Sie fordern, dass gesunde Alte das tödliche Barbiturat auch ohne Gesundheitsprüfung, ohne Krankheitsdiagnose bekommen sollen. Hier wird die Sterbehilfedebatte zur Zwängerei und schadet ihrem Grundanliegen. Dem Antragsteller schwebt gar als Fernziel vor, dass das Medikament selbst ohne ärztliches Rezept bezogen werden kann. Das Barbiturat soll jeder erhalten, der es will. Er kann es dann im Nachttischchen lagern und zu gegebener Zeit einnehmen.

Zweifellos werden die Menschen immer selbstbestimmt, auch sind sie zusehends informierter und reflektierter über ihren Gesundheitszustand. Trotzdem geht der neue Antrag zu weit – und ist rechtlich nicht haltbar. Sowohl Gesetz als auch Statuten schreiben Exit vor, Menschen nur aufgrund einer Diagnose und nur mit ärztlichem Rezept in den Freitod zu begleiten. Gesunde dürfen das Barbiturat nicht erhalten. Und das ist gut so.

Eine gewisse Regulierung ist nötig. Die Abgabe des Medikaments muss an Kriterien gebunden bleiben. Sonst droht Missbrauch. Was, wenn ältere Menschen sich angesichts der kostenintensiven Pflege zusehends unter Druck fühlen, den Angehörigen und der Gesellschaft zuliebe aus dem Leben zu scheiden? Das Selbstbestimmungsrecht in Ehren – aber Leben und Suizid sind nicht gleichwertige Optionen. Der Suizid muss die Ausnahme bleiben. Den selbstbestimmten Menschen ist so viel Lebensfülle zu wünschen, dass sie nicht den Freitod wählen müssen.

Tages-Anzeiger, 12.06.2017

Schweizer Senioren wollen ihren Tod selber bestimmen

Die Zahl der begleiteten Suizide steigt stetig an: Zahlen zur Sterbehilfe in der Schweiz.

965 kranke Frauen und Männer nahmen im Jahr 2015 das tödliche Medikament Natrium-Pento-

barbital ein und schritten damit freiwillig aus dem Leben. Das sind deutlich mehr als im Vorjahr (742 Personen). Im Jahr 2000 waren es noch 86. Seit Jahren greifen jedoch stets mehr Frauen als Männer auf die Hilfe einer Sterbehilfeorganisation zurück; wie sich auch 2015 zeigte, ist dafür die Zahl der unbegleiteten Suizide bei den Männern (793) immer deutlich höher als bei den Frauen (280). Dies geht aus der neusten Erhebung des Bundesamts für Statistik hervor. Erfasst wurden nur Personen, die in der Schweiz wohnen, oder Schweizerinnen und Schweizer, die sich im Ausland niedergelassen haben. Der Sterbetourismus spielt damit nicht in die Statistik hinein.

«Es sind die Alterssuizide, welche diese Zahl der begleiteten Suizide in die Höhe treiben», sagt Felix Gutzwiller, emeritierter Professor für Präventivmedizin. Wie Exit-Geschäftsführer Bernhard Sutter sagt, ist es die absolute Ausnahme, wenn eine Person unter 35 Jahren an seine Organisation gelangt; das durchschnittliche Sterbealter liegt bei Exit bei 77,5 Jahren. Die Statistik unterscheidet bei den begleiteten Suiziden nur zwischen unter und über 65-Jährigen: Danach waren von den 965 Personen 822 über 65 Jahre alt.

Für Felix Gutzwiller liegt der Grund für den Anstieg auf der Hand: die alternde Bevölkerung. Es leben mehr ältere Menschen in der Schweiz, und diese wollen vermehrt selber bestimmen, wann sie aus dem Leben scheiden. Gutzwiller stellt auch fest, dass Sterbehilfeorganisationen bei der Ärzteschaft heute besser akzeptiert sind; früher traute sie ihnen weniger. Der Glaube hingegen spielt in den säkularisierten Ländern nach Einschätzung Gutzwillers nicht mehr dieselbe Rolle wie früher: In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts sei noch ein Unterschied zwischen katholischen und protestantischen Ländern zu erkennen gewesen. «Aber dieser ebnet sich zunehmend ein.»

Künftig werden aber noch mehr Personen als heute mithilfe einer Sterbehilfeorganisation ihr Leben beenden: Die Zahl der Betagten und insbesondere der Hochbetagten wird weiter steigen und damit auch die Zahl jener, die an einer schweren Krankheit leiden. Zudem ist die heutige ältere Generation sozusagen mit Exit alt geworden und damit auch mit dem Gedanken, dass es einen selbstbestimmten Ausstieg aus dem Leben gibt: Die Organisation ist 1982 gegründet worden. So hat sich die Zahl der Mitglieder von Exit in den vergangenen zehn Jahren verdoppelt und belief sich Ende 2016 auf 105 000 Personen. Das Schweizerische Gesundheitsobservatorium ging 2014 nach einer Befragung davon aus, dass sich diese Zahl mittelfristig nochmals verdoppelt.

Belastende Untersuchungen

Allerdings: Die Zahl der Suizide ist 2016 von 782 auf 720 gesunken. Nach Einschätzung Sutters geben diese Zahlen aber keinen Trend

wieder, sondern liegen im Schwankungsbereich. Deutlich weniger Leute begleiten die übrigen Schweizer Sterbehilfeorganisationen in den Tod: Bei Dignitas sind es seit 2012 konstant rund 200, bei den übrigen deutlich weniger. Das sind etwa Life Circle in Basel, ExInternational in Bern und Liberty Life im Tessin. Anders als Exit begleitet Dignitas auch Personen aus dem Ausland, die keinen Schweizer Pass besitzen.

Exit unterstützt nur Personen, die ein nachgewiesenes medizinisches Leiden haben – wie stark das Leiden ist, spielt keine Rolle. Die Organisation arbeitet aber darauf hin, dass insbesondere Ältere nicht mehr dieselben belastenden und schmerzhaften Untersuchungen über sich ergehen lassen müssen. Selbst Todkranke müssen diese nochmals durchlaufen, wenn sie das tödliche Medikament wollen. Sutter erwähnt das Beispiel eines Romands, der an Krebs im Bauchraum litt und nochmals eine Darmspiegelung machen sollte. Ein Arzt stellte ihm schliesslich ohne diese Untersuchung das Rezept aus – und wurde vom Gericht freigesprochen. Es gehe aber nicht darum, dass gesunde Alte einfacher an das Medikament kommen, sagt Sutter.

So hat der Verein Exit an seiner letzten Generalversammlung im Juni 2017 eine Arbeitskommission eingesetzt; diese soll prüfen lassen, ob für eine solche Praxisänderung auch das Gesetz angepasst werden müsste. Möglicherweise, so sagt Sutter mit Blick auf den Fall des Romands, biete das heutige Gesetz schon genug Spielraum. Er stellt aber fest, dass das Verständnis für die Sterbehilfe grundsätzlich gestiegen ist; vor 20 Jahren sei es deutlich schwieriger als heute gewesen, einen Arzt zu finden, der ein Rezept für das tödliche Medikament ausstellt.

Tages-Anzeiger, 14.11.2017

Neue Standards für Sterbehilfe

Die Ethikrichtlinien für die ärztliche Suizidhilfe sollen gelockert werden.

Ärzte tun alles, um uns am Leben zu halten. Doch wenn der Entscheid gefallen ist, jemanden sterben zu lassen, verlassen sie das Krankenzimmer und sagen den Pflegern, «ruf mich, wenn es soweit ist». Etwa so umschreibt Daniel Scheidegger die Haltung vieler seiner Berufskollegen gegenüber dem Tod. Der Präsident der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) präsentierte gestern den Entwurf der revidierten Ethikrichtlinien zum Lebensende. Das Ziel sei, Ärzte bei heiklen Fragen zu Sterben und Tod zu unterstützen – etwa beim Thema Sterbehilfe. Die revidierten Standards gehen nun in die Vernehmlassung und werden voraussichtlich im Juni 2018 in definitiver Fassung präsentiert.

Künftig werden die Ärzte weniger alleingelassen bei ihrer Entscheidung, ob sie suizidwillige Patienten unterstützen wollen: Die SAMW listet differenziert auf, in welchen Fällen sie ärztliche Suizidhilfe für vertretbar hält. Dazu gehört unter anderem, dass der Patient urteilsfähig ist, seinen Wunsch gut durchdacht und ohne äusseren Druck gefällt hat. Im Gegensatz zu früher werden auch Sterbewillige einbezogen, die nicht todkrank sind: das könnten etwa Menschen mit einer chronischen Lungenerkrankung sein, einem neurologischen Leiden – oder einer schweren Depression. Auch der sogenannte Altersfreitod für Senioren, die an mehreren Gebrechen leiden, ist nicht ausgeschlossen. Entscheidendes Kriterium ist gemäss SAMW ein «unerträgliches Leiden» des Patienten. Weiterhin ist aber kein Arzt verpflichtet, Sterbehilfe zu leisten.

Mit den Anpassungen lockert die SAMW die Richtlinien bezüglich Sterbehilfe zum zweiten Mal nach 2004 – und befreit die Ärzte aus einem berufsethischen Dilemma. Denn bisher galt, dass Beihilfe zum Suizid nicht Teil der ärztlichen Tätigkeit ist. Wie also sollte ein Hausarzt reagieren, der von seinem todkranken Patienten um ein Rezept für das Sterbemittel Natrium-Pentobarbital gebeten wurde? Er durfte dem Wunsch nachkommen, musste aber, symbolisch gesprochen, seinen Arztkittel ausziehen.

«Hätte mein Leben vereinfacht»

Es sei wichtig, den Ärzten eine Entscheidungsgrundlage zu bieten, sagte SAMW-Präsident Scheidegger. «Es hätte mir das Leben vereinfacht, wenn ich zu meiner Zeit als praktizierender Arzt diese Anleitung gehabt hätte.» Denn es spielten sehr persönliche Beweggründe mit bei der Entscheidung: das Elternhaus, eigene Erlebnisse mit dem Tod, religiöse Überzeugungen.

Dass die Ärzteschaft in der Frage gespalten ist, zeigte auch eine Umfrage der SAMW vor drei Jahren: Rund drei Viertel der Mediziner hielten Sterbehilfe durch einen Arzt für vertretbar – aber nur eine Minderheit zeigte sich bereit, diese selbst zu leisten. Wie Fachleute sagen, steht die jüngere Ärztegeneration dem Thema meist offen gegenüber. Und es sind nicht selten die Angehörigen, die am stärksten hadern mit dem Entscheid des Sterbewilligen.

Letzteren will die SAMW mit den revidierten Standards Rechnung tragen: Die Angehörigen sollen bei der Diskussion über einen assistierten Suizid stärker einbezogen werden. Weiter fordert die Akademie von den Ärzten mehr Offenheit für Gespräche über Tod und Sterbewünsche. In den überarbeiteten Standards wird auch das sogenannte Sterbefasten, also freiwilliger Verzicht auf Essen und Trinken, thematisiert. Und die SAMW gibt neu Empfehlungen für die Sedierung ab: Bei dieser Behandlung bekommt der Patient starke Medikamente, die sein zentrales Nervensystem dämpfen und so etwa seine Schmerzen lindern.

Sowohl der Ärztesverband FMH wie auch die Sterbehilfeorganisation Exit wollen die überarbeiteten Ethikrichtlinien erst im Rahmen der Vernehmlassung kommentieren. Die neuen Standards dürften voraussichtlich in die FMH-Standesordnung aufgenommen und somit für Ärztemitglieder verbindlich werden.

Tages-Anzeiger, 18.11.2017

Kommentar der Redaktion

Bei dieser Diskussion (siehe auch Kontroverses Thema: Ärztliche Hilfe beim Freitod, SKB 37, 1: 23-26, 2017), und um Missverständnisse zu vermeiden, muss hinzugefügt werden, dass das Gesetz nicht aussagt, dass Sterbehilfe beim Freitod nur beim Vorliegen einer schwerwiegenden Krankheit nicht strafbar ist. Der Arzt macht sich nur strafbar, wenn er aus egoistischen Gründen handelt. Dieser Sachverhalt wurde in einem viel beachteten Bundesgerichtsurteil im Jahr 2006 diskutiert. Dort wurde ausschliesslich festgehalten, dass das nötige Medikament nicht frei gekauft werden darf, sondern nur aufgrund eines ärztlichen Rezeptes, das im Prinzip mit einer Diagnose einhergehen sollte. Dabei ist aber diese Diagnose nicht bestimmend. Auch von meinen Kontakten mit einem Generalstaatsanwalt im Falle eines älteren Philosophen, der gesundheitlich keine Probleme aufwies, aber aus «Lebensbilanzgründen» eine Beihilfe zum Freitod in Anspruch nehmen wollte, weiss ich, dass dies durchaus mit unserer Gesetzgebung vereinbar ist.

Franco Cavalli

Alle wollen behandeln

Weil Knochenkrebs selten ist, soll die Behandlung auf wenige Standorte konzentriert werden.

Wäre Gabriel ein paar Monate früher erkrankt, hätte das Inselspital Bern ihn eigentlich gar nicht behandeln dürfen. Der Grund: Die Behandlung bösartiger Knochen- und Weichteiltumoren bei Kindern ist Teil der hoch spezialisierten Medizin (HSM), welche die Kantone seit einigen Jahren im Rahmen der Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) zu konzentrieren versuchen. Knochenkrebs verlangt eine komplexe Behandlung und ist äusserst selten. In der Schweiz sind jährlich rund 15 Kinder und Jugendliche betroffen, am Inselspital Bern 3 bis 4 pro Jahr. Hinzu kommen ähnlich viele Fälle von Weichteiltumoren.

Bern hatte bisher einen eingeschränkten Leistungsauftrag, der für Gabriel nicht gegolten hätte. Anfang 2016 sind die HSM-Vorgaben beim pädiatrischen Knochenkrebs jedoch ausgelauten und gelten vorerst nicht mehr. Das nächste Bewerbungsverfahren für die hoch spezialisierte pädiatrische Onkologie startet erst im kommenden Jahr.

Widerstand absehbar

Die Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren ist ein Beispiel, wie harzig die Konzentration der Spitzenmedizin vorankommt. Medizinisch sinnvoll wäre ein einziges Zentrum in der Schweiz. Doch davon ist man weit entfernt. 2014 erhielten vier Zentren den Leistungsauftrag: die Unispitäler Zürich, Lausanne, Bern und Basel. Dagegen intervenierten das Ostschweizer Kinderspital St.Gallen und das Luzerner Kantonsspital juristisch. Sie dürfen deshalb auch ohne HSM-Leistungsauftrag die Behandlungen durchführen. Die beiden Spitäler schreiben auf Anfrage, dass sie die nötigen Qualitätskriterien erfüllen und auch an der neuen Bewerbungsrunde teilnehmen würden. Sie dürften sich auch diesmal einer Konzentration widersetzen.

Ein weiteres Problem bahnt sich mit Basel und Bern an. Die bisherigen Leistungsaufträge legten fest, dass Basel Knochenkrebs behandeln darf, wenn er die Extremitäten betrifft; Bern, wenn er den Rumpf betrifft. Gabriel hätte unter diesen Voraussetzungen nach Basel zur Behandlung müssen. Beide Zentren sind aber der Ansicht, dass sie künftig sowohl für Rumpf wie auch für Extremitäten zuständig sein sollten.

Martin Fey, Onkologe und Präsident des HSM-Fachorgans, ist nicht besorgt wegen der verworrenen Situation: «Immerhin findet die pädiatrische Onkologie ausschliesslich an Unispitälern und in grossen Zentren statt.» Dadurch sei die Qualität gewährleistet. Fey sieht den grossen Handlungsbedarf bei der hoch spezialisierten Viszeralchirurgie. Darin steckt derzeit auch der grösste Zündstoff. «Diese Eingriffe sind häufig und werden oft auch an kleinen Spitälern mit geringen Fallzahlen durchgeführt», sagt er. Eine Studie wies unlängst nach, dass deswegen jedes Jahr schweizweit rund 20 Patienten noch im Spital sterben.

Derzeit läuft zum zweiten Mal ein Zuteilungsverfahren der Leistungsaufträge für die Viszeralchirurgie. Beim ersten Mal konnte der gewünschte Konzentrationseffekt nicht erzielt werden, weil viele Spitäler vor Gericht erfolgreich klagten. Am Montag hat die GDK nun bekannt gegeben, welche Spitäler künftig für einen Leistungsauftrag vorgesehen sind. Bis Ende Januar erfolgt eine Anhörung, danach will man den definitiven Entscheid fällen. Es wird erwartet, dass es wiederum zu zahlreichen Klagen kommen wird.

Tages-Anzeiger, 28.11.2017

Kostendach freut Prämienzahler

Globalbudget im Gesundheitswesen

Die Zahlen sind schwindelerregend: Von 10,8 auf über 26 Milliarden Franken sind die Kosten der Krankengrundversicherung seit ihrer Einführung 1996 gestiegen. Die Reallöhne konnten nicht annähernd Schritt halten. «Jetzt muss endlich etwas passieren!» – darüber sind sich alle politischen Akteure einig. Und geschehen ist: praktisch nichts. Die Versicherungsungsweise für 2018 kündigen in diesen Tagen die nächsten schmerzhaften Prämienhöhungen an. Dass Gesundheitsminister Alain Berset den Druck erhöht, ist deshalb richtig. Er bringt die Idee des Globalbudgets in die Diskussion ein: Die Gesundheitsausgaben dürften künftig nicht mehr viel stärker steigen als das Bruttoinlandprodukt. Falls doch, gäbe es Sanktionen, etwa eine Senkung der Preise für medizinische Leistungen oder Medikamente.

Dass die Lobbys von Ärzten, Spitälern, Krankenkassen und der Pharmabranche deswegen aufschreien, überrascht nicht: Ihnen fließen die Prämienelder zu, sie haben deshalb letztlich – allen Sonntagspredigten zum Trotz – kein Interesse an einer Einschränkung des boomenden Gesundheitsmarktes. Ihre heftige Opposition darf für Bundesrat und Parlament kein Grund sein, auf eine Prüfung einer Ausgabenbremse zu verzichten. Die Warnungen der Verbände gilt es aber ernst zu nehmen: Ein System, das für die Patienten gravierende Rationierungen bringt, ist nicht mehrheitsfähig und stünde einem der wohlhabendsten Länder schlecht an. Dass ein Arzt seine Patienten im November nach Hause schicken muss, weil er sein Jahresbudget bereits aufgebraucht hat, ist ein Schreckensszenario. Erst recht, weil ein Patient ja nichts dafür kann, wenn er erst spät im Jahr erkrankt.

Doch so weit muss es nicht kommen. Im Gesundheitssystem gibt es viel Luft: Laut Experten könnte man auf rund 20 Prozent der Leistungen verzichten, ohne dass die Patienten darunter litten. Im Idealfall zwingt das Globalbudget alle beteiligten Akteure zu Effizienzgewinnen. Damit der Versuch gelingen kann, müssen aber zwei Voraussetzungen erfüllt sein. Erstens braucht es eine bessere Datengrundlage. Das Gesundheitswesen befindet sich quasi im Blindflug. Und solange unbekannt ist, wo die Sparpotenziale liegen und wie gross sie sind, lässt sich schwer ein Kostendach festlegen. Spitäler, Ärzte und Kassen müssen der Versorgungsforschung deshalb die – natürlich anonymisierten – Daten liefern.

Zweitens braucht es eine einheitliche Finanzierung medizinischer Leistungen. Sonst führt die politisch erwünschte Verlagerung in den –

günstigeren – ambulanten Bereich zur Explosion der Kosten in der Grundversicherung. Denn die Krankenkassen zahlen die ambulanten Behandlungen voll, während bei stationären Eingriffen die Kantone mehr als die Hälfte der Kosten übernehmen. Und ein solcher zusätzlicher Anstieg der Prämien stünde im eklatanten Widerspruch zu den Zielen der Kostenbremse.

Anschauungsunterricht für Chancen und Probleme des Globalbudgets bieten die Kantone Genf, Waadt und Tessin, die im Spitalbereich bereits solche Systeme kennen. Kommt die Politik zum Schluss, dass bei einer Einführung auf nationaler Ebene die Nachteile überwiegen, braucht es den Übungsabbruch. Doch einen Versuch ist es wert.

Neue Zürcher Zeitung, 26.10.2017

Zurückkrebsen?

Dank der Immuntherapie wird Krebs immer besser behandelbar. Es gibt jedoch einen Nachteil: Die hohen Therapiekosten ruinieren das Gesundheitssystem.

...

Roger von Moos, Chefarzt Onkologie, Hämatologie am Kantonsspital Graubünden und Präsident der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung, verabreicht in Chur seit fünf Jahren diese Infusionsbeutel mit der Immuntherapie. Noch ist ihr Anwendungsgebiet begrenzt: sie wird vor allem bei schwarzem Hautkrebs, Lungen-, Blasen- und Nierenzellkrebs eingesetzt. In Arbeit sind aber Studien zur Behandlung anderer Krebsarten: Darmkrebs, Brustkrebs, Prostatakrebs, Magen- und Speiseröhrenkrebs sowie Tumoren im Rachenbereich...

Eine Immuntherapie garantiert keine Genesung, nur in einem Drittel aller Fälle schlägt sie an. Wie lange dann das weitere Leben dauert, ist ungewiss. Doch allein die Möglichkeit, dem Tod zu entkommen, lässt sich die Pharmaindustrie gut bezahlen. Immuntherapien kosten pro Patient und Jahr zwischen 75000 und 150000 Franken. In den USA sorgte dieses Jahr das Leukämiemittel CLT019 von Novartis für Aufsehen. Rund 500000 Dollar kostet die einmalige Infusion der Gentherapie. CLT019 wird vermutlich 2018 auch in der Schweiz verabreicht werden dürfen.

Roger von Moos verschreibt monatlich Medikamente für eine Summe, mit der sich die ganze Station aufmöbeln liesse. Echte Gemälde von Segantini könnten hier hängen, im Dutzend. Passend zu den Bündner Bergen vor den Fenstern. Von Moos erlebt täglich das Dilemma, das

sich in den kommenden Jahren voll entfalten wird: Leben verlängern contra ein Gesundheitssystem, das aufgrund der hohen Medikamentenpreise kollabieren wird. «Aber», fragt von Moos, «wie kann ich zu einem Patienten sagen, ich gebe dir die 30prozentige Chance zu überleben nicht, weil das Medikament zu teuer ist für die Gesellschaft?»...

Kann man bei den Therapierten von Geheilten sprechen?

70 Prozent der Patienten profitieren wenig von der Behandlung, sie haben ein etwas verlängertes Überleben. Aber diejenigen, bei denen die Immuntherapie richtig anschlägt, überleben sehr lange – ein Optimist würde es geheilt nennen...

Wir sprechen von enormen Beträgen. In den USA wurde diesen Herbst die Infusion CLT019 zugelassen. Sie kostet eine halbe Million Dollar. Wenn ein Medikament dem Patienten hilft und er es auch haben will, ist es unethisch, es ihm vorzuenthalten. Selbst wenn es hier noch nicht zugelassen ist. Für mich gibt es keinen Grund, eine Therapie aufgrund des Preises abzulehnen. Ja, die Medikamente sind teuer, aber wenn sich damit Leben retten lassen, lohnt sich das allemal. Für vieles andere gibt der Bund immer noch deutlich mehr aus als für den Kampf gegen Krebs.

Die Preise der Medikamente steigen seit Jahren überdurchschnittlich. Wird mit Krebsmedikamenten zu viel Geld verdient?

Die Margen sind enorm. Und das, obwohl alle Forschungskosten bereits abgezogen wurden. Im Gegensatz zur Migros etwa, wo der Kunde entscheiden kann, ob er die Produkte kaufen will, kann er das bei den Medikamenten nicht. Ja, die Rendite für die Industrie und die Aktionäre ist zu hoch.

Die Pharmaindustrie verweist auf den Nutzen, der den Preis rechtfertigt. Aber ist der Nutzen wirklich da? Schliesslich wirken die Präparate nicht immer. Und sind die Nebenwirkungen nicht sehr gross?

Um die Gefahren der Nebenwirkungen herabzusetzen, wird auf Hochtouren geforscht. Aber ja: Aus meiner Sicht stimmen Preis und Nutzen nicht immer überein. Aber ich kann ja nicht zu einer Pharmafirma gehen und sagen: Ich zahle jetzt nur noch halb so viel für den neusten PD-1-Hemmer-Antikörper. Dann wird dort dreimal kurz gelacht. Mit der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung gleisen wir gerade eine Studie auf, in der wir prüfen, ob man bei einer Immuntherapie nicht mit viel geringerer Menge gleich viel erreichen könnte – bei weniger Nebenwirkungen. Das ist unsere dritte Studie dieser Art. Das führt zu deutlich weniger finanzieller Toxizität. Man könnte über die Jahre viele Millionen einsparen. Schwierig ist es, für solche Studien Geldgeber zu bekommen.

In drei von vier Fällen nützt das Medikament nichts. Wäre das Finanzierungsmodell «Pay for Performance» die Zukunft, man zahlt bei Erfolg? In die richtige Richtung geht es. Aber es gibt verschiedene Vorstellungen davon, was Performance ist. Unser Problem ist, dass wir immer alles ökonomisieren wollen. Doch je mehr wir das machen, desto teurer wird es. Geld ist die Messlatte für alles. Ich fliege übermorgen nach China an einen Kongress. Viele Pharmafirmen werden auch dort sein. Zuerst dachte ich: Warum engagieren die sich für China, einen Markt, der nur einige wenige Reiche hat. Die aber sind es offenbar wert, dort zu investieren. Die Mehrheit der Chinesen wird sich nie ein neues Krebsmittel leisten können.

Wer privat bezahlt, kann alles bekommen?

Für den ist jede Therapie weltweit erhältlich. Machen wir uns nichts vor: das Zweiklassensystem existiert, und darauf läuft es auch in Zukunft vermehrt hinaus.

Ist dank der Immuntherapie auch Ihr Beruf erfreulicher geworden?

Natürlich ist es schöner, das Leben eines Menschen zu normalisieren, anstatt ihn in den Tod zu begleiten. Andererseits wird es trotz allen Therapien immer Patienten geben, denen wir nie werden helfen können.

NZZ Folio, Dezember 2017

Watson, le savant calcul d'IBM

Transport, santé, relation client... L'intelligence artificielle promet de changer le monde. Pionnier du secteur, Big Blue a déjà englouti plus de 15 milliards de dollars dans son programme phare, Watson, qui peine encore à relever le défi de l'industrialisation.

Kendall Square, c'est un peu la Silicon Valley de la Côte est américaine. Ce quartier de Cambridge – un confetti de 2 kilomètres carrés – est le royaume du Massachusetts Institute of Technology (MIT), l'une des Mecque de la recherche aux Etats-Unis.

Le campus n'a pas de frontière, et les géants du high-tech comme de la pharmacie y sont comme à la maison. De part et d'autre de Main Street se font face les laboratoires de l'université et les sièges de Google et de Microsoft Research. Facebook est au coin de la rue, et le dernier arrivé, Watson Health, vient de s'installer dans un bâtiment tout juste sorti de terre.

Cette filiale d'IBM est l'étendard de ses ambitions dans le domaine de l'intelligence artificielle (IA). Avec comme promesse «un nouveau partenariat entre l'humanité et la technologie»,

elle compte séduire médecins, laboratoires pharmaceutiques et hôpitaux grâce à une nouvelle ère de logiciels d'aide à la décision. Tout en verre et verdure, le siège de Watson Health a été conçu pour éblouir, mettre en scène le futur et parfaire l'image de pionnier du groupe...

«Prophétie autoréalisatrice»

Dans la santé, IBM espère convaincre de grands groupes pharmaceutiques d'adopter ses solutions pour accélérer leurs recherches de nouveaux médicaments, prédire la toxicité d'une molécule ou préparer leur lancement grâce à des études de marché mieux informées. Mais sur le terrain, les commerciaux se heurtent au scepticisme. «Nous essayons de projeter nos clients dans le futur, mais il faut reconnaître que nous sommes encore au début, admet l'un des salariés de Watson Health, qui préfère rester anonyme. Face au résumé de quinze lignes que le système élabore à partir de milliers de documents, ils s'interrogent. Puis-je faire confiance à l'algorithme?»

Pour les convaincre, Watson Health multiplie les pilotes, avec des têtes d'affiche comme Sanofi et Pfizer, et tente de compiler des chiffres pour démontrer que le retour sur investissement est bien au bout du chemin. Celui-ci peut être très long – plusieurs mois – car chaque fois, il faut des petites mains pour «entraîner» Watson, lui indiquer les sources d'information intéressantes et comment les interpréter. Certains se découragent et préfèrent investir dans des solutions «clés en main», rentables très vite. «Nous leur rappelons alors que s'ils ne prennent pas le train en marche, ils seront dépassés par leurs concurrents», indique le même salarié de Watson Health.

Ce discours, les grands hôpitaux approchés par IBM l'ont aussi entendu. «Leur modèle repose en partie sur une prophétie autoréalisatrice», estime Etienne Grass, à la direction de la transformation de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP).

Le Monde, 3 octobre 2017

Les prémices de l'aide au diagnostic médical

La santé est l'un des créneaux les plus prometteurs de l'intelligence artificielle. Pour établir sa notoriété, face à une myriade de start-up et de puissants concurrents comme Microsoft ou Google, IBM a développé un outil ambitieux pour aider les médecins à mieux diagnostiquer les cancers.

«Entraîné» par les médecins du prestigieux Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York, l'ordinateur Watson se heurte toutefois à la

diversité des pratiques médicales. D'un pays à un autre, les protocoles thérapeutiques et les médicaments disponibles diffèrent, ce qui limite la pertinence de ses recommandations. Les médecins s'interrogent aussi sur la qualité de la littérature médicale décryptée par Watson pour établir son diagnostic. «Nous sommes attentifs au risque de boîte noire», juge Etienne Grass à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. «Watson Oncology fonde ses recommandations sur l'analyse de 300 publications sur dix ans mais nous avons besoin d'en savoir davantage. Toutes les publications n'ont pas la même valeur scientifique.»

Des projets dans les pays émergents

Autre reproche fait à Watson: il n'a jamais fait l'objet d'un essai clinique. «Personne ne sait si ses recommandations se traduisent par une amélioration de la survie des patients», souligne le docteur Max Gordon, le «M. Intelligence artificielle» du Karolinska, en Suède, l'un des hôpitaux les plus modernes d'Europe. Par ailleurs, le dossier médical à partir duquel le système s'appuie pour proposer un traitement est parfois difficile à lire. «Il y a beaucoup de "bruit" dans un dossier médical car il retranscrit à la fois l'expérience du patient et les échanges avec le médecin. Cela n'a pas été conçu pour une machine», avertit le médecin. Face à ces difficultés, le centre américain de lutte contre le cancer MD Anderson, allié de la première heure de Watson Oncology, a coupé les ponts en février, après avoir investi 62 millions de dollars sans résultats.

IBM assure que des essais cliniques démarrent bientôt et met l'accent sur une étude maison menée sur 1000 patients. «Dans 99% des cas, les recommandations de Watson concordent avec celles formulées par les médecins. Et dans 30% des cas, le système amène des informations supplémentaires», insiste Pascal Sempé, responsable Europe de Watson Health.

Le groupe compte aussi sur le déploiement de son système dans les pays émergents. «Nous avons des projets en Thaïlande, en Inde, en Chine et en Corée», explique Pascal Sempé. Ces hôpitaux ont besoin de gagner en efficacité.»

Le Monde, 3 octobre 2017

«Monsanto Papers» 1/2 (voir aussi Revue de Presse BSC 37, 3: 221-222, 2017)

«Le Monde» montre comment la puissante firme américaine a fait paraître des articles coécrits par ses employés et signés par des scientifiques pour contrer les informations dénonçant la toxicité du glyphosate.

Mémos stratégiques, courriels, contrats confidentiels... Les «Monsanto papers» continuent

de livrer petits et grands secrets. Après un premier volet publié en juin dernier, *Le Monde* s'est à nouveau plongé dans ces dizaines de milliers de pages de documents internes que le géant de l'agrochimie a été contraint de rendre publics à la suite de procédures judiciaires engagées aux Etats-Unis. Monsanto est poursuivi dans ce pays par un nombre croissant de plaignants – aujourd'hui 3 500 –, victimes ou proches de victimes décédées d'un lymphome non hodgkinien, un cancer du sang rare, et qu'ils attribuent à une exposition au glyphosate. Ce désherbant, mis sur le marché en 1974, notamment sous le nom de Roundup, s'est imposé comme un best-seller mondial en étant l'auxiliaire essentiel des semences génétiquement modifiées pour le tolérer. Monsanto lui doit sa fortune. Mais à quel prix?

La dernière livraison de «Monsanto papers», déclassifiés au cours de l'été 2017, lève le voile sur une activité jusqu'alors méconnue de la multinationale: le *ghostwriting* – littéralement «écriture fantôme». Considérée comme une forme grave de fraude scientifique, cette pratique consiste, pour une entreprise, à agir en «auteur fantôme»: alors que ses propres employés rédigent textes et études, ce sont des scientifiques sans lien de subordination avec elle qui les endossent en les signant, apportant ainsi le prestige de leur réputation à la publication. Ces derniers sont bien entendu rémunérés pour ce précieux service de «blanchiment» des messages de l'industrie. Dans le plus grand secret, Monsanto a eu recours à ces stratégies.

Conflits d'intérêts tenus secrets

Prenons le cas du biologiste américain Henry Miller. Devenu polémiste à temps plein, il est associé à la Hoover Institution, le célèbre think tank sis à la prestigieuse université Stanford, et signe plusieurs fois par mois des tribunes au ton acerbe dans la presse américaine. Le *Wall Street Journal* ou le *New York Times* ouvrent régulièrement leurs colonnes à ses harangues contre l'agriculture biologique et ses apologues des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou des pesticides. La version en ligne du magazine économique Forbes accueille également ses textes. Mais en août, du jour au lendemain, sans préavis, l'intégralité des dizaines de tribunes signées du nom d'Henry Miller a disparu de son site Internet...

Les documents déclassifiés le montrent sans ambiguïté: certains écrits de Henry Miller étaient en réalité concoctés par une équipe qui s'y consacrait au sein de... Monsanto. La collaboration entre le scientifique et la compagnie a, semble-t-il, débuté en février 2015. A l'époque, cette dernière prépare la gestion d'une crise qui s'annonce: le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) s'appête à livrer son évaluation du glyphosate. Monsanto sait que le verdict de l'agence des Nations unies, attendu pour le mois

suivant, sera calamiteux pour elle. Le 20 mars 2015, le glyphosate sera officiellement déclaré génotoxique, cancérigène pour l'animal et «cancérigène probable» pour l'homme. Monsanto décide donc d'allumer des contre-feux. Un cadre de la compagnie sollicite Henry Miller, qui a déjà produit sur le sujet: «*Souhaitez-vous en écrire davantage au sujet du CIRC, son processus et sa décision controversée?* lui demande-t-il par courriel. *J'ai les informations de base et je peux les fournir si besoin.*» M. Miller accepte, mais à condition de «partir d'un brouillon de haute qualité». De fait, le texte qui lui est transmis semble être «de haute qualité»: il sera publié le 20 mars, presque sans modification, sur le site de Forbes. Ni M. Miller ni la Hoover Institution n'ont répondu aux sollicitations du *Monde*. De son côté, la firme américaine assume: «*Des scientifiques de Monsanto ont simplement fourni la version de travail initiale, que Henry Miller a éditée et postée. Les points de vue et les opinions exprimées dans cette tribune sont les siens.*»

Cet exemple de tromperie sur la marchandise n'est qu'un élément parmi d'autres...

C'est surtout sur le front de la science que Monsanto veut allumer des contre-feux au verdict annoncé du CIRC. Une façon de procéder, écrit William Heydens, le responsable de la sécurité des produits réglementés, à ses collègues de Monsanto en février 2015, «*serait d'y aller à plein régime en impliquant des experts de tous les domaines majeurs*» - une option à 250 000 dollars (220 000 euros), précise-t-il. Et une autre façon, «*moins chère/plus envisageable*», serait de «*n'impliquer les experts que sur les domaines où il y a débat (...), et d'être les auteurs fantômes pour les parties sur l'exposition et la génotoxicité*» - la capacité d'une substance à altérer l'ADN...

Quand, en février 2015, ce même William Heydens évoquait la façon de procéder la «*moins chère*», avançait l'«*option d'ajouter les noms de [Helmut] Greim, [Larry] Kier et [David] Kirkland à la publication, mais on maintiendrait le coût au plus bas en écrivant nous-mêmes, et ils n'auraient plus qu'à éditer et écrire leur nom, pour ainsi dire*». Professeur émérite de l'université technique de Munich (Allemagne), Helmut Greim, 82 ans, nie avoir servi de prête-nom à Monsanto. S'il a été rémunéré, assure-t-il au *Monde*, c'est pour un travail effectif et un montant raisonnable. «*Je n'aurais pas pu m'acheter une Mercedes avec cet argent*», dit-il avec espièglerie. Pour sa participation au panel Intertek, il affirme avoir été rémunéré «*un peu plus*» que les 3000 euros qu'il a touchés de Monsanto pour un autre article de synthèse, publié tout début 2015 dans la revue *Critical Reviews in Toxicology*. Dans un mémo interne, un toxicologue de la firme consigne pourtant avoir été «*l'auteur fantôme de la synthèse de 2015 Greim*»...

1770 Euros par jour

Comme M. Greim, M. Kirkland est bien connu de la firme. En 2012, Monsanto l'avait déjà sollicité pour aider à la rédaction d'une importante revue de la littérature scientifique sur les propriétés génotoxiques du glyphosate. «*Mon tarif journalier est fixé sur une base de huit heures, soit 1400 livres [1770 euros] par jour. J'estime un maximum de 10 jours (soit 14 000 livres [17 700 euros])*», écrit-il en juillet 2012, dans un courriel. C'est un peu cher pour son interlocuteur, David Saltmiras. Ce toxicologue de Monsanto voit là «*doubler*» le montant de la facture; il estime cependant que la réputation de David Kirkland, reconnu et «*hautement crédible*», «*vaut le coût supplémentaire*». L'article sera publié en 2013 dans la revue *Critical Reviews in Toxicology*...

Comme MM. Greim et Kirkland, Gray Williams a déjà collaboré avec Monsanto. Dans ce fameux courriel de février 2015, où le responsable de la sécurité des produits lâchait que les scientifiques «*n'auraient plus qu'à éditer et écrire leur nom, pour ainsi dire*», il évoque un précédent. «*Rappelez-vous que c'est comme ça qu'on avait géré le papier de [Gary] Williams, [Robert] Kroes et [Ian] Munro en 2000*». Interrogé par *Le Monde*, M. Williams assure pourtant avoir rédigé la partie de l'article qui lui incombait, mais dit ne pas pouvoir parler pour ses deux co-auteurs - MM. Kroes et Munro étant décédés. Monsanto nie également tout *ghostwriting* et évoque quelques mots extraits d'un unique courriel «*sorti de son contexte*». La firme a cependant tiré un bénéfice considérable de l'article en question. Cette longue synthèse des études disponibles a été citée plus de 300 fois dans la littérature scientifique. Il est, en somme, devenu une référence. Il concluait... à l'absence de danger du glyphosate.

Le Monde, 5 octobre 2017

Pollution de l'air: plus de 500 000 morts en Europe

Malgré de nombreux dépassements, l'Agence européenne de l'environnement relève une lente amélioration.

Les chiffres donnent la mesure de l'urgence sanitaire. En 2014, la pollution de l'air a causé le décès prématuré (avant 65 ans) de 520 400 personnes dans les quarante et un pays du continent européen, dont 487 600 au sein de l'Union européenne (UE). Tel est le bilan macabre du rapport 2017 sur la qualité de l'air, publié mercredi 11 octobre par l'Agence européenne de l'environnement (AEE).

Au palmarès des polluants les plus toxiques, ce sont les particules fines (PM_{2,5}: de diamètre

inférieur à 2,5 micromètres) qui font le plus de victimes: 428 000 en Europe dont 399 000 dans l'UE. Le dioxyde d'azote (NO₂) et l'ozone (O₃) sont responsables respectivement de 78 000 décès (dont 75 000 dans l'UE) et de 14 000 décès (dont 13 600 au sein de l'UE).

Le bilan est toutefois un peu moins mauvais que celui du rapport 2016, qui totalisait 550 000 morts prématurées en 2013, dont 520 000 dans l'UE. Si le nombre de décès attribués aux PM_{2,5} a sensiblement baissé, celui imputable au dioxyde d'azote – rendu tristement célèbre par le scandale du «dieselgate» – a augmenté.

«Les particules fines continuent de provoquer le décès de plus de 400 000 Européens chaque année», résume l'AEE. Le directeur de l'agence, Hans Bruyninckx, estime qu'«en tant que société nous ne devrions pas accepter le coût de la pollution atmosphérique».

Au niveau des Etats, c'est l'Allemagne, pays le plus peuplé d'Europe, qui paie le plus lourd tribut, avec 81 160 décès, devant l'Italie (79 820) et le Royaume-Uni (52 240). La France (45 840) arrive au cinquième rang derrière la Pologne (48 690), pays de l'UE le plus sévèrement touché compte tenu nombre d'habitants.

Pour calculer l'impact de la pollution sur la santé des Européens, l'AEE a croisé données démographiques et épidémiologiques avec les mesures des concentrations de polluants de plus de 2 500 stations.

Si les chiffres des décès prématurés s'arrêtent à 2014, ceux des concentrations vont jusqu'en 2015. Cette année-là, est-il relevé dans le rapport, environ 7% de la population urbaine de l'UE était exposée à des niveaux de PM_{2,5} supérieurs à la limite européenne (25 microgrammes par mètre cube - en moyenne annuelle). Cette proportion monte à près de 82% si on prend en compte le plafond plus exigeant (10 µg/m³) retenu par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les taux étaient respectivement de 8% et de 85% pour 2014.

Chauffage au charbon

«Les données montrent que la qualité de l'air s'améliore lentement en Europe», commente prudemment l'AEE. Mais nombre de pays ne respectent toujours pas les normes. C'est vrai de la France, en particulier pour le NO₂, et dans une moindre mesure pour les particules fines de diamètre inférieur à 10 micromètres (PM₁₀). Ces dépassements lui valent, à l'instar de l'Allemagne, du Royaume-Uni ou de l'Italie, d'être poursuivie devant la Cour de justice de l'Union européenne.

Jusqu'à présent, seule la procédure ouverte contre la Bulgarie a abouti, en avril, à une

condamnation. Malgré le fait que la Commission européenne «considère que la France a échoué depuis 2005 [année de la mise en place de la réglementation sur les PM₁₀] à protéger ses citoyens», et des rappels à l'ordre, elle ne devrait pas être le prochain Etat puni. «C'est une épée de Damoclès utilisée par Bruxelles et, bien que la France soit multirécidiviste, elle ne devrait pas être inquiétée», dit un expert européen de la pollution de l'air.

Pour deux raisons: d'une part, «si Bruxelles tape sur la France, il faudra aussi taper sur l'Allemagne»; d'autre part, «les condamnations pour pollution permettent de punir des Etats pour d'autres raisons plus politiques et de régler des comptes avec des petits pays». C'est pourquoi ce spécialiste mise plutôt sur une mise en cause de la Pologne, dont les relations actuelles avec l'UE sont tendues. D'autres sources penchent pour l'Italie.

Les deux pays sont particulièrement visés dans le rapport de l'AEE pour leurs très mauvais résultats tant en NO₂ qu'en particules fines. La Pologne est notamment confrontée au problème du chauffage individuel au charbon, très répandu dans le pays. Quant à l'Italie, c'est surtout le Nord, où se concentrent industries, grandes agglomérations et intense trafic routier qui est touché.

En ce qui concerne la France, la Commission lui reproche notamment des dépassements répétés des limites journalières (50 µg/m³) en PM₁₀ dans une dizaine de zones dont Paris, Lyon, Marseille ou la vallée de l'Arve, en Haute-Savoie. Le ministre de la transition écologique et solidaire, Nicolas Hulot, y a annoncé, fin septembre, qu'il entendait proposer «un plan à construire d'ici à mars 2018» pour réduire les deux principales sources de pollution de la région que sont le trafic des camions et le chauffage au bois.

Mars 2018? C'est le délai que le Conseil d'Etat a accordé au gouvernement pour revoir sa copie en matière de lutte contre la pollution de l'air. Le 18 juillet, la haute juridiction administrative a enjoint au premier ministre Édouard Philippe de transmettre à la Commission, avant le 31 mars 2018, un plan capable de ramener les concentrations en polluants sous les valeurs limites européennes.

«Feuilles de route»

C'est normalement l'objectif des plans de protection de l'atmosphère (PPA). Les préfets, qui doivent les mettre en place dans chaque région, ont été réunis lundi 9 octobre par Nicolas Hulot. «L'idée était de rassembler les préfets de la douzaine de zones prioritaires pour entendre les problèmes qu'ils rencontrent sur le terrain et les aider à coconstruire des feuilles de route d'ici à mars», explique-t-on au ministère de la transition écologique et solidaire.

En Ile-de-France, région qui pose particulièrement problème, avec 95% de la population potentiellement surexposée aux PM_{2,5}, le PPA est en cours de révision pour la période 2017-2020. Actuellement en phase de consultation publique, il a déjà reçu un avis défavorable de la part du conseil régional et a fait l'objet des critiques des associations de défense de l'environnement. Dans son scénario le plus optimiste, ce PPA prévoit en effet qu'en 2020, entre 200 000 et 300 000 Franciliens seront encore exposés à des «dépassements localisés» en PM₁₀ et NO₂ à proximité des axes de circulation. Et un respect des normes européennes n'est envisagé qu'à l'horizon... 2025.

Le Monde, 12 octobre 2017

«Le savoir est un bien commun»

Le Prix Nobel 2017 de chimie Jacques Dubochet, professeur à l'université de Lausanne, évoque avec passion et sincérité ses valeurs et ses combats.

Qui interviewe qui? Le doute est permis, quand commence l'entretien avec Jacques Dubochet. Le professeur, fraîchement récompensé du Prix Nobel pour ses travaux sur la cryomicroscopie électronique, dégage un calepin et note consciencieusement à qui il a affaire: noms, fonctions, études. Abonné de longue date au *Courrier* – «D'ailleurs, vous devriez parler plus souvent de science!» –, il en connaît les plumes. Le temps passe vite avec Jacques Dubochet, qui partage ses engagements et sa recherche avec passion.

La curiosité l'emporte pour la première question... Un Prix Nobel qui attire tous les regards, qu'est-ce que ça fait? «C'est très bizarre. Je n'ai pas changé, je suis toujours la même personne. Mais j'ai eu de la chance de ne pas le recevoir plus tôt, j'ai pu me construire tranquillement.» Il a ainsi développé un socle solide, une forme d'harmonie individuelle. «On vit sur deux jambes. La première représente ce que nous sommes, comme individu. L'autre, notre intégration dans la société.» Il compare la situation à celle d'un sportif qui recevrait tous les honneurs trop jeune. Quel épanouissement face à la pression médiatique? «La rétribution et les critiques peuvent détruire ou gonfler une personne.»

Mainmise de l'économie sur la science

Depuis l'attribution de cette récompense, Jacques Dubochet n'a pas vu des changements que pour son quotidien... Des groupes privés l'ont abordé peu après. «J'ai reçu l'annonce d'une firme qui m'expliquait pouvoir faire fructifier ma nouvelle situation... Mais ils ne me

connaissaient pas.» Le scientifique est attaché au bien commun et veille face à la privatisation de la recherche.

La pression exercée sur les chercheurs pour les faire grimper dans les classements universitaires, par exemple, se rapporte selon lui à un «cirque épouvantable». Les revues scientifiques se basent sur des «facteurs d'impact», un indicateur censé mesurer la visibilité des études. «C'est la mainmise de l'économie sur la production scientifique. Le système de la publication prétend juger les chercheurs, mais c'est l'industrie du journal qui se fait porter par les scientifiques.»

Il dénonce la perte de contrôle des auteurs sur leurs articles. Le chimiste encourage donc le soutien aux journaux comme le PLOS (Public Library of Science), où le contenu scientifique reste aux mains de qui l'a produit...

Le Courrier, 27 octobre 2017

«Mai 68, c'était une belle dégelée»

Entretien

Vous prenez part à la vie politique de Morges, en tant que conseiller communal socialiste...

Jacques Dubochet (JD): Oui et ma femme y siège aussi, chez les Verts. L'engagement, c'est une histoire de famille: ma fille a travaillé cinq ans en Inde dans le développement et son mari chez MSF (Médecins sans frontières) au Soudan du Sud.

Vous êtes investi dans la lutte contre le dérèglement climatique. Comment expliquer le fossé entre le savoir accumulé sur la question et l'inertie face aux risques?

JD: C'est une question compliquée, à laquelle je n'ai pas plus de réponse que vous. Le système nerveux est fait pour réagir aux événements du moment. La fonte des glaciers en Suisse me touche parce que nous allons y piquer-niquer avec mes enfants. Les pires dégâts qui ont lieu aux États-Unis ne nous touchent pas autant. L'être humain possède la capacité à construire de l'abstrait, à planifier à long terme. Mais il est difficile de mettre de l'émotion là-dedans... Nous pouvons espérer qu'il y ait soudainement un changement, que le monde se lancera dans l'écologie du jour au lendemain.

Avez-vous vécu des moments de solitude dans vos combats?

JD: A l'université, jamais. Par contre, au conseil communal, oui (*rires*). Enfin, nous sommes 50-50. Un moment m'a semblé historique: l'enjeu portait sur l'introduction d'un impôt sur la succession pour les grandes fortunes. Il y a eu une très bonne discussion. Et paf. Exactement

cinquante et une voix de droite se sont élevées comme un seul homme. C'était la guerre. On ne peut pas les convaincre, il faut lutter.

Vous avez vécu Mai 68, qu'est-ce que ces événements vous ont apporté?

JD: Une ouverture au monde. J'étais un brave garçon d'une famille très libérale, je voulais faire de la science. Je sortais d'une situation difficile avec ma dyslexie mais j'allais de mieux en mieux. J'étais devenu officier au service militaire où j'ai rencontré un soldat, communiste engagé, qui m'a enseigné le marxisme. Je ne suis pas devenu communiste, mais le manifeste du Parti communiste est quand même vachement bien écrit.

Mai 68, c'était une belle dégelée. Vous imaginez un Mai 68 aujourd'hui? Les étudiants qui ficheraient dehors les pontes d'un type d'éducation complètement gonflée? Ça serait intéressant que nos étudiants fassent la révolution et disent qu'ils n'y croient plus, non?

Comment garder la flamme aussi vive tout au long de sa vie?

JD: Ce n'est de loin pas une question triviale. En 68, j'étais avec un ami, fils de banquier. Son papa me voyait comme un homme sage et raisonnable. Il m'avait dit: «Ça passera». L'image du banquier dans sa grosse voiture noir cerucueil m'a retourné le cœur. Je me suis dit, non, non, non, je ne veux pas être ça.

Le Courrier, 27 octobre 2017

«Il n'est plus possible de nier les effets de l'environnement sur notre cerveau»

Pour la biologiste Barbara Demeneix, l'effet néfaste des perturbateurs endocriniens sur les capacités cognitives ne fait plus de doute.

Entretien

Avant de parler des causes d'un déclin des capacités cognitives de la population, ce déclin est-il bien réel?

Barbara Demeneix (BD): S'agissant de l'évolution du quotient intellectuel (QI) dans la population générale, nous ne disposons pas de beaucoup de données très solides – c'est-à-dire obtenues sur de grands échantillons de population, sur de longues périodes et en utilisant les mêmes méthodes. Mais à peu près toutes les informations qui sont à notre disposition suggèrent que le QI, après avoir augmenté pendant des décennies, est désormais en baisse. Et ce, depuis la dernière décennie du XXe ou le début du XXIe siècle. Les informations les plus solides viennent de la Finlande, où des générations de conscrits sont testées, chaque année au même âge, depuis

1988. Une analyse de ces données publiée en 2013 montre une baisse des capacités cognitives de 2 à 5 points entre 1996 et 2009, selon le type de test. En France, une étude conduite sur une petite cohorte d'adultes suggère une baisse de 3,8 points de QI au cours de la dernière décennie, assez cohérente avec ces chiffres... D'autres travaux, dans d'autres pays, vont dans la même sens. C'est une situation très inquiétante...

Comment l'exposition à de faibles doses de substances chimiques de synthèse peut-elle éroder nos capacités cognitives?

BD: Nombre de molécules issues de la chimie industrielle sont appelées «perturbateurs endocriniens» pour leur capacité à interférer avec le système hormonal, et certaines peuvent perturber le fonctionnement des hormones thyroïdiennes. Ce peut être des pesticides présents dans la chaîne alimentaire et l'environnement, des plastifiants comme les phtalates ou le bisphénol A, des retardateurs de flamme à base de brome, utilisés comme ignifuge dans les meubles rembourrés, des imperméabilisants ou des perchlorates, etc. Or en interférant avec les hormones thyroïdiennes de la femme enceinte, ces substances sont susceptibles d'altérer la construction du cerveau de l'enfant à naître. C'est une certitude, issue de l'étude de 450 millions d'années d'évolution des vertébrés: les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans l'activation des gènes qui participent à la construction de structures cérébrales critiques comme le cortex ou l'hippocampe. Ces hormones sont si essentielles que si vous n'avez pas de glande thyroïde, vous n'avez simplement pas d'encéphale... C'est donc en altérant le fonctionnement de la thyroïde maternelle que ces substances peuvent produire leurs effets sur le fœtus, en particulier au début de son développement, lorsque celui-ci n'a pas encore sa propre thyroïde...

Ces substances provoquent-elles d'autres effets neurocomportementaux?

BD: Un grand nombre de données nouvelles apportent des indices forts en faveur d'un lien entre l'exposition de la femme enceinte à ces substances et un risque accru, pour leur enfant, d'être sujet à des troubles du spectre autistique (autisme, syndrome d'Asperger, etc.), à de l'hyperactivité ou à des troubles de l'attention. Les statistiques américaines sur l'évolution des différentes formes d'autisme, les plus solides, montrent une augmentation absolument vertigineuse de la prévalence de ces troubles. En 1975, selon les chiffres officiels, un enfant sur 5000 était touché par un trouble du spectre autistique. Ce chiffre est passé à un enfant sur 2500 dix ans plus tard et en 2001 il était d'un enfant sur 250. Il n'a cessé d'augmenter et nous sommes aujourd'hui à un enfant sur 68 touchés. Les critères de diagnostic n'ayant pas évolué depuis 2000 et le pool génétique humain n'ayant pas changé dans ce laps de

temps, il est certain que des causes environnementales sont impliquées, et notamment l'exposition à des perturbateurs endocriniens. Une étude prospective menée en Californie entre 1997 et 2008 a par exemple montré que la probabilité d'avoir un enfant autiste augmentait à mesure que le lieu de résidence des femmes enceintes était proche des champs traités au chlorpyrifos, un insecticide organophosphoré qui interfère avec le système thyroïdien. Aujourd'hui, il n'est plus possible de nier les effets de l'environnement sur ces troubles.

Le Temps, 8 novembre 2017

Helping Africa tackle cancer

Drug makers and charities set deal to slash treatment costs in 6 poor countries.

In a remarkable initiative modeled on the campaign against AIDS in Africa, two major pharmaceutical companies, working with the American Cancer Society, will steeply discount the prices of cancer medicines in Africa.

Under the new agreement, the companies – Pfizer, based in New York, and Cipla, based in Mumbai, India – have promised to charge rock-bottom prices for 16 common chemotherapy drugs. The deal, initially offered to a half-dozen countries, is expected to bring lifesaving treatment to tens of thousands who would otherwise die.

Pfizer said its prices would be just above its own manufacturing costs. Cipla said it would sell some pills for 50 cents and some infusions for \$10, a fraction of what they cost in wealthy countries.

The price-cut agreement comes with a bonus: Top American oncologists will simplify complex cancer-treatment guidelines for under-equipped African hospitals, and a corps of IBM programmers will build those guidelines into an online tool available to any oncologist with an internet connection.

«Reading this gave me goose bumps,» Dr. Anthony S. Fauci, director of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, said after seeing an outline of the deal. «I think this is a phenomenal idea, and I think it has a good chance of working.»

It reminded him, he said, of his work in 2002 helping design the President's Emergency Plan for AIDS Relief. PEPFAR, as it is known, has been a success: More than 14 million Africans are now on H.I.V. drugs, many of them thanks to American aid.

«It's exactly what we went through then,» Dr. Fauci said. «Finding the countries with the highest burden, figuring out how to approach treatment differently in each one, and getting the prices down.»

Cancer now kills about 450,000 Africans a year. By 2030, it will kill almost 1 million annually, the World Health Organization predicts. The most common African cancers are the most treatable, including breast, cervical and prostate tumors.

But here in Africa they are often lethal. In the United States, 90 percent of women with breast cancer survive five years. In Uganda, only 46 percent do; in Gambia, a mere 12 percent do.

The complicated deal was struck by the American Cancer Society, along with the Clinton Health Access Initiative, founded in 2002 by former President Bill Clinton; IBM; the National Comprehensive Cancer Network, an alliance of top American cancer hospitals; and the African Cancer Coalition, a network of 32 oncologists in 11 African countries.

«I have a friend back home whose daughter has cancer, and I can't believe the outpouring of support she got, like special lacrosse games and T-shirts,» said Megan O'Brien, the cancer society's director of global cancer treatment and the chief organizer of the deal.

«There's nothing like that in Africa – but I can save a child with leukemia for \$300. That's a disease that has a 90 percent cure rate in America and a 90 percent death rate in Africa.»...

If there is little treatment, it is partly because there are so few cancer specialists.

Ethiopia, one of the six countries covered by the new agreement, has only four oncologists for its 100 million citizens. Nigeria has about 40 for its population of 186 million.

Uganda's national hospital campus boasts a cancer institute that was founded in 1967, and it has a spotless new clinical trial building erected by the Fred Hutchinson Cancer Research Center of Seattle.

But the country has only 16 oncologists, and its only radiotherapy machine – the one that Ms. Mutesi relied on – has been broken for over a year.

Before its 21-year-old gears gave out, the machine's cobalt source had become so weak that irradiation sessions meant to last minutes took an hour.

Counterfeit Drugs

Almost everywhere in Africa, cancer drugs are in scarce supply, and prices remain a huge obstacle.

Small orders mean hospitals pay more per vial and often must settle for whatever brands are available, sometimes even those smuggled in by what is bitterly called «donkey import.»

Currently, the W.H.O. does not certify which brands of cancer drugs are safe and effective, as it does those for AIDS and malaria.

«In terms of quality, you cannot tell for sure, you just trust,» said David E. Wata, an oncology pharmacist at Kenyatta, the country's top public hospital.

Africans with the means usually seek treatment in India or South Africa. Those with political connections sometimes go at government expense, draining national treasuries.

The poor must fend for themselves. If the shelves of public hospital pharmacies are bare, patients and their families seek out private ones, which may carry low-quality drugs or counterfeits.

«There's nothing more tragic than seeing a family spend everything they have and get nothing,» Dr. O'Brien said. «Sometimes the first sign that it's not working is that they don't lose their hair.»...

The next level would include tissue-sparing surgery, radiation and basic chemotherapy; a third would include reconstruction with implants and chemotherapy with monoclonal antibodies like Herceptin.

Members welcomed the chance to help, he said, because many African doctors do their oncology residencies in the United States or Europe and then stay, depriving their home countries of their skills.

«One big reason for the brain drain is that doctors get burned out and frustrated, because they can't provide the care they know they should,» he said. «This should improve morale.»

IBM is helping by taking those guidelines and folding them into its Watson supercomputing program.

Like tax-preparation software, it asks questions based on entries like symptoms, lab results, biopsy results and so on, and then generates the best treatment regimen possible with the hospital's resources. The program also scans medical journals to update itself without human help.

The New York Times Int., 10 October 2017



8TH ESO-CNIO CONFERENCE ON FAMILIAL CANCER

17-18 May 2018

Madrid, Spain

Chairs:

R. Eeles, UK - W. Foulkes, CA
M. Robledo, ES - H. Vasen, NL

IMPORTANT DEADLINES

- Abstracts: **4 March 2018**
- Early registration: by **31 March 2018**
- Late registration: by **30 April 2018**
- On-site registration: from **1 May 2018**

ORGANISING SECRETARIAT: European School of Oncology (ESO) | Via Turati, 29 | 20121 Milan | Italy | dmengato@eso.net

Further information available at www.eso.net



INSIDE TRACK CONFERENCE

Verleihung der zwei wichtigsten Krebsforschungspreise

In den vergangenen Monaten sind die zwei weltweit wichtigsten Krebsforschungspreise in Bern verliehen worden.



Prof. Dr. Jacco van Rheenen

Am 13. Oktober 2017 wurde anlässlich einer Feier in der Aula des Hauptgebäudes der Universität Bern der mit einer Million Franken dotierte **Dr. Josef Steiner Krebsforschungspreis** an **Prof. Dr. Jacco van Rheenen** vom Hubrecht Institute des University Medical Centers in Utrecht (NL) verliehen.

Diese Verleihung erfolgte in Anerkennung seiner bahnbrechenden Forschungser-

gebnisse über die Mechanismen der Metastasierung von Tumorzellen in lebenden Tieren. Mit einer beeindruckenden Kombination von genetischen Modellen und intravitale Bildgebung konnte er das dynamische Verhalten und das Schicksal einzelner Tumorzellen in Primärtumoren und an entfernten Organen visualisieren. Diese Ergebnisse haben die Tragweite der Zell-Zell-Kommunikation über grössere Distanzen und der Tumorzellplastizität für die Metastasierung offenbart und neue Zielproteine für Anti-Krebs-Strategien aufgedeckt.

Über den Preisträger sagt Prof. Stephan Rohr (Institut für Physiologie, Universität Bern, Präsident des Stiftungsrates der Dr. Josef Steiner Stiftung): «Jacco van Rheenen hat die Krebsforschung in den letzten Jahren durch die Entwicklung bahnbrechender Methoden massgeblich vorangetrieben. Wir sind davon überzeugt, dass er mit der Preissumme weitere wichtige Erkenntnisse zu neuen Anti-Krebs-Strategien gewinnen kann.»

Am 17. November 2017 wurde im Bundeshaus in Bern im Beisein von Bundespräsidentin Doris Leuthard die **Balzan Preise** verliehen. Diese sind mit jeweils 750'000 Schweizer Franken dotiert und gelten in der wissenschaftlichen Welt als fast so wichtig wie die Nobelpreise. Leider sind die **Balzan-Preise**, die alternierend ein Jahr in Bern und das darauffolgende Jahr in Rom jeweils im Beisein der italienischen bzw. Schweizer Regierungsvertreter verliehen werden, viel weniger bekannt. Ein Grund dafür ist wahrscheinlich, dass die Nobelpreise immer für die gleichen Fachgebiete (Physik, Chemie, Medizin, Wirtschaft, Literatur, usw.) verliehen werden. Das erlaubt vor allem den Medien, jedes Jahr eine Art Wettbewerb unter den Nationen auf die Beine zu stellen mit jeweiligen Kommentaren, die häufig sogar etwas nationalistisch gefärbt sind. Die **Balzan-Preise** (5-10 pro Jahr) werden jedes Jahr für neue Themen verliehen. Diese können von Gender Studies bis zur Geschichte des Mittelalters, von Immunologie bis zur altjüdischen Literatur reichen. Dabei wird fast immer auch ein medizinisches Thema auserkör-

ren. Dieses Jahr war die Tumorimmunologie an der Reihe und der Preis ging an **Robert D. Schreiber** und **James P. Allison** (USA).

Die Verleihung dieser Preise wurde so begründet «Robert Schreiber und James Allison haben eine entscheidende Rolle im Gebiet der Tumorimmunologie gespielt. Robert Schreiber zeigte auf, dass das Immunsystem die Entwicklung von Krebs beeinflusst und führte die Begriffe des «Immunediting» und «Immunescape» ein. James Allison entschlüsselte die molekularen Grundlagen für die Entwicklung dieser Resistenz, und es gelang ihm, diese durch den Einsatz monoklonaler Antikörper zu blockieren. Dadurch konnte erstmals das Überleben von Patienten mit metastasierendem Melanom verlängert werden. In jüngerer Zeit haben die beiden Preisträger zusammen mit anderen Wissenschaftlern Fortschritte bei der Identifizierung von tumorspezifischen Neoantigenen erzielt. Dies könnte zur Entwicklung wirksamer tumor- und patientenspezifischer Impfstoffe führen».



Prof. Robert Schreiber, Balzan Preisträger 2017, Gisèle Girgis-Musy, Präsidentin der Internationalen Balzan Stiftung - «Fonds», Bundespräsidentin Doris Leuthard - 17.11.2017, Copyright Peter Mosimann.



Prof. James P. Allison, Balzan Preisträger 2017, - 17.11.2017, Copyright Peter Mosimann.

Tabakproduktegesetz: Entwurf mit inakzeptablen Lücken

Es kann nicht oft genug wiederholt werden: Der Konsum von Tabak ist die Hauptursache für Krebs – und sie ist vermeidbar. Deshalb ist es zu begrüßen, dass Tabakprodukte und elektronische Zigaretten neu in einem eigenständigen Gesetz behandelt werden. Der neu überarbeitete bundesrätliche Vorschlag enthält jedoch inakzeptable Lücken. Um den gesundheitlichen und volkswirtschaftlichen Schaden von Tabakkonsum einzudämmen, sind im Vorentwurf umfassende Änderungen notwendig. Das Gesetz soll mindestens einen Standard erreichen, der eine Ratifizierung der internationalen Rahmenkonvention der Weltgesundheitsorganisation über die Tabakkontrolle ermöglicht.

Es gibt keine unschädliche Form des Tabakkonsums. Da die meisten krebserregenden Stoffe beim Verbrennungsprozess entstehen, besteht beim Verbrennen von Tabak, das heisst beim Rauchen, eindeutig das grösste Krebsrisiko. Die schädlichen Auswirkungen des Tabakkonsums auf Lunge und Atemwege sind wissenschaftlich klar nachgewiesen. Jedes Jahr sterben in der Schweiz 9500 Menschen vorzeitig an den Folgen des Rauchens. Das sind 25 Menschen pro Tag!

Mit fast zwei Millionen Raucherinnen und Rauchern gehört der Tabakkonsum zu den grössten Problemen der öffentlichen Gesundheit in der Schweiz. Die durch das Rauchen verursachten Gesundheitsschäden lösen jährlich Kosten von insgesamt rund fünf Milliarden Franken aus. Nicht zu vergessen der Verlust an Lebensqualität und das Leid, welches die Betroffenen und ihre Angehörigen erfahren.

Neun von zehn Lungenkrebsfälle sind auf Tabak zurückzuführen. Die krebserregenden Stoffe im Rauch schädigen aber nicht nur die Lunge, sondern den gesamten Körper. Deshalb haben Raucherinnen und Raucher auch eine mehrfach grössere Wahrscheinlichkeit, an weiteren Krebsarten wie beispielsweise Mundhöhlen-, Kehlkopf-, Speiseröhren-, Bauchspeicheldrüsen- oder Blasenkrebs zu erkranken als Nichtraucher gleichen Alters.

Ein Viertel der Schweizer Wohnbevölkerung im Alter von 15 Jahren und älter konsumiert täglich oder gelegentlich Tabak. Die meisten Raucherinnen und Raucher beginnen vor ihrem 18. Lebensjahr zu rauchen. Jugendliche hingegen, die bis zum 21. Lebensjahr nicht mit dem Rauchen anfangen, werden mit grosser Wahrscheinlichkeit ihr Leben lang nie rauchen. Umso unverständlicher ist, dass die Schweiz es nicht schafft, wirksame Massnahmen zur Tabakprävention gesetzlich zu verankern und umzusetzen, den Tabakkonsum zu reduzieren und insbesondere Kinder und Jugendliche vor dessen schädlichen Folgen zu schützen.

In der Wintersession 2016 hat das Parlament den Entwurf des Tabakproduktegesetzes zur Überarbeitung an den Bundesrat zurückgewiesen. Dieser sollte eine neue Vorlage ausarbeiten, die nur unbestrittene Elemente der geltenden Tabakverordnung umfasst – das heisst Kinder- und Jugendschutz pro forma ja, aber bitte keine Werbe- und Sponsoringverbote. Dies entspricht den Wünschen der Tabakindustrie, ist aus gesundheitspräventiver Sicht aber fatal. Unter dem Vorwand der Wirtschaftsfreiheit werden kurzfristige wirtschaftliche Interessen gedeckt.

Beim Schutz vor den Folgen des Tabakkonsums geht es nicht darum, die Bürgerinnen und Bürger zu bevormunden oder mit einer Verbotskultur zu belegen. Erforderlich sind wirkungsvolle Präventionsmassnahmen, die das individuelle Verhalten wie auch die Strukturen berücksichtigen. Es gibt zahlreiche andere Produkte und Dienstleistungen, deren Promotion eingeschränkt oder teilweise sogar verboten ist: rezeptpflichtige Arzneimittel, Säuglingsnahrung, Finanzdienstleistungen, Alkohol, Waffen.

Im Dezember 2017 hat der Bundesrat nun einen überarbeiteten Entwurf vorgelegt und in die Vernehmlassung geschickt. Erwartungsgemäss fehlen darin wirksame Massnahmen zur Tabakprävention. Der Bundesrat sieht zwar ein paar wenige neue Massnahmen vor, beispielsweise soll das Abgabalter für Tabakprodukte schweizweit einheitlich auf 18 Jahre festgelegt werden oder Tabakwerbung in Medien, die einfach für Kinder zugänglich sind

(wie Gratiszeitungen und frei zugängliche Internetseiten), wird verboten. Dies ist jedoch vollkommen ungenügend. In mehreren Punkten bleibt der Entwurf hinter der EU-Gesetzgebung zurück.

Es braucht einfach umsetzbare und wirksame Massnahmen, wie beispielsweise:

- Ein lückenloses Werbeverbot für Tabakprodukte, welches Printmedien, das Internet einschliesslich der sozialen Medien, Plakate, Kinos und die Verkaufsstellen umfasst.
- Keine Verkaufsförderung durch Gratisabgabe von Tabakwaren, etwa durch Hostessen in Clubs oder durch Rabattaktionen im Stil von 3 für 2.
- Kein Sponsoring öffentlicher sowie privater Anlässe durch Tabakfirmen. Die Tabakkonzerne verringern mehr und mehr die Werbung im öffentlichen Bereich, speziell auf Plakaten, und verstärken stattdessen die Werbeaktivitäten im privaten Bereich, insbesondere richten sie sich dabei an junge Leute.

Ein Verbot von Tabakwerbung und Tabak sponsoring sieht auch die Rahmenkonvention über die Tabakkontrolle der Weltgesundheitsorganisation vor (WHO FCTC, Artikel 13.4). 2003 haben 192 Länder die internationale Rahmenkonvention der WHO über die Tabakkontrolle verabschiedet mit dem Ziel, heutige und zukünftige Generationen vor den verheerenden gesundheitlichen, sozialen und die Umwelt betreffenden Folgen des Tabakkonsums und des Passivrauchens zu schützen. Bis heute haben 180 Länder die Konvention ratifiziert und weitgehende Massnahmen getroffen (etwa neutrale Zigarettenverpackungen eingeführt oder die Promotion von Tabakwaren eingeschränkt). Die Schweiz hat das Übereinkommen im 2004 zwar unterzeichnet, aber bislang weder die notwendigen Gesetzesanpassungen vorgenommen noch den Vertrag ratifiziert. Das Parlament ist an der Umsetzung des Abkommens anscheinend nicht interessiert. Mit dem vorliegenden Entwurf ist die Ratifizierung von vornherein ausgeschlossen.

*Franziska Lenz, Leiterin Politik & Public Affairs
Krebsliga Schweiz, franziska.lenz@krebsliga.ch*

Nationale Strategie gegen Krebs – es geht weiter!

Der Dialog Nationale Gesundheitspolitik, Bund und Kantone haben am 23.11.2017 einstimmig die Weiterführung der Nationalen Strategie gegen Krebs (NSK) beschlossen. Grundlage dafür war ein Weiterführungsbericht, der in den Bereichen Vorsorge, Betreuung & Nachsorge sowie Forschung & Daten die Projekte der NSK 2014 -2017 für die kommenden Jahre geschärft – und an neue fachliche Entwicklungen und gesellschaftliche Herausforderungen angepasst – hat. Die NSK muss in den kommenden Jahren sichtbarer werden. Die Organisationen der Oncosuisse haben – in Zusammenarbeit mit verschiedenen anderen Partnern – die Chance, wichtige Themen gemeinsam selbstbestimmt voranzutreiben: Die NSK tritt öffentlich als Gemeinschaft im Interesse aller Krebsbetroffenen auf und kann dadurch die Versorgung und Forschung in deren Interesse prägen.

Es ist eine grosse Aufgabe, sich in der Breite dem Thema Krebs zu stellen, aber gerade diese Breite zeichnet eine Nationale Strategie aus. Hier ist es möglich und wichtig, Fragen der krebspezifischen Prävention, Früherkennung, der Versorgung sowie der Forschung und des Monitorings aufzunehmen. Die aktuell zentralen Themen im Krebsbereich spiegeln diese Vielfalt: die Screening-Thematik, Tumorboards, Behandlungsrichtlinien, neuartige Therapien wie beispielsweise Immunonkologika, Netzworkebildung oder der Umgang mit der wachsenden Anzahl Cancer Survivors seien hier exemplarisch genannt, die Liste könnte deutlich verlängert werden.

Die NSK bietet eine gemeinsame Plattform, um diese thematische Breite auf einer wissenschafts- wie auch gesellschaftspolitischen Ebene anzugehen. Gemeinsam getroffene Empfehlungen können formuliert und veröffentlicht, gemeinsame Richtlinien erstellt, Forschungsergebnisse für Praxis und Politik aufbereitet und die Vor- und Nachteile, Chancen und Risiken neuer Entwicklungen können breit diskutiert werden. Alle interessierten Organisationen, welche über die benötigte Expertise verfügen, können auf der NSK-Plattform im Rahmen der Handlungsfelder ihre Aktivitäten lancieren. Der Mehrwert soll

darin bestehen, über die NSK Synergien zu anderen Akteuren zu knüpfen sowie eine erhöhte Visibilität zu erlangen. Insbesondere betreffend zielgruppenorientierter und öffentlicher Kommunikation kann die NSK Arbeiten von nationalem Interesse sichtbar machen. Oncosuisse sowie die Gesamtleitung der NSK unterstützen diese gemeinsamen Bemühungen in der Praxis und wo möglich und angezeigt auch materiell.

Betrachten wir die Handlungsfelder und die Projekte näher:

Im Bereich Vorsorge sind NSK-Projekte in zwei Handlungsfeldern am Laufen: Prävention sowie Früherkennung. In Abstimmung mit der Nationalen Strategie zur Prävention nichtübertragbarer Krankheiten NCD wurde ein krebspezifischer Fokus auf zwei Themen gelegt, einerseits Inzidenzentwicklung bei Hautkrebs, andererseits der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Krebsentstehung und -entwicklung. Im Themenbereich Früherkennung wird die Planung und Implementation von Darmkrebscreening-Programmen wie auch die Evaluation und das Monitoring von Brustkrebscreening-Programmen bis 2020 weitergeführt. Neu wird hier zusätzlich ein politisch unabhängiges Expertengremium aufgebaut, das zu Fragen der Krebsfrüherkennung Stellung nimmt und Empfehlungen formuliert.

Im Bereich Versorgung bleibt die Behandlungsqualität weiterhin ein grosses Thema. Hier ist der grosse Verdienst des assoziierten Projektes der SAQM/FMH «Sektorübergreifender Behandlungspfad Kolonkarzinom» zu betonen. In diesem Projekt wurden breit abgestimmte, sektoren- und berufsgruppenübergreifende key-interventions geklärt und damit Erkenntnisse gesammelt, die auch für andere Behandlungspfade von Wichtigkeit sind. Dieses Projekt wird weitergeführt und steht in engem Kontext zu anderen Projekten der NSK. Als weiteres Themenfeld sollen Qualitätskriterien, Zertifizierungen und Outcome aufgenommen werden. Hier wird es in einem ersten Schritt darum gehen, Transparenz bezüglich der gängigen Standards und Praxis zu schaffen. Weiter soll unter Exper-

ten eine Diskussion zum Thema Zertifizierung von Behandlungsnetzwerken geführt werden. Die Qualitätsfrage tangiert auch die Tumorboards – eine breit abgestützte Diskussion auf Basis eines Positionspapiers der SAKK zu den generellen Prinzipien und Anforderungen an ein interdisziplinäres Tumorboard muss geführt werden, aber auch eine kritische Auseinandersetzung mit dem Ist-Zustand auf nationaler Ebene ist nötig.

Das Thema Off-label-use muss auf mehreren Ebenen angeschaut werden. Ein zentrales Thema bleibt die Koordination – die Vernetzung der Versorgung unter den Zentren aber auch mit den niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten, die die Patientinnen und Patienten in der Nachsorge betreuen. Gerade die Herausforderungen in der Nachsorge der Krebsbetroffenen werden in den nächsten Jahren zunehmen. Die onkologische Rehabilitation stationär wie ambulant muss im Interesse der Krebsbetroffenen weiter etabliert werden. Der Weg zurück in eine Zukunft nach einer Krebserfahrung verlangt die Stärkung der Kompetenzen der Krebsbetroffenen selbst aber auch der Fachpersonen im Umgang mit Krebsbetroffenen. Hier geht es um Kommunikation, gezielte Information und gestärktes Selbstmanagement auch mit Hilfe neuer digitaler Mittel.

Im Bereich Forschung & Daten wird ein zentrales Thema sein, wie die Informationen für die digitale Meldung der Daten an die Krebsregister inhaltlich strukturiert und vereinheitlicht werden sollen. Weitere Schwerpunkte sind die krebsbezogene Versorgungsforschung, die klinische und translationale Forschung. Während es nicht Ziel der NSK sein kann, in die etablierten Prozesse der Forschung sowie der Forschungsförderung einzugreifen, gibt es im Bereich des Transfers der Forschungsergebnisse in Praxis und Politik Verbesserungspotential. Es ist wichtig, neue Forschungsergebnisse der Politik und Öffentlichkeit aufzuzeigen und wo möglich in der Praxis zu implementieren.

Dieser oberflächliche Überblick soll einen ersten Eindruck geben. Aus der groben Themensetzung gilt es nun, konkrete Aktivitäten zu entwickeln, dies unter breitem möglichem Einbezug der «Cancer Community», also aller beteiligten Akteure und Institutionen. Die NSK kann die autonom gestaltete Plattform sein, die es erlaubt, bezüglich Qualität, Koordination und Innovation vertiefte Auseinandersetzungen zu führen, Einigungen zu erzielen und entsprechende Richtlinien und Empfehlungen zu formulieren. Sie ist eine Möglichkeit, trotz der Breite der Themen eine gemeinsame Stimme zu verkörpern – eben als Cancer Community aufzutreten. Es wird das Hauptziel sein, diese Cancer Community so zu formen, dass alle nach 2020 auch ohne nationale Strategie eine gemeinsame Plattform haben, im Rahmen welcher Projekte zugunsten der Krebsbetroffenen weitergeführt sowie Themen weiterentwickelt und politisch positioniert werden können. Es ist auch im Interesse von Bund und Kantonen, in der Diskussion um Krebsthemen handlungsfähige Ansprechpartner zu haben, welche die Breite der beteiligten Personen und Organisationen abbilden, von Patientenorganisationen bis hin zu Leistungserbringern. Das Ausgestalten der Cancer Community als Diskussions- und Umsetzungspartner mit den Behörden ist eine zentrale Aufgabe der NSK, der in den nächsten Jahren höchste Aufmerksamkeit geschenkt wird.

*Dr. iur. Catherine Gasser, Co-Leiterin Gesamtprojekt NSK
catherine.gasser@nsk-krebsstrategie.ch*

*Dr. sc. nat. Michael Rötchlisberger
Co-Leiter Gesamtprojekt NSK
michael.roetchlisberger@nsk-krebsstrategie.ch*

*Prof. Dr. med. Jakob Passweg
Präsident Oncosuisse
jakob.passweg@usb.ch*

2018

21. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis

6. und 7. September 2018, St. Gallen / Schweiz



ANKÜNDIGUNG

Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis

INFORMATION :

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP
Rorschacherstrasse 150
9006 St. Gallen / Schweiz
deso@oncoconferences.ch
www.oncoconferences.ch

Wie nützlich sind neue Krebsmedikamente wirklich?

Die Diskussion um den wirklichen Nutzen von vielen neuen Krebsmedikamenten wird immer brisanter, und dies nicht nur in der Laienpresse, sondern auch in den wissenschaftlichen Zeitschriften. Vor kurzem haben C. Davis et al. (1) im BMJ einen langen Artikel publiziert, in dem sie über die Resultate einer Überprüfung der Wirksamkeit all jener Krebsmedikamente berichteten, die von der EMA zwischen 2009-2013 zugelassen worden sind. Dabei zeigte es sich, dass aufgrund dieser Auswertung fast 60% dieser Medikamente als nutzlos oder als mit geringem Nutzen eingestuft wurden, zumindest wenn diese auf ihre Wirksamkeit betreffend Überlebenszeit und/oder Lebensqualität der Patienten hin evaluiert wurden. Das Thema ist in derselben Nummer des BMJ in einem Editorial (2) und einem Feature (3) weiter ausführlich diskutiert worden. Die Schlussfolgerung zu dieser Streitfrage, die aus den genannten Beiträgen hervorging, war, dass es endlich Zeit sei, in Europa die Kriterien für die Marktzulassung neuer Medikamente enger zu fassen, d.h. die Zulassung zu erschweren. Am World Oncology Forum (WOF), das am vergangenen 21. Oktober wiederum in Lugano stattgefunden hat, ist man zu derselben Schlussfolgerung gelangt. Tito Fojo (einst NCI, heute Chef der CTU an der Columbia University New York) hat die Zulassungspolitik der FDA in seiner Ansprache äusserst kritisch beleuchtet. Er befand, dass der durchschnittliche Gewinn an Überlebensdauer bezüglich jener Krebsmedikamente, die zwischen 2006 und 2016 von der FDA zugelassen worden waren, knapp zwei Monate betrug. In seinem Vortrag,

der angeregte Diskussionen auslöste, behauptete Fojo sogar, dass die ganze Methodologie der klinischen Studien revidiert werden müsste, da zurzeit die «Hazard Ratio» missbraucht würde. Zu berücksichtigen ist auch die Tatsache, dass die WHO letzthin die revidierte Fassung der «Essential Medicines List EML» publiziert hat, die eine viel strengere Auswahl vorsieht. In der Zwischenzeit hat die WHO eine Arbeitsgruppe zusammengestellt, die diese Problematik untersuchen und möglicherweise neue Richtlinien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Krebsmedikamenten aufstellen soll.

Affaire à suivre, donc...in diesem Sinne hat die Redaktion des Schweizer Krebsbulletins gedacht, dass eine kontroverse Diskussion zum Thema zwischen zwei Schweizer Opinion Leaders angebracht wäre. Diese können Sie auf den nächsten Seiten mit Spannung verfolgen...

Literatur

1. Davis C, Naci H, Gurpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 359: j4530, 2017.
2. Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life? *BMJ* 359: j4528, 2017.
3. Cohen D. Cancer drugs: high price, uncertain value. *BMJ* 359: j4543, 2017.

Franco Cavalli, Redaktion Schweizer Krebsbulletin

Werden neue Krebsmedikamente zu leicht zugelassen? – NEIN

Prof. Dr. med. Roger von Moos, Präsident SAKK

Die Antwort ist ganz klar nein, im Gegenteil, Innovationen, welche Leben verlängern können oder das Ueberleben verbessern, stehen Patienten in der Schweiz mit einer zu grossen zeitlichen Verzögerung zur Verfügung.

Im Bereich der Onkologie und auch Hämatologie ist das Problem am Brennensten. Warum? Nirgendwo sonst werden aktuell mehr innovative Medikamente entwickelt. So sind bei der FDA 30% aller neu zugelassenen Medikamente Onkologika. Seit 1999 wurden alleine bei Brustkrebs 33 neue Medikamente durch die FDA zugelassen. Dies zeigt das Ausmass des Brennpunktes und unter welchem Druck die Zulassungsbehörden und auch die Sozialsysteme stehen, welche diese meist teuren Medikamente zeitnahe zulassen und kassenpflichtig erklären sollten.

Die Aufgaben der Swissmedic aber auch der eidgenössischen Arzneimittelkommission sind hierbei klar definiert. Dass dieses zweistufige Verfahren der Zulassung die Geschwindigkeit, bis der Patient von der neuen Therapie profitieren kann, nicht eben beschleunigt, ist offensichtlich.

Doch von vorne. Damit das ganze Ausmass der Problemstellung erkannt werden kann, muss in der Zeit etwas zurück gegangen werden. In den 70er Jahren, zu Zeiten der Disco Musik und der BEE GEES, waren nur ganz wenige Medikamente in der Onkologie überhaupt erhältlich. Es war die Zeit von Dacarbacin beim Melanom, Melphalan und Prednison beim Myelom, sämtliche Therapien bestanden aus nicht zielgerichteten Zellgiften. Anfang der 80er Jahre wurden die meisten Patienten in den USA in akademischen Zentren und/oder im Rahmen von klinischen Studien behandelt. Die Medikamentenentwicklung erfolgte mehrheitlich durch das NCI. Die private Pharmaindustrie war nicht interessiert, potentiell äusserst toxische, wenig hilfreiche Medikamente, welche jeweils nur über einen kurzen Zeitraum gebraucht werden konnten, zu entwickeln. Doch die Zeit seither hat sich grundlegend verändert. Heute im 2017 werden die meisten Patienten in nicht akademischen Zentren behandelt. Weniger als 5% aller Patienten werden in klinische Studien eingeschlossen. Die Onkologie ist der aktivste Bereich in der Pharmaforschung und Entwicklung. Sie umfasst 30-40%

aller Pharma-Aktivitäten. 50% aller Break Trough Designation bei der FDA stammen aus dem Bereich Onkologie [1].

Warum diese Veränderung: Durch die Grundlagenforschung veränderte sich die Art Krebs zu sehen fundamental. Durch das Verständnis der zugrundeliegenden Biologie und der Identifikation von Treiber-Strukturen gelang es, zielgerichtete Medikamente zu entwickeln, die selektiv die zugrundeliegende Aktivierung der Tumorzellen abzustellen vermögen. Durch die Manipulation des Immunsystems, sei es mit Checkpoint Inhibitoren oder aber auch durch CAR T Cells, ergaben sich weitere Möglichkeiten, einst unheilbare Krankheiten in einen chronischen Langzeitverlauf mit fast normalen Ueberlebenszeiten zu bringen oder das Ueberleben deutlich zu verlängern und dies mit massiv weniger Nebenwirkungen als zu Zeiten der konventionellen Zystostatika.

Lassen sie mich Imantinib, welches 2001 für die CML zugelassen wurde, beispielhaft anführen. Mit diesem Medikament konnte das erste Mal molekular gezielt eine massive Wirkung erzielt werden. Ich erinnere mich noch gut an diese Phase I/II Studie in St. Gallen zurück, wo todgeweihte Patienten nach ein paar Tabletten wieder zum Leben erwachten. Eines der eindrücklichsten Erlebnisse in meinem Onkologen-Dasein. Eminent wichtig ist aber, dass weitere Erkrankungen, die ebenfalls diesen Mechanismus der Aktivierung nutzten, ebenfalls behandelbar wurden, wie z.B. GIST, die Mastocytose und andere. Allen gemein, sie sind extrem selten und es wäre früher nie jemandem auf die Idee gekommen, für diese äusserst seltenen Erkrankungen ein Medikament zu entwickeln. Die Forschung nach Wirkmechanismus war geboren. Heute eine Selbstverständlichkeit, dass Patienten mit ALK, ROS1, EGFR, BRAF, usw. selektiv behandelt werden. Dieser Target Approach wird sich auch in der näheren Zukunft weiter durchsetzen, als einzig intelligenter Ansatz.

Was sich aber in der Zeit seit den 70er Jahren kaum verändert hat, ist die Art, wie Forschung betrieben werden muss, um eine Zulassung zu erhalten. Derweil die FDA die Zeichen der Zeit erkannt hat und Medikamente be-

KONTROVERSES THEMA: ZULASSUNG VON KREBSMEDIKAMENTEN

reits mit Phase I Daten zulässt, sind andere Zulassungsbehörden viel konservativer und fordern nach wie vor Phase III Daten. Wie ich bereits oben ausgeführt habe, ist dies in der heutigen Zeit meist nicht mehr notwendig, sofern die Resultate der frühen Forschung sehr überzeugend sind und ein high medical need besteht. Und dies ist in der Onkologie fast überall so.

Derweil die FDA die Möglichkeit des Conditional Approval hat, kennen wir dies in der Schweiz nicht. Es ist also höchste Zeit, die Gesetze und Verordnungen an die technische Entwicklung anzupassen. Eine provisorische Zulassung könnte so viel früher erfolgen. Die Übertragbarkeit in eine nicht selektionierte allgemeine Bevölkerung bezgl. Wirkung und Nebenwirkung könnte dann durch Erfassung aller Patienten im Rahmen einer Phase IV Studie erfolgen. Nur wenn sich die frühen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bestätigen, erfolgt die definitive Zulassung. Die Vergütung erfolgt im Rahmen der Datensicherheit. Das heisst während des Conditional Approval sind die Preise der Substanzen deutlich tiefer; sollte sich zeigen, dass die frühen Daten sich nicht bestätigen, kann eine Rückzahlungsforderung erfolgen. Mit einem solchen System könnte der Markteintritt deutlich beschleunigt werden, ohne dass der Hersteller aus der Pflicht genommen wird.

Natürlich müssen auch andere Hindernisse aus dem Weg geräumt werden. So geben die meisten Pharmafirmen heute die Zulassungsanträge zuerst bei FDA oder EMA ein, erst deutlich danach auch bei Swissmedic. Dies hat sicher ökonomische Hintergründe, reflektiert aber möglicherweise auch die Hürden, die von der jeweiligen Zulassungsbehörde erwartet werden. Und last but not least: Sind die Medikamente einmal durch die Swissmedic zugelassen, beginnt die Diskussion bei der AMK. Bis zur Kassenzulässigkeit können nochmals Monate bis Jahre ins Land ziehen. Derweil Patienten in USA und Europa schon im Rahmen der Routine behandelt werden können, obliegt es den Onkologen, hunderte von Kostengutsprache-Gesuchen zum Off-Label-Use über Artikel 71 an die Kassen zu senden. Die Vertrauensärzte ersticken zunehmend unter der Last dieser sinnlosen Bürokratie und Patienten können gar nicht oder nur verzögert behandelt werden. Kommt hinzu, dass bei diesen Entscheidungen der Willkür Tür und Tor geöffnet wird. So erhält Patientin A bei Versicherung X die Behandlung, derweil Patientin B bei der Versicherung OE die Behandlung nicht kriegt, dies bei identischen Fällen.

Dass dieses System sinnlos finanzielle Mittel verschlingt und uns Onkologen daran hindert, unser Kerngeschäft zu versorgen, nämlich Patienten zu behandeln, ist offensichtlich. Es führt also kein Weg daran vorbei, die Zulassungs- und Vergütungsprozesse in der Schweiz grundlegend zu

verändern. Mit dem Ziel, dem heute aus dem Internet gut informierten Patienten wieder zeitgerechten Zugang zu Innovationen zu ermöglichen.

Dies beinhaltet:

1. Attraktivität für die Pharmaindustrie für Einreichungen verbessern. Es muss definiert werden, was die Firmen dazu veranlassen würde, ihre Zulassungsbegehren wieder zuerst in der Schweiz einzureichen.
2. Die Verordnungen und Gesetzgebungen müssen so angepasst werden, dass Swissmedic die Möglichkeit hat, Conditional Approvals zu erteilen. So können Zulassungen mit Phase I Daten erfolgen unter der Kondition, später Phase III oder IV Daten abzuliefern.
3. Eine zur Swissmedic Registrierung Paralleleinreichung an die AMK muss ermöglicht werden (analog zur Zulassung von Studien an die Ethik-Kommission und Swissmedic). Dabei müssen die Zuständigkeiten neu definiert werden und zeitliche Limits bis zur Entscheidung eingebaut werden.
4. Pharmafirmen werden dazu verpflichtet Programme aufzulegen, welche es den Patienten ermöglichen, Zugang zu diesen Substanzen vor der Zulassung zu erhalten. Im Rahmen solcher Programme besteht die Verpflichtung, Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu sammeln. Last but not least wird dieser Zugang über Compassionate Use oder Off-Label-Use so lange erlaubt, bis die Medikamente kassenpflichtig sind und nicht nur bis zur Zulassung.

Durch diese einfachen Massnahmen kann sichergestellt werden, dass alle Patienten zeitnahe Zugang zu Innovationen haben, Zulassungsprozesse beschleunigt und unnötige Bürokratie über Artikel 71 abgebaut wird. Kommt hinzu, dass die Schweiz ihre Attraktivität im regulatorischen Bereich nachhaltig erhöhen könnte in Zeiten, wo die Steuervorteile dahinschmelzen. Und dies ohne Mehrkosten.

In diesem Sinne fordere ich alle Stakeholders auf, am runden Tisch diese Sache anzugehen, damit in der Schweiz wohnhafte Personen nicht mehr Weltbürger 3. Klasse sind bei der Versorgung mit Arzneimittelinnovationen.

Literatur

1. Pazdur R. Past and future of cancer drug development. SABCS 2017: 40th Anniversary Award Lecture.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Roger von Moos
Präsident SAKK
Chefarzt Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital Graubünden
Loëstrasse 170, CH-7000 Chur
roger.vonmoos@ksgr.ch

Werden neue Krebsmedikamente zu leicht zugelassen? – JA

Prof. Dr. med. Thomas Cerny, Präsident KFS

Es spricht doch zu Vieles für ein konditionales Ja! Damit meine ich, dass die Zulassung heute unvollständig ist, essentielle Fragen nicht beantwortet und damit nach einer Zulassung den fairen Zugang für die Patienten verzögert oder sogar verhindert. Als Krebsmedikamente noch zugelassen wurden zur «Behandlung maligner Erkrankungen» unter Verantwortung der damit erfahrenen Ärzte, denen damit das Generalvertrauen ausgesprochen wurde, war die Welt sozusagen noch in Ordnung. Der Lehrer, der Pfarrer und der Doktor waren a priori honorable Leute und wussten was zu tun ist. Heute leben wir in einem risikoa-versen und durchmerkantilisierten enorm gewachsenen Gesundheitssystem mit permanenter medialer Präsenz bis in die Finanzpresse hinein. Es ist der grösste Dienstleistungssektor moderner Länder geworden mit enorm vielen lokalen und globalen Akteuren, die sich hier Macht und Geld holen wollen. Es braucht heute ein umfassenderes Zulassungsverfahren, dass die heutigen Anforderungen an ein wertvolles innovatives sicheres und kostenintensives Medikament auch erfüllt. Auch wenn die Argumente von Roger von Moos ja unbestreitbar zutreffen, kann ich somit die Schlussfolgerung nicht teilen. Denn es geht zuerst einmal nur um die formale Erstzulassung eines neuen Krebsmedikamentes. Die ebenso relevanten weiteren Fragen, wann und unter welchen gesetzlich-behördlichen, fachlichen, firmenstrategischen und versicherungstechnischen materiellen Bedingungen das Medikament dann den Patienten erreicht, sind von vielen weiteren Faktoren abhängig. Diese Fragen sind gerade mit der heute verlangten Datenlage der Erstzulassung nicht schlüssig zu beantworten und einige dieser Fragen wären gar nicht erst entstanden, wenn die heutige Zulassung nur wirklich nützliche und genügend sichere Medikamente auf den Markt entlassen würde.

Der *Nutzen* eines neuzugelassenen Medikamentes ist bei der heutigen Erstzulassung (Swissmedic, FDA und EMA) grossmehrheitlich noch gar nicht belegt [1-4], und sogar dort, wo wir randomisierte Phase III Daten haben, sind nur in knapp der Hälfte die minimalen Nutzenkriterien der ESMO erfüllt [5-7]. Doch solche Daten sind heute unerlässlich für die Kostenträger, damit sie ihren gesetzlichen Auftrag erfüllen können (WZW-Kriterien). Dies

gilt ebenso für unsere Patienten und uns Ärzte, um den sinnvollen und gleichberechtigten Zugang zur innovativen medikamentösen Behandlung garantieren und korrekte Therapieentscheidungen treffen zu können. Diese heute unbefriedigende Situation ist zwar formal wesentlich historisch bedingt und nicht etwa nur den Pharmafirmen oder den Zulassungsbehörden anzulasten. Aber dass die exorbitante und nicht zu rechtfertigende überspannte Preispolitik der neuen Krebsmedikamente jedoch die Politik weltweit aufgeschreckt hat bis in die globalen Gremien und Massenmedien hinein und dass dieser Druck sich nun auf die bisher recht freie Zulassungs- und Vergütungspraxis auswirkt, muss hier erwähnt werden [8]. Die Firmen selber haben ja die Zauberformel «pay for performance» ausgerufen und nun müssen sie auch liefern und eben diesen Zusatzwert, diesen *Nutzen* auch belegen! Der ganze heutige Zulassungsmechanismus nimmt darauf noch keine genügende Rücksicht und muss nun den heutigen Erfordernissen angepasst werden.

Also ohne neue nutzenfokussierten Voraussetzungen im Zulassungsablauf wird ein rechtzeitiger und fairer Zugang für die Patienten Spielball vieler Akteure mit unterschiedlichen bis diametralen Interessen und häufig fehlendem onkologischem Fachwissen bleiben. Wären die Daten im Zeitpunkt der Zulassung auch nutzenorientiert hinreichend überzeugend, würden letztlich schon heute alle Patienten die gleiche Chance haben, den sinnvollen Zugang zu innovativen Medikamenten rechtzeitig zu erhalten. Die Pharmafirmen müssten sich zudem wesentlich mehr anstrengen auf «Effectiveness» zu fokussieren und nicht nur zeigen, dass das neue Medikament auf den Tumor hochselektierter Patientengruppen einwirken kann («activity und efficacy») und genügend sicher ist (safety). Die entscheidende weitere Therapie-Optimierung wird dann grosszügig der klinisch-akademischen Forschung überlassen [9]. Gerade weil nach der einmal erteilten Zulassung meist das «dead end» für weitere pharmageträgten Studien zu dieser Indikation folgt, sogar dort wo nur ein «conditional approval» erteilt wurde, dürfen wir uns mit den heutigen Zulassungsbedingungen nicht mehr zufrieden geben. Dass sich die FDA nun hohe Bussen überlegt (für nicht gelieferte Daten nach der Zulassung), ist ein schwacher Trost: das wird dann ein-

KONTROVERSES THEMA: ZULASSUNG VON KREBSMEDIKAMENTEN

fach auch noch «eingepreist» und aus den übervollen Einnahmen abgedeckt. Ein sofortiger Zulassungsentzug wäre zwar logisch, kann aber wiederum vielen Patienten schaden, welche von einem solchen Medikament profitieren. Denn auch wenn die Firmen die verlangten Daten nicht liefern, heisst dies ja noch nicht, dass diese nicht positiv wären. Es ist einfach meist ein erheblicher Aufwand, den sich die Firmen bisher sparen wollten. Es muss nun richtig wehtun, wenn bei einem «conditional approval» geklemmt oder gefpuscht wird!

Also: nicht «weiter so», sondern wir müssen mit einer Revision der Medikamenten-Erstzulassung folgende Ziele erreichen:

1. Wenn der Nutzen eines neuen Medikamentes belegt ist, dann gilt die Zulassung gleichzeitig auch für die entsprechende Indikation im Rahmen der obligatorischen Grundversicherung. Der Weg über die Eidgenössische Arzneimittelkommission ist damit überflüssig und die neu zugelassenen Onkologika kommen automatisch auf die Spezialitätenliste. Solange es aber noch unklar ist, ob und wie der Nutzen eines neuen Medikamentes für den klinischen Einsatz dokumentiert ist, soll das Medikament nur im Rahmen von für die Zielpopulation repräsentativen klinischen Studien mit entsprechenden Endpunkten verfügbar bleiben [10]. Wo sich klar bereits ein Nutzen für z.B. eine Subgruppe vor der Zulassung abzeichnet, sind die Argumente ja vorhanden für einen begründeten «compassionate use»-Antrag an die Firma. Hier müssen wir aber noch absichern, dass wir die heute noch bestehende Ungleichbehandlung durch die Firmen überwinden können und es für den «compassionate use»-Zugang klare verpflichtende gesetzliche Richtlinien bzw. bundesrätliche Verordnungen auch für die US-basierten Firmen für die Schweiz gibt.
2. Wir brauchen eine Zulassungsergänzung für hochpräzise prädiktiv-selektive «targeted therapies» unabhängig von der Tumorspezifität, wie dies die FDA im Mai 2017 für Pembrolizumab im Fall von «mismatch repair deficienten» mutierten bzw. «microsatelliten» instabilen soliden Tumoren für Erwachsene und - sehr wichtig! - auch Kinder nun erstmals erlaubt hat (MSI-H Microsatelliten Instabilität bzw. dMMR mismatch repair deficiency).
3. Nach einer Erstzulassung müssen auch firmenunabhängig Indikationserweiterungen durch z.B. akademische Vertreter (z.B. SAKK, SPOG, IBCSG, usw.) und Behörden ermöglicht werden, nämlich dort, wo sich neue Therapieindikationen als klar wirksam und ohne gleichwertige Alternativen erweisen («best practice»). Die Firmen können dann eine sinnvolle Indikationserweiterung aus preisstrategischen Gründen nicht mehr verhindern. Damit dürften viele administrativ unsin-

nige «off-label»- und «off-limitatio»-Indikationen mit dem ganzen administrativen Leerlauf wegfallen.

4. Wir müssen die langfristige Sicherheit der neuen Medikamente besser sicherstellen, nachdem mehr ganz neue Therapien auch kurativ wirken und/oder längerfristig verabreicht werden müssen. Die langfristigen Effekte der Therapien müssen durch obligate «postmarketing surveillance» und selektive klinische Register erfasst und ausgewertet werden. Solche Studien müssen bereits zum Zeitpunkt der Zulassung initiiert und finanziell abgesichert sein und deren Daten müssen periodisch firmenunabhängig ausgewertet und publiziert werden.

Zusammenfassend kann der heutige Mechanismus der aktuellen Zulassungsbedingungen für Erstzulassungen bei Krebsmedikamenten nicht mehr befriedigen. Er hilft weder den Patienten, uns Ärzten noch der Gesellschaft und ist auch zunehmend für die Pharmafirmen nicht nur ein Reputationsrisiko, sondern auch materiell ein Schuss ins Bein.

Literatur

1. Davis C, Naci H, Gurpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 359: j4530, 2017.
2. Cohen D. Cancer drugs: high price, uncertain value. *BMJ* 359: j4543, 2017.
3. Del Paggo JC, Sullivan R, Schrag D, et al. Delivery of meaningful cancer care: A retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *Lancet Oncol* 18: 887-894, 2017.
4. Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival. An analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med* 175: 1992-1994, 2015.
5. Tibau A, Molto C, Ocana A, et al. Magnitude of clinical benefit of cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration. *J Natl Cancer Inst.* Published online Dec 13, 2017. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx232>
6. Das M. Many FDA-approved cancer drugs might lack clinical benefit. *Lancet Oncol* 19: e82, 2018.
7. Del Paggo JC, Azariah B, Sullivan R, et al. Do contemporary randomized controlled trials meet ESMO thresholds for meaningful clinical benefit? *Ann Oncol* 28: 157-162, 2017.
8. Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med* 177: 1569-1575, 2017.
9. McIntyre P. «How much is too much?» *Cancerworld Winter 2017/2018*: 26-32 (<http://cancerworld.net/wp-content/uploads/2017/10/CW80-Risks-Benefits.pdf>).
10. Ford I, and Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med* 375: 454-463, 2016.

Korrespondenz:

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny
Präsident Krebsforschung Schweiz KFS
Rosengartenstrasse 1d, CH-9000 St. Gallen
thomas.cerny@kssg.ch

Gelebte Vielfalt der Psychoonkologie in der Schweiz – vom Zentrumsspital zum Regionalspital

Patrick Nemeshazy (P.N.) vom Spital SRO (Spital Region Oberaargau) in Langenthal und Jürg Bernhard (J.B.) vom Inselspital in Bern berichten über ihre psychoonkologische Tätigkeit in ihren Institutionen.

In welcher Institution arbeiten Sie?

P.N. Ich arbeite an den Psychiatrischen Diensten SRO, welche Teil des Spitals in Langenthal sind. Sie decken die stationäre, teilstationäre und ambulante psychiatrische Versorgung des Oberaargaus ab. Im Ambulatorium ist auch ein psychoonkologisches Team integriert. Auf der Onkologie Langenthal arbeiten 2 Onkologinnen und ein Hämatologe.

J.B. Ich arbeite im Psychoonkologischen Dienst am Inselspital Bern. Unser Dienst ist in die Universitätsklinik für Med. Onkologie integriert und gehört damit zum Tumorzentrum / University Cancer Center Inselspital (UCI).

Wie ist bei Ihnen die psychoonkologische Versorgung organisiert und in die onkologische Behandlung integriert?

P.N. Unser psychoonkologisches Team besteht aus einer Ärztin, 2 Ärzten, 2 Psychologinnen und einem Psychologen, welche alle auch im allgemein-psychiatrischen Ambulatorium mitarbeiten. Alle onkologischen Patienten werden über die Psychoonkologie durch einen Flyer informiert, der ihnen in unserer Onkologie abgegeben wird. Die meisten Anmeldungen erfolgen durch die Onkologie. Die Patienten werden dann im Team verteilt und aufgegeben. Manchmal sind es auch die Angehörigen von Krebspatienten, die an unserem Ambulatorium angemeldet werden. Wir sehen die onkologischen Patienten für die eigentliche psychoonkologische Behandlung bei uns am allgemein-psychiatrischen Ambulatorium. Wir betreuen jedoch auch die hospitalisierten Patienten psychoonkologisch, hier allerdings nur konsiliarisch. Wir treffen uns mit den Onkologinnen und dem Hämatologen einmal im Monat zu einem psychoonkologischen Rapport. Hier werden komplexe Patienten oder Verläufe der Therapie besprochen. Ausserdem machen wir mit dem onkologischen Pflegeteam drei bis viermal im Jahr eine Fallbesprechung, an der dann auch die Onkologinnen und der Hämatologe anwesend sind. Das eigentliche psychoonkologische Team trifft sich alle 2 Monate zu einer Intervision, an die auch psychoonkologisch-versierte Psychotherapeuten der Region hinzukommen.



Patrick Nemeshazy ist Psychiater und hat die ärztliche Leitung der psychiatrischen Ambulatorien und des psychoonkologischen Teams inne, zusätzlich ist er auch Stv. Chefarzt am Psychiatrischen Dienst. Er ist Referent im Curriculum für Psychoonkologie und gibt Kommunikationsseminare für Onkologen.



Jürg Bernhard ist klinischer Psychologe und Psychoonkologe. Er leitet den Psychoonkologischen Dienst am Inselspital und ist in der Lebensqualitätsforschung (IBCSG, SAKK) und der Kommunikationsschulung von Ärzten und Pflegefachleuten in der Onkologie tätig.

J.B. Wir sind ein Team von vier Psychoonkologinnen/ Psychoonkologen und einem Musiktherapeuten. Die psychiatrische Delegation übernimmt teamintern eine psychiatrische Kollegin. Zusätzlich sind wir mit dem psychiatrischen Konsiliardienst vernetzt. Die organisatorische Einbettung in die Onkologie hat sich für die Patientennähe und interprofessionelle Zusammenarbeit als vorteilhaft erwiesen. Für die onkologischen Bettenstationen (Med./Rad.Onk., Leukämiestation) sowie die Palliativstation ist jeweils ein Mitarbeiter mit Liaisonfunktion zuständig (Teilnahme an Rapport, Visite u.a.). Bei der individuellen Betreuung wird jedoch dem Anliegen der Beziehungskonstanz nach Möglichkeit Rechnung getragen. Konsiliarisch sind wir im ganzen Inselspital tätig. Bei komplexen Fällen führen wir Fallbesprechungen auch auf nicht onkologischen Abteilungen durch, zur Entlastung der Behandelnden und Förderung eines integrativen Fallverständnisses. Eine gute interprofessionelle Zusammenarbeit setzt eine Reflexion der eigenen Teamkultur voraus, was wir durch regelmässige externe Supervision und Intervision mit externen Kolleginnen/Kollegen för-

dern. Rund 40% unserer Patientenkontakte und 50% der Gesprächszeit mit Patienten betrifft die ambulante Betreuung, vor allem themenbezogene Beratungen, Abklärungen und Psychotherapien. Die HNO und die Frauenklinik haben ein eigenes psychoonkologisches Angebot. Gemeinsame Anliegen koordinieren wir im Rahmen einer übergeordneten Plattform.

Was sind in Ihrem Alltag die wichtigsten Hürden für eine optimale Versorgung?

P.N. Es gibt häufig eine Hemmschwelle für Krebspatienten, zu uns ins psychiatrische Ambulatorium zu kommen. In diesen Fällen wäre es wahrscheinlich wünschenswert, wir hätten die Konsultationszimmer auf der Onkologie. Auf der anderen Seite hören wir immer wieder von unseren Patienten, dass sie es gerade schätzen, nicht an den gleichen Ort zu kommen, wo sie ihre Chemotherapien erhalten. Ausserdem denke ich, dass noch mehr Angehörige von einer psychoonkologischen Betreuung profitieren könnten.

J.B. Barrieren sind auch im Zentrum eine Herausforderung. Der wichtigste Faktor für den Zugang zu unserem Angebot sind engagierte Kolleginnen/Kollegen von Medizin und Pflege, welche die entsprechenden Indikationen bei den Betroffenen wahrnehmen. Komplexe Behandlungen mit mehreren involvierten Spezialisten sind anspruchsvoll. Nicht nur, weil es für die Patienten häufig nicht klar ist, wer für sie medizinisch zuständig ist, sondern weil der interprofessionelle Austausch ohne Initiative zur Koordination lediglich fragmentarisch erfolgt. Werden Patienten nach der Behandlung im Zentrum entlassen, fehlen in der Peripherie oftmals die erforderlichen psychoonkologischen Angebote.

Wo sehen Sie Lösungsansätze oder Entwicklungsmöglichkeiten oder was wünschen Sie sich?

P.N. Ein Problem sind die unterversorgten Angehörigen. Eine Möglichkeit wäre, die Information über die

Psychoonkologie dahingehend zu verbessern, das es klar wird, wie die psychoonkologische Betreuung helfen kann, den Alltag von Krebskranken aber auch ihrer Angehörigen zu erleichtern. Bei knappen Ressourcen könnte das Internet eine grosse Unterstützung darstellen. Es gibt sehr interessante Pilotprojekte sowohl in der Schweiz wie auch im Ausland.

J.B. Vergessen wir nicht, was die Integration psychosozialer Anliegen in die Biomedizin betrifft, wurde die Onkologie in den 80-er Jahren wegweisend für andere medizinische Disziplinen, z.B. mit spezialisierten Betreuungsangeboten für Patienten, Kommunikationsschulung für Behandelnde und psychoonkologischen Fragestellungen in klinischen Studien. In der Schweiz hat sich seit dem Nationalen Krebsprogramm II - mit einem klaren Bekenntnis zur Integration der Psychoonkologie in die onkologische Versorgung - viel bewegt. Ich wünsche mir, dass diese Entwicklung in Klinik, Lehre und Forschung weitergetragen wird.

Korrespondenz:

Dr. med. Patrick Nemeszazy
Stv. Chefarzt, Ärztl. Leiter Ambulatorien
Psychiatarische Dienste Spitalregion Oberaargau (SRO)
CH-4901 Langenthal
p.nemeszazy@sro.ch

Prof. Dr. phil. Jürg Bernhard
Leitender Psychologe
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
juerg.bernhard@insel.ch

Clinician Reflexivity Training – an alternative for clinical communication training

Friedrich Stiefel*, MD; Sandy Orsini; Céline Bourquin, PhD
Psychiatric Liaison Service, Lausanne University Hospital and Lausanne University, Lausanne

Communication in medicine

Over recent decades, patient's autonomy and shared decision-making have emerged as core values of medical care. This evolution implies a great deal of communication, a task clinicians are often not adequately prepared for. Communication competences of clinicians can nevertheless be improved by training, with a need of constant adjustment to a changing medicine. In this context, end of life (EOL) has emerged as a specific field closely, but not exclusively, related to the development of palliative care and to the awareness that dying patients represent a vulnerable population in need of clinicians who are able to communicate about sensitive issues such as hope or limited life expectancy.

EOL communication not only depends on clinicians' skills, but also on their psychological state when facing dying patients, and consists of cognitive, emotional, and relational elements [1]. Moreover, multiple barriers exist in daily clinics hampering adequate communication with dying patients and their loved ones [2]. Some of these barriers – to name a few – are related not only to the «inner world» of the clinicians, such as anxiety or anger when facing the limits of medicine, but also to contextual factors, such as institutional constraints (e.g., time pressure, inappropriate settings, fragmentation of care) and social influences (e.g., society's dominant discourses about death and dying) [3].

Additionally, criticisms against traditional Communication Skills Training (CST) programs have been raised over the last years [4, 5]. These criticisms can be summarized as follows. There are conceptual and theoretical problems associated with CST: e.g., «effective communication» remains undefined, to consider clinical communication as a set of discrete skills is problematic, or to use standardized communication methods may result in patient's feelings of de-subjectivation and alienation. Furthermore, the exclusion of clinicians in the development of CST hampers their potential to be learner-centered and fails to integrate their lived experiences and resources [6]. Finally, CST programs have become more and more specific (training for

patient recruitment in clinical trials, for cadaveric kidney requests in organ transplantation, etc.) [7] and generic aspects of communication, such as containing of emotions, construction of a therapeutic alliance or counter-reactions of clinicians tend to disappear from training.

Going beyond traditional communication training

We therefore conducted a study with the aim (i) to develop a communication training curriculum based on clinicians' lived experience and their perceived training needs, which (ii) addresses the topic of death and dying, which represents an emblematic issue and challenge for all clinicians regardless of their specialization, and (iii) takes into consideration the criticisms formulated towards CST, thereby contributing to a voiced call for innovation of these programs.

The research approach was based on eight focus-group (FG) discussions (within-group homogeneity) with physicians (n=28) and nurses (n=30) of different medical disciplines with a high prevalence of dying patients, namely geriatrics, internal medicine, oncology, and palliative care. The FG discussions explored:

- a. the training needs of participants and the perceived training needs of their medical colleagues' when encountering dying patients;
- b. participants' representations of an ideal physician providing EOL care (qualities and virtues).

Put differently, we aimed to gain information about (a) useful training contents and (b) training motivations based on perceived role models (imagined or real). Furthermore, expectations in terms of training format were elicited (e.g., setting, duration, competences of trainers or degree of professional homogeneity of future trainees). An inductive thematic analysis approach was used to analyze verbatim-transcribed FG interviews, and carried out based on the «immersion, reduction, and interpretation» process model [8].

Clinician Reflexivity Training

The developed training, which we call Clinician Reflexivity Training (CRT), has been influenced by different concepts, of which we will only discuss two. First, after years of teaching and researching on CST programs at the under- and postgraduate levels, we have shifted in postgraduate training our focus from skills and techniques to the «inner» world of the clinicians, especially clinicians' anxieties, defensive attitudes and other intra-psychic processes [9]. This shift is anchored in a psychodynamic understanding of the clinical interaction, which takes into account its relational, including unconscious, aspects. Second, our experiences led us to adopt a comprehensive framework of communication, which includes the role of the clinician's psychology, but also his lived experience, his socialization, and other contextual factors, be they institutional or societal [10]. This framework, embedded in the realm of the medical humanities, has multidisciplinary roots, and benefits from conceptual work originating from disciplines such as anthropology, sociology, and philosophy.

Our training is trainee-centered, since the contents of the curriculum are based on the analysis of data produced in the FG discussions, which then have been operationalized into pedagogic concepts. It is also practice-oriented, since it uses case vignettes and video-sequences (video-taped medical consultations with clinicians facing dying patients) to illustrate key topics (e.g., anxiety and defense mechanisms of clinicians).

The main pedagogical objectives of the training can be summarized as follows:

1. to increase participants' reflexivity by:
 - questioning established representations;
 - accessing their emotions and lived experience;
 - confronting them with the point of views of others;
 - eliciting attitudes and values within the group;
 - encouraging and discussing testimony;
2. to unify the professional/expert and the person (whole-clinician perspective) by:
 - raising awareness about one's own defenses, such as rationalization and splitting, and collective defenses, which tend to segregate patients from clinicians.

We have observed high satisfaction with training, and participants' change of attitudes towards death and dying, confirming that a process of introspection has been initiated. Moreover, the training is now locally anchored

by means of the cooperation with UNIL-EPFL advanced continuing education and will be repeatedly provided over the next years; train-the-trainer courses could be organized for teachers interested to implement the training in other regions of Switzerland.

Conclusion

Our training does not provide advice or focus technical skills, but aims to launch an introspective process and a conscientization within the clinicians, to enhance their reflexivity [11] and thus increase their relational openness when encountering patients.

Funding: The study was funded by the Swiss National Science Foundation (grant number 406740-139248).

References

1. Epstein R. Making communication research matter: what do patients notice, what do patients want, and what do patients need? *Pat Educ Couns* 60: 272-278, 2006.
2. Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ* 325: 687-700, 2002.
3. Stiefel F, Saraga M, Bourquin C. Clinical communication: don't forget the physician! *Med Educ* 51: 974-978, 2017.
4. Salmon P, Young B. Creativity in clinical communication: from communication skills to skilled communication. *Med Educ* 45: 217-226, 2011.
5. Stiefel F, Bourquin C. Communication in oncology: now we train—but how well? *Ann Oncol* 27: 1660-1663, 2016.
6. Mendick N, Young B, Holcombe C, Salmon P. How do surgeons think they learn about communication? A qualitative study. *Med Educ* 49: 408-416, 2015.
7. Jacoby L, Crosier V, Pohl H. Providing support to families considering the option of organ donation: an innovative training method. *Prog Transplant* 16: 247-52, 2006.
8. Forman J, Damschroder L. Qualitative content analysis. In: LA Siminoff (Eds.), *Empirical methods for bioethics: a primer* (pp. 39-62). New York, NY: JAI Press, 2008.
9. Bernard M, de Roten Y, Despland JN, Stiefel F. Communication skills training and clinicians' defenses in oncology: an exploratory, controlled study. *Psycho-Oncology* 19: 209-15, 2010.
10. Bourquin C, Saraga M, Marion-Veyron R, Stiefel F. Toward the lived experience of the physician. *Rev Med Suisse* 12: 293-95, 2016.
11. Liberati EG, Gorli M, Moja L, Galippo L, Ripamonti S, Scaratti G. Exploring the practice of patient centered care: the role of ethnography and reflexivity. *Soc Sci Med* 133: 45-52, 2015.

Correspondence:

Prof. Friedrich Stiefel and Dr. Céline Bourquin
Psychiatric Liaison Service, Les Allières
Av. de Beaumont 23, CH-1011 Lausanne-CHUV
frederic.stiefel@chuv.ch

Psychoonkologie in der Praxis – ein Einblick in die psychoonkologische Sprechstunde

Stefan Mamié, Dipl. Psych. FH, Psychoonkologischer Psychotherapeut SGPO
Sexualtherapeut DAS Uni Basel

Im folgenden Beitrag wird exemplarisch ein Arbeitsmorgen portraitiert, wie er im Rahmen eines in die Onkologie integrierten psychoonkologisch-psychotherapeutischen Dienstes stattfinden könnte. Vor dem Hintergrund der Umsetzung von Zertifizierungsvorgaben dürfte dieses Setting in der heutigen Zeit das am häufigsten vorkommende sein. Die Fallbeispiele stammen aus meiner eigenen Tätigkeit.

In die erste Stunde kommen Herr und Frau R. Sie ist 41-jährig und hat vor 4 Monaten die Behandlung (Operation, Chemotherapie) einer ausgedehnten Darmkrebs-erkrankung abgeschlossen. Die behandelnde Onkologin musste ihr ein erhebliches Rezidivrisiko mitteilen. Die Patientin hat sich inzwischen recht gut erholt. Der Zuweisungsanlass war ihr Bedürfnis nach Unterstützung im Umgang mit Ängsten sowie mit Veränderungen der Sexualität. Wir haben bereits einige Paar- und Einzelgespräche geführt. In den Einzelgesprächen stand ihre ungewohnte Ängstlichkeit davor, sich im öffentlichen Raum zu bewegen sowie die Verunsicherung der Patientin gegenüber ihrem Körper und der eigenen Attraktivität im Zentrum. Ihr Mann ist 44-jährig, hat an der Erkrankung und der Behandlung viel Anteil genommen und seine Frau mit ermutigenden Parolen unterstützt. Das Paar hat einen 13- und einen 20-jährigen Sohn sowie eine 15-jährige Tochter. In der vorhergegangenen Stunde zeigte sich eine durchaus brisante Beziehungsdynamik. Der Ehemann hat in den vergangenen Jahren die Berge entdeckt und verbringt gerne Zeit mit Wander- und Klettertouren. Er sieht sich als Förderer und Förderer einer körperlichen Rehabilitation bei seiner Frau, z.B. auch in Form von Bergwanderungen. Er bringt in der Stunde sein Anliegen ein, auch zwei oder dreitägige Touren gemeinsam mit seiner Frau zu unternehmen. Ihr jedoch ist das Schlafen in diesen «milbenverseuchten Wolldecken» der SAC Hütten ein Gräuel. Herr R. hält dagegen, dass er an den Abenden in diesen Hütten andere Paare kennenlerne, die so etwas auch gemeinsam machen würden. Sie kontert, er sei ein Egoist, dem nur seine eigenen Bedürfnisse wichtig seien. Das ist ein Affront für Herrn R., er ist nah daran, die Sitzung zu verlassen. Ich richte mich an ihn: «Herr R.,

gehen Sie nicht in die Beleidigung! Das kennen Sie zwar gut, sich abzuwenden, beleidigt zu sein und alles hinzuwerfen. Aber beleidigt sein führt zu weniger Verbindung. Bleiben Sie hier mit Ihrem Schmerz, mit Ihrer Trauer. Trauer schafft Verbindung. Spüren Sie den Schmerz, in Ihrem Engagement für Ihre Frau und in Ihrem Bedürfnis nach Gemeinsamkeit nicht gesehen zu sein, sich verkannt zu fühlen. Bleiben Sie beim Schmerz, bleiben sie verletzlich!» Herr R. kann die Einladung annehmen. Damit passiert etwas bei seiner Frau; sie fühlt seinen Schmerz, seine Trauer und seinen Wunsch nach Gemeinsamem ebenso wie seine Sorge, durch eine Auseinanderentwicklung die Verbundenheit mit ihr zu verlieren. Die Beiden verlassen die Stunde nachdenklich zugeneigt. In die heutige, neunte Stunde kommen beide sehr entspannt. Das Gespräch vom letzten Mal hätten sie in der Zwischenzeit weiter geführt. Sie haben neu vereinbart, jede Woche einen Abend gemeinsam zum Klettern in die Halle zu gehen – beide freuen sich, damit ein neues Feld gemeinsamer Aktivität teilen zu können. Frau R. hatte in der Zwischenzeit eine Nachkontrolluntersuchung; es konnte kein Hinweis auf erneutes Krankheitsgeschehen gefunden werden. Angesichts des medizinisch wie beziehungs-dynamisch erfreulichen Verlaufs wird vereinbart, die psychoonkologischen Termine auszudünnen und neu in Abständen von 4 – 6 Wochen wahrzunehmen.

Auftragsklärung ist jeder psychotherapeutischen und damit auch psychoonkologischen Beziehung ein wichtiges Thema. Ich habe kein Recht, jemanden zu behandeln, ohne von dieser Person dafür einen Auftrag erhalten zu haben. Bei der oben portraitierten Patientin waren die meisten der initial formulierten Ziele erreicht bzw. der Leidensdruck deutlich vermindert. Manchmal ist die Auftragsklärung bereits ein wichtiger Teil der psychoonkologischen Intervention. Dabei kann auch interdisziplinärer Klärungsbedarf aufkommen; möglicherweise bekomme ich seitens des zuweisenden Arztes explizit oder implizit einen anderen Auftrag, als vom Patienten selbst. Das erfordert dann eine differenzierte Rückmeldung und ggf. interdisziplinären Abgleich wie beim nächsten Patienten:

Von der chirurgischen Privatstation wurde Herr M., ein 61-jähriger Mann mit Diagnose Lungenkrebs angemeldet, aktuell Tag fünf nach Operation, in kurativer Behandlungsabsicht. Zuweisungsanlass Angst. Im Gespräch schildert mir Herr M., er sei noch nie im Leben im Spital gewesen. Er habe eine kleine Maurerfirma mit zwei Angestellten und habe in seinem Leben eigentlich immer gearbeitet. Wegen der ungewohnten Inaktivität bekäme eine Vielzahl beunruhigender Gedanken zu viel Raum. Häufig komme die Angst am späten Abend. Wenn er dann klinge, dauere es wohl mal bis zu zehn Minuten, bis die Pflegeperson komme. Während dieser Zeit verstärke sich seine Angst erheblich. Sie bringe ihm dann ein Temesta, es dauere bestimmt weitere zehn Minuten, bis dieses dann da sei. Inzwischen habe sich seine Angst bis zur Panik hochgeschaukelt. Wir sprechen mit der Pflege ab, ein Temesta auf seinem Nachttisch zu platzieren, um die sich verstärkende Angst bei Bedarf schnell abzufangen. Ein eingehenderes Gespräch über die Angstinhalte und den Umgang damit möchte der Patient auf die darauffolgende Woche verschieben. Die Intervention stellt sich hinterher als dienlich heraus; Herr M. berichtet, immer wenn Ängste aufgekommen seien, hätte er das Medikament neben sich angeschaut, sei aber zum Schluss gekommen, dass er es noch ohne dessen Einnahme schaffe. Er habe seit unserem ersten Gespräch keines mehr eingenommen.

Eine in der Psychoonkologie häufig vorkommende Indikation ist die Unterstützung der Patienten im Umgang mit belastenden Therapiefolgen wie in der folgenden Konsultation mit Frau K. Sie ist 48-jährig, Diagnose MammaCa, St. nach brusterhaltender Operation, aktuell vor dem 4. Zyklus adjuvanter Chemotherapie. Zuweisungsanlass waren Unwohlsein, Übelkeit und Stimmungstiefs. Frau K. lebt alleine und ist von Beruf Pflegefachfrau. Sie hat zwei erwachsene Töchter. Die heutige Sitzung ist die zweite Konsultation. Frau K. macht einen sichtlich mitgenommenen Eindruck. Die verordneten Antiemetika nimmt sie ein, bestätigt auch deren Wirkung auf die Übelkeit. Dennoch bleibe ein diffuses Gefühl des Unwohlseins und der Erschöpfung, von welchem sie sich sehr beeinträchtigt fühle. Sie berichtet, die meiste Zeit alleine zu verbringen; sie sei ja auch zu erschöpft, Besuche zu empfangen. Ich verweise hier auf die Gefahr eines Mangels an Ablenkung. Ihre Aufmerksamkeit liege möglicherweise auf der Selbstbeobachtung der vorhandenen Symptome mit entsprechend verstärkter Wahrnehmung derselben. Die Patientin ist einverstanden, in unserer Stunde eine aus der Hypnosetherapie stammende Dissoziationsübung zu versuchen. «Die Belastungen durch die Therapie sind üblicherweise intensiv, das lässt sich nicht wegmachen und auch nicht weg diskutieren. Aber dann ist die Frage, was kann uns denn dabei helfen, diese Last zu tragen? Das sind natürlich diejenigen Dinge, die wir gerne tun, die uns

Spas bereiten. In der Fachsprache gibt es dafür das Wort Ressourcen. Oft ist der Zugang dazu wegen der Behandlungsfolgen eingeschränkt oder verhindert, und dann erst wird es für viele Patienten schwierig. Was wäre das denn bei Ihnen? Wie tanken Sie wieder Kraft, was machen Sie gerne?» Für Frau K. ist der Inbegriff von Entspannung eine Schifffahrt auf dem in der Nähe ihres Wohnortes gelegenen See. Wir vertiefen die Wahrnehmung ihres Erlebens, indem ich sie detailliert schildern lasse, was sie auf dieser Schifffahrt sieht, welche Geräusche sie hört, welche Gerüche sie wahrnimmt. Ihre Körperhaltung hat sich inzwischen entspannt und ihr Gesichtsausdruck ist deutlich aufgehellt. «Wie läuft das denn ab auf so einer Schifffahrt – gibt es da auch etwas zu essen?» «Ja natürlich», ruft Frau K. und beschreibt, wie gerne sie sich jeweils ein Fischgericht bestellt. Auch das unterstütze ich mit Intensivierung der visuellen, olfaktorischen und gustatorischen Erlebensparameter. So haben wir in dieser Stunde eine wunderbare Schifffahrt erlebt. Ihre Befindlichkeit wird von Frau K. hinterher als deutlich verbessert beschrieben. Wir schmunzeln gemeinsam darüber, dass nicht wenige Gesunde auf Schifffahrten und Fischessen womöglich mit Unwohlsein oder gar Übelkeit reagieren würden. Ich unterstelle ihr hier eine offensichtlich besondere Kompetenz im Umgang mit Übelkeit verursachenden Einflüssen und vermute, dass sich diese möglicherweise auch in Bezug auf die Chemotherapie nutzen liesse – vom ausgelieferten Opfer zur gestaltenden Spezialistin. Diese neue Sichtweise gefällt Frau K.

Ich freue mich über die vor dem Mittagessen anstehende Erstkonsultation. Mein Engagement in Form von Referaten im Onkologenteam für eine stärkere Beachtung der Sexualität beginnt Früchte zu tragen: Herr G. wurde vom Onkologen zugewiesen bei Status nach AML, Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, in kompletter Remission, Behandlungsabschluss vor ca. fünf Monaten. Anlass für die Zuweisung war depressives Erleben bei Störung der Sexualfunktion. Herr G. lebt mit seiner Ehefrau und 4 Kindern im Alter von 18, 10, 7 und 4 Jahren. Er ist selbstständig als Informatiker in einer gemeinsam mit einem Kollegen vor zwei Jahren übernommenen Firma. Wegen den Therapiefolgen ist die aktuelle Arbeitsfähigkeit 60%. Herr G. beschreibt als sein Hauptproblem die Sexualität. Seit der letzten chemotherapeutischen Behandlung bestünde eine Erektile Dysfunktion. Keine Morgenerektionen, keine Spontanerektionen, keine Erektionen unter Stimulation. Orgasmusreflex auslösbar, jedoch schmerzhaft, u.a. darum keine weiteren Versuche unternommen. Bis jetzt weder PDE-5 Hemmer noch andere Erektionshilfesysteme eingesetzt. Empfindungsfähigkeit an der Eichel reduziert; der Patient berichtet auch über erhebliche Empfindungseinbussen an Füßen, Fingerkuppen und beim Geschmack. Erhöht

tes Schlafbedürfnis (10-11h vs früher 5-6h), verminderter Antrieb. Libido deutlich vermindert. Nach Angaben des Patienten vor der Erkrankung normale Libido, regelmäßiger Geschlechtsverkehr, keine Erektionsunregelmässigkeiten.

Ich erkundige mich bei Herrn G., wie er denn bisher mit der Einschränkung umgegangen sei. Er habe zwei oder dreimal versucht, sich seiner Frau sexuell anzunähern. Dabei sei bei ihm im Genitalbereich aber gar nichts passiert. Er habe das als frustrierend erlebt und auf weitere Versuche verzichtet. Ich biete Herrn G., mit dem spontan ein guter Rapport besteht, hier recht direkte Rückmeldungen an: «Wenn Sie einen Bogen um die Sexualität machen, wird sich der aktuelle Zustand eher nicht verändern. Sie tragen durch Vermeidung dazu bei, dass es so bleibt». Das kann Herr G. leicht nachvollziehen. «Und das Zweite ist, dass mich Ihr Misserfolg nicht wundert, angesichts Ihrer zielorientierten Herangehensweise». Herr G. ist verwundert, will wissen, wie ich das meine. «Nun ja, Sexualität ist ja viel mehr als die Funktion des Penis. Sie drücken Ihre Zuneigung aus, stellen Nähe her. Es könnte gemeinsam mit Ihrer Frau ja auch Entspannung entstehen, Zärtlichkeitsaustausch usw. Gäbe es nicht viel mehr zu geniessen, als das, was Ihnen an Empfindung im Genitalbereich aktuell gerade nicht zugänglich ist? Wäre es möglich, damit zu starten, was im Moment schon wieder geht und darauf zu verzichten, sich an dem zu messen, wie es früher war und im Vergleich dazu zu versagen?» Herr G. bringt ein, sich ganz allgemein verunsichert zu fühlen. Er erlebe sich als wesensverändert; habe seinen bisher eher draufgängerischen Charakter verloren. Damit einhergehend erlebe er eine Verminderung der Lebensfreude und zeitweise eine deprimierte Stimmung. Er frage sich, ob die Behandlung auch einen Effekt auf seinen Testosteronspiegel gehabt habe. Seine Partnerschaft sei stabil, seine Ehefrau könne mit der Einschränkung zur Zeit problemlos leben, sie sei erst einmal froh, ihn überhaupt noch zu haben. Wir einigen uns wegen den Zweifeln betreffend Testosteronspiegel sowie zur Evaluation verschiedener

Erektionshilfesysteme für eine Anmeldung in der urologisch-andrologischen Sprechstunde. Zudem vereinbaren wir weitere begleitende Gespräche zur Erarbeitung eines Umgangs mit den vorhandenen Defiziten bzw. Erweiterung des Verhaltens- und Erlebensrepertoires.

Der Morgen ist damit bereits um - die psychoonkologische Arbeit ist inhaltlich so vielfältig wie die Lebensentwürfe unserer Patienten. Falls Sie Lust auf mehr bekommen haben finden Sie zwölf differenzierte Falldarstellungen bei Sabine Lenz [1]. Vor dem Hintergrund jahrzehntelanger Erfahrung mit vielen Fallbeispielen sowie eigener Betroffenheit ist das Buch von Peter Weyland [2] geschrieben. Eine Übersicht zum Fachgebiet findet sich in der neu aufgelegten Ausgabe von Onkologische Krankenpflege [3]. An Patienten und ihre Angehörigen richtet sich unser psychoonkologischer Ratgeber [4].

Literatur

1. Lenz S. Die Fähigkeit zu sterben – Meine psychologische Arbeit mit Krebskranken. Reinbek: Rowohlt, 2014.
2. Weyland P. Das Psychoonkologische Gespräch. Stuttgart: Schattauer, 2017.
3. Mamié S, Dietrich L. Psychoonkologie. In: Margulies A, Kroner Th, Gaisser A, Bachmann-Mettler I (Hrsg). Onkologische Krankenpflege. Heidelberg: Springer, 2017.
4. Künzler A, Mamié S, Schürer C. Diagnose-Schock Krebs. Hilfe für die Seele – Konkrete Unterstützung – Für Betroffene und Angehörige. Heidelberg: Springer, 2012.

Korrespondenz:

Stefan Mamié, Dipl. Psych. FH
Psychoonkologischer Psychotherapeut SGPO
Sexualtherapeut DAS Uni Basel
Anstellung bei Krebsliga Zürich. Praxis für
Psychoonkologie: www.zuerich.krebsliga.ch
Praxis: Rothüsliweg 17, CH-8200 Schaffhausen
www.stefanmamie.ch, stefan.mamie@gmx.ch

Communication Skills Training in Oncology

Prof. Dr. med. Wolf Langewitz, Division of Psychosomatic Medicine/Internal Medicine, University Hospital Basel

Background

Almost everybody has heard horror tales of someone who was shocked after a doctor told him or her bad news in a rude manner. Breaking bad news (BBN) has been viewed as the culmination point of difficult conversations, where the quality of a health care provider's professional communication skills will be exposed without mercy. What the term «professional» refers to, has been defined mainly by professionals themselves and goes back to seminal papers in the nineties of the last century [e.g. 1, 2, 3].

State of the art: Do trainings improve communication skills?

A large amount of research has demonstrated that communication skills training (CST) is feasible and successful: participants usually communicate better than before (e.g. [4], reviews in: [5, 6]). Thus, CST in BBN has become mandatory in Switzerland and in other countries in Europe and in the US [7].

The dilemma: Communication is improving - patients don't profit

By and large, results show that patients do not profit from a professional after CST. In a large and extremely carefully done study by R. Curtis et al. [8], the authors were unable to find any improvement in patient reported quality of communication, quality of end of life care, and depression scores.

Do we train the wrong communication skills?

If we look at patients' or relatives' stories about the moment of being given bad news, one over-arching theme evolves: They were overwhelmed and report that they were given no time to react to the information. However, how to give information in a patient-centred way, is almost neglected in most CST, not only in oncology. Instead, these trainings stress the importance of responding to emotions. One might argue, that responding to emotions is all the more important the worse doctors were trained in the provision of information. Patients themselves corroborate the importance of giving information, because most questionnaire and interview studies show that they expect high quality information first and foremost from oncologists, however not necessarily so from nurses. Forsey et al. [9]

compared doctors' and nurses' accounts of emotional care for parents of children with leukaemia. Doctors relied on the quality of continuous care of the child and on the provision of (positive) prognostic information; they «did not think they could reassure parents by eliciting and explicitly discussing parents' fears. In contrast, nurses relied on psychological skills and explicit discussion of parents' emotions to provide reassurance». Young [10] showed that parents valued a doctor's perceived medical competence and drew emotional support from his or her authority. Mendick et al. [11] showed that breast cancer patients and their surgeons shared a common agenda, in that both groups stressed the importance of honest information, information that preserved hope, displayed expertise, and a sense of relationship. In a series of empirical papers on the provision of hope a similar picture emerged: hope was largely attributed to the sense of being informed completely and honestly (e.g. [12-15]), although professionals continuously have to strike a balance between information and hope [16].

Is the focus on the very moment of breaking bad news not well chosen?

One might argue that *unexpected* bad news always comes as a shock, no matter how well someone is communicating; patients recall of the professional's communication in this moment of drastically reduced receptiveness may be overshadowed by the impact of the information; how it was framed and whether or not the professional responded to emotions in an especially empathic way may well go un-recognised. Responding to emotions – and information needs – in the time following the initial event might however be worth training.

Is our focus on skills as opposed to attitudes the wrong choice?

I would argue that nobody knows for sure because a comparison of these two approaches is missing. The attitude we are aiming for in training is best described as benevolent curiosity towards the patient as person and a willingness to respond to his or her responses and demands in a flexible way. Flexibility however, is easier to practice, when someone is certain in what he or she is doing. And there training (the right) skills might be helpful.

References

1. Fallowfield L. Giving sad and bad news. *Lancet* 341: 476-478, 1993.
2. Maguire P. Improving communication with cancer patients. *Eur J Cancer* 35:1415-1422, 1999.
3. Ptacek JT, Eberhardt TL. Breaking bad news. A review of the literature. *Jama* 276: 496-502, 1996.
4. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 650-656, 2002.
5. Barth J, Lannen P. Efficacy of communication skills training courses in oncology: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 22: 1030-1040, 2011.
6. Moore PM, Rivera Mercado S, Grez Artigues M, Lawrie TA. Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003751, 2013.
7. Dittrich C, Kosty M, Jezdic S, et al. ESMO / ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2016. *ESMO Open* 1: e000097, 2016.
8. Curtis JR, Back AL, Ford DW, et al. Effect of communication skills training for residents and nurse practitioners on quality of communication with patients with serious illness: a randomized trial. *Jama* 310: 2271-2281, 2013.
9. Forsey M, Salmon P, Eden T, Young B. Comparing doctors' and nurses' accounts of how they provide emotional care for parents of children with acute lymphoblastic leukaemia. *Psychooncology* 22: 260-267, 2013.
10. Young B, Ward J, Forsey M, et al. Examining the validity of the unitary theory of clinical relationships: comparison of observed and experienced parent-doctor interaction. *Patient Educ Couns* 85: 60-67, 2011.
11. Mendick N, Young B, Holcombe C, Salmon P. Telling everything «but not too much»: the surgeon's dilemma in consultations about breast cancer. *World J Surg* 35: 2187-2195, 2011.
12. Clayton JM, Hancock K, Parker S, et al. Sustaining hope when communicating with terminally ill patients and their families: a systematic review. *Psychooncology* 17: 641-659, 2008.
13. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, et al. Communicating with realism and hope: incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. *J Clin Oncol* 23: 1278-1288, 2005.
14. Parker PA, Baile WF, de Moor C, et al. Breaking bad news about cancer: patients' preferences for communication. *J Clin Oncol* 19: 2049-2056, 2001.
15. Salmon P, Hill J, Ward J, et al. Faith and protection: the construction of hope by parents of children with leukemia and their oncologists. *Oncologist* 17: 398-404, 2012.
16. Curtis JR, Engelberg R, Young JP, et al. An approach to understanding the interaction of hope and desire for explicit prognostic information among individuals with severe chronic obstructive pulmonary disease or advanced cancer. *J Palliat Med* 11: 610-620, 2008.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Wolf Langewitz
 Division of Psychosomatic Medicine/
 Internal Medicine
 University Hospital Basel, Hebelstrasse 2
 CH-4031 Basel
 wolf.langewitz@usb.ch

Cancer Related Fatigue (CRF): Was Sie darüber wissen sollten

Prof. em. Dr. med. Alexander Kiss, Universitätsspital Basel

Die folgenden Überlegungen sind geprägt durch meine klinischen Erfahrungen mit Patienten mit CRF (der deutsche Begriff «Tumor-assoziierte Müdigkeit» hat sich nicht wirklich durchgesetzt) als auch die Begutachtung der Arbeitsfähigkeit dieser Patienten. Zusätzlich stütze ich mich auf neue Richtlinien [1, 2] sowie die aktuelle Literatur zu CRF.

Wie ist die CRF definiert?

Laut NCCN wird CRF wie folgt definiert: «CRF is a distressing, persistent, subjective sense of physical, emotional and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity and interferes with usual functioning.»

Wenn Gesunde müde sind, ruhen sie sich aus und/oder schlafen, worauf die Müdigkeit verschwindet oder deutlich reduziert ist. Anders bei Patienten mit CRF: Schon eine im Vergleich zu Gesunden deutlich geringere Ak-

tivität erschöpft sie nach kurzer Zeit, und Ruhe und/oder Schlaf (der oft gestört ist) führt nicht zu einem Verschwinden der Müdigkeit, sondern diese bleibt bestehen. Die Lebensqualität ist oft deutlich eingeschränkt und viele dieser Patienten haben auch depressive Symptome. Die Intensität und Dauer der CRF kann von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein.

Wie wird die CRF diagnostiziert?

Ein allgemein verbindliches Diagnoseschema gibt es nicht. Klinisch und gutachterlich gut brauchbar sind die diagnostischen Kriterien von Cella et al. [3].

Was sind die Ursachen der CRF?

Ein multifaktorielles Geschehen wird vermutet, vieles bleibt unklar: Biologische Faktoren (z.B. Zytokine), somatische Faktoren (z.B. Anämie), therapiassoziierte Faktoren (z.B. Chemotherapie und/oder Bestrahlung)

Tab. 1. Proposed (1998 draft) ICD-10 Criteria for Cancer-Related Fatigue [3].

Six (or more) of the following symptoms have been present every day or nearly every day during the same 2-week period in the past month, and at least one of the symptoms is (A1) significant fatigue.

- A 1. Significant fatigue, diminished energy, or increased need to rest, disproportionate to any recent change in activity level
- A 2. Complaints of generalized weakness or limb heaviness
- A 3. Diminished concentration or attention
- A 4. Decreased motivation or interest to engage in usual activities
- A 5. Insomnia or hypersomnia
- A 6. Experience of sleep as unrefreshing or nonrestorative
- A 7. Perceived need to struggle to overcome inactivity
- A 8. Marked emotional reactivity (eg, sadness, frustration, or irritability) to feeling fatigued
- A 9. Difficulty completing daily tasks attributed to feeling fatigued
- A10. Perceived problems with short-term memory
- A11. Postexertional malaise lasting several hours
- B. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning
- C. There is evidence from the history, physical examination, or laboratory findings that the symptoms are a consequence of cancer or cancer therapy.
- D. The symptoms are not primarily a consequence of comorbid psychiatric disorders such as major depression, somatization disorder, somatoform disorder, or delirium.

und psychosoziale Faktoren (z.B. Depression und/oder schlechter Schlaf) sind mit CRF assoziiert und/oder werden als mitverursachend angesehen.

Wie häufig ist die CRF und wie ist der Verlauf?

Zur Häufigkeit schreibt Mustian [4]: «CRF is one of the most common and disabling adverse effects reported by patients with cancer during and after treatment». Im zeitlichen Verlauf nimmt die Intensität der Symptome der CRF mit der Zeit meist ab, erreicht aber oft nicht die Ausgangswerte vor der Krebsbehandlung. Z.B. haben von 218 Frauen 5 Jahre nach der Behandlung (Brustkrebs) noch 12% eine CRF [5]. Im Einzelfall ist die Prognose schwierig.

Soll ein Screening von CRF etabliert werden?

Sowohl die Clinical Practice Guidelines zur CRF des NCCN [2] als auch die American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Adaptation [1] empfehlen, bei allen Patienten regelmässig ein Screening zu machen. Empfohlen wird die Frage: «How would you rate your fatigue on a scale of 0 (no fatigue) - 10 (worst fatigue you can imagine) over the past 7 days?» Die Intensität der CRF wird beschrieben als «vorhanden bis mild (0-3)», «mittelschwer (4-6)» oder «schwer (7-10)». Abhängig von dieser Einteilung werden die Patienten unterschiedlichen Behandlungspfaden zugeführt. Andere Guidelines empfehlen ein solches Screening nicht [6].

Wie kann man die CRF behandeln?

Nach der Diagnose müssen zuerst nach medizinisch behandelbaren Ursachen der CRF gesucht werden (z.B. Anämie, Hypothyreose, pulmonale und kardiale Ursachen, usw.) [2].

Der Patient soll über Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten der CRF informiert werden. Psychoedukation (educational interventions) alleine ist kaum wirksam [7].

Wirksam sind:

1. Körperliche Betätigung

In einer Cochrane Review «Exercise therapy for chronic fatigue syndrome» konnte klar gezeigt werden, dass regelmässige körperliche Betätigung die Beschwerden durch die CRF reduziert [8].

2. Psychotherapeutisch/psychosoziale Interventionen

Im Vergleich zu einer Wartekontrollgruppe ist kognitive Verhaltenstherapie wirksamer [9], was aber nicht auf eine vermehrte körperliche Betätigung zurückzuführen ist [10]. In einer palliativen Situation sind psychosoziale Interventionen nicht wirksam [11].

3. **Kombination von 1. und 2. sind wirksam** [4].

4. Medikamente

In RCT konnte keine Wirksamkeit für Methylphenidat und Modafinil nachgewiesen werden [12, 13]. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen verbessert Cortison die Beschwerden der CRF [14]. Antidepressive Medikation bessert die depressiven Symptome, jedoch nicht die Intensität der CRF [15].

5. Komplementärmedizin

In RCT wurde die Wirksamkeit von Akupunktur [16], Meditation [17] und Massage [18] nachgewiesen. Nicht wirksam ist Ginseng [19]. Die Wirksamkeit der therapeutischen Massnahmen ist oft nicht so gross wie erwünscht. Das rechtfertigt nicht den gelegentlichen therapeutischen Nihilismus von Professionellen.

Kann die CFR die Arbeitsfähigkeit einschränken?

Bei einem kleinen Teil der Patienten ist die Arbeitsfähigkeit auch längerfristig eingeschränkt. Früher wurde die CRF von Gutachtern häufig fehldiagnostiziert (z.B. als somatoforme Störung, Neurasthenie), was dazu führte, dass sie die Arbeitsfähigkeit als nicht eingeschränkt diagnostizierten [20]. Im Urteil vom 19.06.2013 stellte das Bundesgericht klar: «Krebsbedingte Fatigue ist ein multidimensionales Syndrom, unter dem die Mehrheit der Krebspatientinnen und -patienten während der Therapie leidet. Die CRF kann viele Jahre nach Therapieabschluss andauern und wird durch physische, psychologische und auch soziale Faktoren beeinflusst. Alle Erklärungsmodelle zur Ursache und Entstehung von Müdigkeits- und Erschöpfungssyndromen geben von komplexen und multikausalen Vorgängen aus. Bei der CRF können diese durch den Tumor bedingt oder Folge der Therapie, aber auch Ausdruck einer genetischen Disposition, begleitender somatischer oder psychischer Erkrankungen, wie auch verhaltens- oder umweltbedingter Faktoren sein.»..... «Als Begleitsymptom onkologischer Erkrankungen und ihrer Therapie liegt der CRF zumindest mittelbar eine organische Ursache zugrunde, weshalb es sich mit der Vorinstanz nicht rechtfertigt, sozialversicherungsrechtlich auf die tumorassoziierte Fatigue die zum invalidisierenden Charakter somatoformer Schmerzstörungen entwickelten Grundsätze (BGE 130 V 352) analog anzuwenden [21]».

Literatur

1. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 32: 1840-1850, 2014.
2. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, et al. Survivorship: fatigue, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 12: 876-887, 2014.

3. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 19: 3385-3391, 2001.
4. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 3: 961-968, 2017.
5. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol* 30: 1805-1812, 2012.
6. Berger AM, Mitchell SA, Jacobsen PB, Pirl WF. Screening, evaluation, and management of cancer-related fatigue: Ready for implementation to practice? *CA Cancer J Clin* 65: 190-211, 2015.
7. Bennett S, Pigott A, Beller EM, et al. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 11: CD008144, 2016.
8. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 4: CD003200, 2017.
9. Gielissen MF, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 24: 4882-4887, 2006.
10. Gielissen MF, Wiborg JF, Verhagen CA, Knoop H, Bleijenberg G. Examining the role of physical activity in reducing postcancer fatigue. *Support Care Cancer* 20: 1441-1447, 2012.
11. Poort H, Peters M, Bleijenberg G, et al. Psychosocial interventions for fatigue during cancer treatment with palliative intent. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 7: CD012030, 2017.
12. Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol* 31: 2421-2427, 2013.
13. Spathis A, Fife K, Blackhall F, et al. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 32: 1882-1888, 2014.
14. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 31: 3076-3082, 2013.
15. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 21: 4635-4641, 2003.
16. Cheng CS, Chen LY, Ning ZY, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in lung cancer patients: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Support Care Cancer* 25: 3807-3814, 2017.
17. Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 121: 1231-1240, 2015.
18. Kinkead B, Schettler PJ, Larson ER, et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer*, 2017. doi: 10.1002/cncr.31064 [Epub ahead of print]
19. Yennurajalingam S, Tannir NM, Williams JL, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Panax Ginseng for Cancer-Related Fatigue in Patients With Advanced Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 15: 1111-1120, 2017.
20. Kiss A. Wie soll man begutachten? Cancer-related Fatigue und was Gutachter und IV-Stellen daraus mach(t)en. *Schweizerische Ärztezeitung* 98: 966-969, 2017.
21. BGE 139 V 346 vom 19.06.2013 (8c_32-2013).

Korrespondenz:

Prof. em. Dr. med. Alexander Kiss
FMH Allgemeine Innere Medizin
Fähigkeitsausweis Psychosomatische und
Psychosoziale Medizin (SAPPM)
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21/Petersgraben 4, CH-4031 Basel
alexander.kiss@usb.ch

Quality of life research: impact on patient care

Karin Ribbi, PhD, Head IBCSG/SAKK Quality of Life Office
 Jürg Bernard, PhD, Senior Advisor IBCSG/SAKK Quality of Life Office

Psycho-oncology has been defined as dealing with the «suffering of the mind» that occurs with cancer by addressing the physical, psychological, social, spiritual and existential dimensions [1]. Within this subspecialty, quality of life (QoL) research has emerged in order to give patients a voice in evaluating anti-cancer therapies and supportive interventions. Today, the standardized assessment of health-related QoL is an integral part of clinical research in oncology [2-4], and refers to the patients' view of the effect of their disease and treatment on the physical, psychological, and social aspects of daily life, covering functional status, symptoms of the disease and side effects.

In Switzerland, giving a voice to patients within clinical trials has been the goal of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) and the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) since the late 1980s. IBCSG started to assess QoL as a complementary outcome in large-scale adjuvant trials for early breast cancer. At that time, QoL research was in its infancy. IBCSG faced the challenge to develop simple indicators applicable in international multi-lingual trials. The SAKK has also a long-standing tradition in addressing psycho-oncological questions in phase II and III trials. Currently, 16 SAKK trials in different diseases and stages (breast, colorectal, lung, prostate and bladder cancer, multiple myeloma and soft tissue sarcoma) include QoL endpoints. Further endpoints are addressing neuro-cognitive function in patients with limited disease small-cell lung cancer who receive early prophylactic cranial irradiation (SAKK 15/12), fear of recurrence in patients undergoing radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy (SAKK 09/10), and geriatric domains in elderly patients with advanced breast cancer receiving eribulin as 1st line treatment (SAKK 25/14). The potential clinical impact of this kind of patient-oriented research is illustrated by selected examples.

Effect of real-time electronic monitoring of patient-reported symptoms and clinical syndromes

Patients with advanced, incurable cancer, receiving anti-cancer treatment often experience multidimensional symptoms. The SAKK 95/06 trial tested the effect of real-time monitoring of patient-reported outcomes (symptoms, nutritional intake) and clinical data (e.g. body weight, medications for pain and cachexia) on QoL of patients with various incurable, solid tumors [5]. Although the immediate provision of this data to the treating oncologist had a marginal clinically relevant effect on global QoL, the symptom burden was significantly reduced. This intervention also

showed a trend for better physician-patient communication and improved patients' coping with disease and treatment. The results of this study support the current international development to integrate electronic patient-reported symptom monitoring into routine care of patients, with advanced cancer, to improve symptom management.

Training doctors' communication skills to improve patient and doctors' outcomes

Decision-making preferences of patients with cancer are not always met and oncologists' perceptions may be inconsistent with patients' stated preferences. These difficulties are heightened when discussing a clinical trial, as leading to poor trial accrual and questionable quality of informed consent [6]. In the IBCSG Communication Trial, doctors from Australia/New Zealand, Switzerland, Austria and Germany were randomized to participate in a training with standardized teaching material and role playing to enhance clear and ethical information delivery about treatment options and to encourage shared decision making. Overall, breast cancer patients were satisfied with their treatment decision, consultation and oncologists' consultation skills, but the effect of the training on reducing patients' decisional conflict two weeks after the consultation was marginal [7]. Those patients who directed treatment decisions, even if more than they indicated beforehand, fared better on all decision-related outcomes [8]. Regarding clinical trial discussion, there was a discordance between oncologists and their patients, particularly when the oncologist indicated that a trial was discussed [9].

Adjuvant endocrine treatment of premenopausal women with breast cancer

The clinical results of the IBCSG SOFT and TEXT trials showed that ovarian suppression cannot be recommended for every women, yet adding it to tamoxifen can reduce breast cancer recurrence in higher-risk patients who remain premenopausal after chemotherapy, particularly in women under the age of 35 [10]. In addition, adjuvant treatment with exemestane is more effective than tamoxifen in preventing recurrence when combined with ovarian suppression [11]. The QoL analyses of these trials complemented these results by demonstrating that ovarian suppression added to tamoxifen resulted in worse menopausal symptoms than tamoxifen alone, particularly within the first two years of treatment. Patients receiving the combined treatment experienced vasomotor and sexual symptoms as most burdensome [12]. If exemestane or tamoxifen was combined with ovarian suppression, the efficacy benefit of

the aromatase inhibitor was achieved without an impact on overall QoL. However, the two treatments showed differential effects on endocrine symptoms. Symptom experience was not exacerbated by the addition of chemotherapy [12, 13]. Patients younger than 35 years receiving ovarian suppression experienced a similar level of symptom burden as older premenopausal women [14]. Finally, adding ovarian suppression to adjuvant oral endocrine therapy did not substantially impair global cognitive function [15]. This patient-reported information can support physicians and women affected by breast cancer to individually tailor therapy, based on age, tumor biology and patient preferences. Further ongoing analyses of SOFT and TEXT will provide more insight into sexual function and depression.

Psychological distress, fertility concerns, and decisional conflict in young women with breast cancer attempting pregnancy

Young women with breast cancer face psychological difficulties as a consequence of treatment-associated reproductive changes including premature menopause that may affect their ability to have children. In the ongoing IBCSG POSITIVE trial, young women with endocrine responsive breast cancer who desire pregnancy can interrupt endocrine therapy after having completed ≥ 18 but ≤ 30 months to get pregnant. Up to two years of interruption are allowed for pregnancy, delivery, breastfeeding or failure to conceive. At the end of this period, resumption of endocrine therapy is planned in order to complete full duration. This trial provides a unique opportunity to prospectively study the specific issues of psychological distress, fertility concerns and decisional conflict experienced by these women.

Current challenges of quality of life research

New therapies carry new experiences for patients, with potentially significant psychological and social effects, either positive or negative. Quality of life research is facing the challenge to evolve in the area of personalized medicine with an increasing number of molecularly targeted agents added to the therapeutic options used so far. Critics have been raised, for example, regarding the capacity of the standardized and widely used QoL questionnaires developed 30 years ago, to capture the specific side-effects experienced by patients receiving immunotherapy [16, 17]. If it is concluded from phase III trials that immunotherapies have little impact on QoL, the net impact of these therapies may be underestimated depending on the measures used. This leaves us to emphasize that, in times of significant advances in biomedicine, we should not neglect the patient voice in clinical research.

References

- Holland JC: History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. *Psychosom Med* 64: 206-221, 2002.
- Brundage M, Blazeby J, Revicki D, et al. Patient-reported outcomes in randomized clinical trials: development of ISOQOL reporting standards. *Qual Life Res* 22:1161-1175, 2013.
- Bottomley A, Pe M, Sloan J, et al. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol* 17: e510-e514, 2016.
- Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol* 30: 4249-4255, 2012.
- Strasser F, Blum D, von Moos R, et al. The effect of real-time electronic monitoring of patient-reported symptoms and clinical syndromes in outpatient workflow of medical oncologists: E-MO-SAIC, a multicenter cluster-randomized phase III study (SAKK 95/06). *Ann Oncol* 27: 324-332, 2016.
- Brown RF, Butow PN, Ellis P, et al. Seeking informed consent to cancer clinical trials: describing current practice. *Soc Sci Med* 58: 2445-2457, 2004.
- Bernhard J, Butow P, Aldridge J, et al. Communication about standard treatment options and clinical trials: can we teach doctors new skills to improve patient outcomes? *Psychooncology* 21: 1265-1274, 2012.
- Brown R, Butow P, Wilson-Genderson M, et al. Meeting the decision-making preferences of patients with breast cancer in oncology consultations: impact on decision-related outcomes. *J Clin Oncol* 30: 857-862, 2012.
- Bernhard J, Aldridge J, Butow PN, et al. Patient-doctor agreement on recall of clinical trial discussion across cultures. *Ann Oncol* 24: 391-397, 2013.
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 372: 436-446, 2015.
- Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 371: 107-118, 2014.
- Ribi K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *J Clin Oncol* 34: 1601-1610, 2016.
- Bernhard J, Luo W, Ribi K, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 16: 848-858, 2015.
- Saha P, Regan MM, Pagani O, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol* 35: 3113-3122, 2017.
- Phillips KA, Regan MM, Ribi K, et al. Adjuvant ovarian function suppression and cognitive function in women with breast cancer. *Br J Cancer* 114: 956-964, 2016.
- Lorigan P, Green AC. Immunotherapy. Does adjuvant ipilimumab have little adverse effect on quality of life? *Nat Rev Clin Oncol* 14: 395-396, 2017.
- Brundage M, Hanna T. Adjuvant ipilimumab for stage III melanoma: the patient voice. *Lancet Oncol* 18: 282-284, 2017.

Correspondence:

Karin Ribi, PhD
Head IBCSG/SAKK Quality of Life Office
karin.ribi@ibcsg.org

Jürg Bernard, PhD
Senior Advisor IBCSG/SAKK Quality of Life Office
juerg.bernard@ibcsg.org

IBCSG Coordinating Center, CH-3008 Bern

Der Rückblick – ein Erfahrungsbericht aus der Perspektive einer Betroffenen

Am 21. Februar 2016 - am 19. Geburtstag meines Sohnes - erhielt ich auf einer Liege im Röntgeninstitut die Diagnose Brustkrebs. Der Arzt sagte nur: sieht nicht gut aus...

Was danach folgte empfand ich als eine Mischung aus Ohnmacht und absoluter Hilflosigkeit.

Ich lebte fortan in einer Parallelwelt - zwischen den Lebenden und denen, die bald sterben sollten. Man riet mir, begleitend zur Behandlung, mich mit der Psychoonkologischen Abteilung im Spital in Verbindung zu setzen. Leider kamen dann, mit jeder neuen Untersuchung, weitere ungünstige Parameter ans Licht. Nach Abschluss der pathologischen Untersuchung und zu Beginn der ambulanten Therapien, ermahnte mich eine Ärztin, ich solle meine Diagnose annehmen - etwas anderes bliebe mir sowieso nicht übrig.

Die psychoonkologische Betreuung hat mich in den letzten zwei Jahren in grossem Umfang unterstützt und begleitet. Zeitweise fühlte ich mich, auch durch das Hin und Her der Therapiewahl, so bedrückt; ich weiss nicht, was ich ohne die Empathie und ohne das gemeinsame Aushalten gemacht hätte.

Darum - und um nicht mehr - ging es oft. Wenn nichts mehr geht, kann man nur versuchen durchzuhalten. Gemeinsam. Bei keiner anderen Person erhielt ich in dieser Zeit so viel Verständnis und Rückhalt. Die Psychoonkologin fand die Balance zwischen Zuhören und etwas sagen. Kannte doch genau die Hintergründe meiner Krankheit, die Nebenwirkungen der Behandlungen. Manchmal habe ich sie eine Stunde lang nur mit Fragen «beworfen» - das tat mir dann hinterher leid, weil es auf die meisten dieser Fragen keine Antwort gab. Lange vor einem Gesprächstermin habe ich mir überlegt, was und wie ich etwas mitteilen wollte. Auch danach hat mich der Inhalt der Gespräche noch lange beschäftigt. Über die Zeit und das bessere Kennenlernen erhielt die Psychoonkologin Einblick in meine «Welt» und konnte mir in kleinen Schritten weiterhelfen. Dafür bin ich dankbar.

Die Angst vor einem Voranschreiten der Erkrankung, vor dem Verlassen der Familie, vor dem Tod, ist für mich Teil der Erkrankung. Das Angebot einer psychoonkologischen Begleitung sollte unbedingt allen Patienten offen stehen. Ich weiss nicht, ob ich in Zukunft besser mit meiner Angst umgehen kann; ich bin aber fest entschlossen, ihr nicht mehr so viel Raum in meinem Leben zu geben.

Eine Betroffene



Master Online Advanced Oncology (MSc)

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

Fernstudium:

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

Ausbildung zu Führungskräften:

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

Informationen:

Dauer: 4 Semester

Art: berufs begleitend, Teilzeit

Arbeitsaufwand: ca. 14h pro Woche

Online-Phasen: 90%

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

Lehrsprache: Englisch



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

Semester 1

Einführungsseminar

Interdisziplinäre Onkologie

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

Semester 2

Klinische Forschung

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

Semester 3

Moderne Krebstherapien

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

Semester 4

Management

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

Zukunftsperspektiven

Masterarbeit

Bewerbungsfrist: 15. April
Studienbeginn: Oktober

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

www.masteroncology.de

«Wir dürfen den Bogen nicht überspannen»

Die immer grössere Spezialisierung erweitert zwar die Behandlungsoptionen – aber führt oft auch dazu, dass der Patient als Ganzes aus dem Blick gerät, sagt Daniel Scheidegger, der Präsident der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Die Onkologie spiele in vielerlei Hinsicht eine Vorreiterrolle für andere Bereiche der Medizin.

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter KLS, im Gespräch mit Daniel Scheidegger, Präsident der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW).

Herr Scheidegger, als Sie SAMW-Präsident wurden, haben Sie gleich zu Beginn eine «nachhaltigere Medizin» gefordert. Nun ist ihr erstes Amtsjahr um. Sind Sie Ihrem Ziel näher gekommen?

Nein, aber das habe ich auch gar nicht erwartet. Die SAMW ist seit langem an diesem Thema dran, es braucht Zeit. Wir haben vor Jahren als Arbeitsgruppe ein Positionspapier veröffentlicht, um das Thema in die öffentliche Diskussion zu hieven. Wir möchten, dass sich vor allem auch Patientinnen und Patienten damit auseinandersetzen – und merken, dass die Generation meiner Enkelkinder vor grossen Schwierigkeiten steht, wenn die Entwicklung so weitergeht und keine Korrektur erfährt. Auch wenn der Begriff der Nachhaltigkeit abgelutscht ist, zeigt er doch auf, dass das Gesundheitssystem Grenzen hat, und dass wir etwas tun müssen, wenn wir vermeiden wollen, dass irgendwann einfach Schluss ist. Wir müssen die Ausgaben bremsen und sollten die Sachen, die nicht nötig oder von den Patienten gar nicht gewünscht sind, nicht mehr machen. Dann haben wir auch wieder ausreichend finanzielle Mittel, um sie sinnvoll einzusetzen.

Sie verstehen die «nachhaltige Medizin» also mehr als Vision denn als Ziel?

Ich beobachte, dass der ökonomische Druck grösser wird. Immer mehr Familien und Personen – auch solche mit einem guten Beruf und einem anständigen Lohn – sind auf die Hilfe des Staates angewiesen, um die Krankenkassenprämien bezahlen zu können. Ich glaube, dass sich dadurch auch viele verletzt fühlen. Ich kann deshalb den Unmut, der sich in der Bevölkerung über die ständig steigenden Kosten breitmacht, gut nachvollziehen. Aber auch innerhalb der Medizin fragen sich immer mehr Fachpersonen, ob die enormen Kosten von neuen Medikamenten – gerade auch in der Onkologie – gerechtfertigt sind oder nicht.

Möchten Sie auf den Fortschritt verzichten?

Nein, aber in meiner dreissigjährigen Laufbahn als Arzt habe ich nie erlebt, dass wir etwas ersetzt und gesagt ha-



Daniel Scheidegger

Der emeritierte Professor für Allgemeine Anästhesie der Universität Basel ist seit dem 1. November 2016 Präsident der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Zuvor hat er sich in zahlreichen anderen nationalen Institutionen eingebracht, etwa als Präsident der medizinischen Kommission bei der Schweizer Rettungsflugwacht Rega (1998–2010) und als Mitglied des Schweizerischen Forschungs- und Innovationsrats SWIR (2012–2016).

ben: «Jetzt gibt es die Computertomographie, also brauchen wir für eine bestimmte Indikation die konventionelle Röntgenuntersuchung nicht mehr.» Jetzt kriegen Sie als Patient zuerst ein Röntgen und dann noch ein CT. So haben wir bisher nur immer alles angehäuft – und es deshalb verpasst, alte Sachen tatsächlich wegzuräumen.

Und das soll sich nun ändern?

Wir kommen nicht mehr darum herum, uns zu fragen, was wir uns mit unserem solidarisch getragenen Gesundheitswesen leisten können. Hinzu kommt, dass wir Menschen sterblich sind und uns unserer Endlichkeit bewusst sein müssen.

Sehen Sie irgendwo Anzeichen für ein gestiegenes Bewusstsein?

Im Moment profitieren einfach noch zu viele Personen vom aktuellen System, deshalb sind auch die Widerstände gegen eine Veränderung noch ziemlich gross. Aber wenn jeder – auch noch so sanfte – Eingriff ins System abgelehnt wird, verbleiben am Schluss nur noch die radikalen Optionen. Wir dürfen den Bogen nicht überspannen. Wir müssen als Gesellschaft realisieren, dass wir das System ausbeuten, und dass es so nicht weitergeht. Wir sollten gemeinsam um einen Tisch sitzen und entscheiden, wo wir Abstriche in Kauf nehmen.

Das ist schwierig, weil die Sichtweise vom Gesundheitszustand abhängt. Geht es mir gut, bin ich gewillt, medizinische Massnahmen zu begrenzen, aber wenn es mir schlecht geht, werde ich darauf bestehen, dass man mich behandelt.

Als Intensivmediziner habe ich – leider – immer wieder erfahren, wie mir Angehörige gesagt haben: «Was Sie jetzt mit meinem Mann oder mit meinem Bruder machen, das hat er nie so gewollt.» Man muss also von Fall zu Fall sorgfältig entscheiden, was Sinn macht. Der Entscheid, ob es sich lohnt, noch eine Spritze zu setzen, die eine halbe Million Franken kostet, fällt unterschiedlich aus, je nachdem, ob sie für mich oder für eines meiner Enkelkinder bestimmt ist, die ja ihr Leben noch vor sich haben. Ich beobachte, dass in der Schweiz allmählich ein solches Umdenken stattfindet. Das zeigt sich auch an den stark steigenden Mitgliederzahlen von Vereinen wie Exit. Eine vernünftige Medizin soll die Leute gehen lassen, wenn sie nicht mehr leben wollen. Dafür können es wir uns als Gesellschaft auch wieder leisten, bei den wenigen Personen, die das auch wirklich verlangen, alles zu versuchen, um sie am Leben zu erhalten – auch wenn das mit sehr grossen Leiden verbunden sein kann, wie ich immer wieder sehen musste.

Wie kommt es überhaupt dazu, dass die Medizin über das Ziel hinausschiesst und nicht merkt, wo sie aufhören sollte?

Der Fortschritt in den Behandlungsmethoden führt dazu, dass wir immer seltener in der Situation sind, dass wir sagen müssen: «Wir haben alles versucht, mehr können wir nicht tun». Umso wichtiger ist es, dass sich jeder Einzelne überlegt, wo für ihn die Grenze liegt. Und dass diese Überlegungen in einer Patientenverfügung schriftlich festgehalten werden, damit die Angehörigen und die Ärzte darauf zurückgreifen können, wenn sie schwierige Entscheide fällen müssen.

Vielleicht ist es oft auch einfacher, etwas zu versuchen, als die Untätigkeit auszuhalten?

Ja, das höre ich immer wieder von Kolleginnen und Kollegen, dass sie viel mehr Zeit brauchen, jemandem zu er-

klären, wieso eine bestimmte Massnahme in seinem Fall nicht angezeigt ist, als wenn sie die Massnahme einfach durchführen.

Sie haben in einem Interview mit dem «Tages-Anzeiger» gesagt, dass Ihnen die überbehandelten Patientinnen und Patienten vor allem gegen den Schluss Ihrer Karriere zu schaffen machten. Hat sich das Problem mit der Zeit verschärft – oder haben Sie weniger genau hingeschaut, als Sie noch jünger waren?

Ja, ich glaube, ich war lange Zeit zu wenig aufmerksam und habe das Thema auch verdrängt. Ausserdem wollte ich vor allem zu Beginn meiner Karriere laufend hinzulernen. Da hörte ich an einem Kongress von einer neuen Technik etwa zum Verlegen eines Katheters und wollte sie unbedingt auch ausprobieren. Auch als Spital will man bei den neuen Entwicklungen dabei sein und dazugehören – und dadurch verhindern, dass man in die zweite Liga absteigt. Ich werfe mir vor, mich damals zu wenig gegen solche Entwicklungen gewehrt zu haben. Dafür weiss ich jetzt genau, wovon ich spreche, wenn ich das Übermass an medizinischen Leistungen kritisiere: Gewisse Erfahrungen haben sich in mein Gedächtnis eingebrannt.

Immer mehr Spitäler verselbstständigen sich. Wie wirkt sich das auf die Ausweitung medizinischer Leistungen aus?

Früher waren die Spitäler im Besitz der öffentlichen Hand, und das Budget hiess noch «Defizit». Drohte das Defizit auszufern, wurden etwa auf der Notfallstation oder auf der Anästhesie einige Stellen gestrichen, dadurch drehte sich das ganze Räderwerk des Spitals etwas langsamer. Heute hat der Kanton keine Möglichkeit mehr, das Geschehen im Spital zu steuern, er muss einfach die im Voraus vereinbarte Geldmenge überweisen. In einigen Kantonen droht das Gesundheitsbudget Auslagen für andere Zwecke wie die Schulen oder Museen zu kannibalisieren. Aber im Verwaltungsrat der Spitäler sitzen keine Politiker mehr. Und der Spitaldirektor kriegt seinen Bonus, wenn das Spital mehr Gewinn macht.

Das ist die Logik des Markts.

Ja, nur: Bei der Gesundheitsversorgung führt diese Logik nicht zum Ziel. Es kann nicht nur um Gewinn gehen, es braucht eine solide Grundversorgung. Meiner Meinung nach sollten viele Spitäler stolz darauf sein, dass sie die Medizin des Häufigen in hoher Qualität anbieten, was in der Schweiz ja glücklicherweise der Fall ist. Aber dass die Spitäler auch alle Spezialfälle abdecken wollen, macht einfach keinen Sinn. Dass etwa ein Kind mit einer seltenen Leukämie nicht an ein spezialisiertes Zentrum mit einer grossen Expertise für die spezifische Erkrankung weitergeleitet wird, sondern aus Prestige Gründen im Regionalspital behandelt werden soll, ist schlicht absurd.

Viele Krebsarten zerfallen in immer kleinere Unterheiten. Ist die Onkologie eine Art Vorreiterin für eine generelle Entwicklung in der Medizin, die immer spezifischer und personalisierter wird?

Ja. In dieser Entwicklung sehe ich Vorteile, etwa wenn das vertiefte Wissen in einen grösseren therapeutischen Nutzen mündet. Aber ich sehe auch die Gefahr, dass der Patient nicht mehr in seiner Ganzheit wahrgenommen wird. Wenn der Spezialist für Karzinome im linken Oberlappen der Lunge ein Fall von einer Kollegin zugewiesen erhält, macht er zwar einen ausgefeilten Therapieplan, aber bedenkt dabei vielleicht nicht, dass der Patient niereninsuffizient ist und schon eine leichte Demenz hat. Wenn der Überblick, den normalerweise ein Hausarzt hat, verloren geht, schlittert der Patient in eine aufwändige Behandlung – und es entstehen Situationen, wie ich sie gegen Ende meiner Laufbahn im Operationsraum oft erleben musste.

Welche Situationen?

Wir fragten uns, was wir eigentlich machten. Der Internist wollte sich nicht dem Vorwurf aussetzen, dem Chirurgen Patienten vorzuenthalten. Also hat er ihm den Patienten gezeigt. Der Chirurg hat erklärt, dass er den Patienten operieren könne, aber gedacht, dass der Anästhesist sowieso die Übung abblasen würde, weil man den Patienten gar nicht mehr narkotisieren könne. Anstatt zusammen zu diskutieren, ob das ganze Vorgehen Sinn macht, hat jeder von uns seinen Teil zur Behandlung bei-

gesteuert. Die zunehmende Spezialisierung ist ein Problem, insbesondere für polymorbide Patienten, von denen es ja aufgrund der alternden Bevölkerung in der Schweiz immer mehr gibt.

Was schlagen Sie als Lösung des Problems vor?

Andere Bereiche der Medizin sollten sich an der Onkologie orientieren, die mit der Einführung von Tumor-Boards auch hier eine Vorreiterrolle eingenommen hat. Denn dank diesen Tumor-Boards entscheidet niemand mehr allein, sondern es wird im Team entschieden, was unternommen wird. Meiner Meinung nach sollte es auch für andere Indikationen solche Boards geben, so dass etwa bei Rückenproblemen Neurologen, Rheumatologen, Chirurgen und Orthopäden zusammenkommen und gemeinsam den Fall besprechen – idealerweise auch mit der Pflege, die den Patienten und seine Vorlieben normalerweise viel besser kennt als wir Ärzte.

Korrespondenz:

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

Projet contre le cancer au Kirghizistan

«Une solidarité professionnelle impliquant des apprentissages mutuels»

Sergio Ferrari*

Entretien avec Pr Oliva Pagani, Directrice du Centre de Sénologie de la Suisse Italienne, Responsable de l'Unité Spécialisée en Tumeurs du Sein, Institut Oncologique de la Suisse Italienne (IOSI), Bellinzona

*Traduction de l'espagnol, Hans-Peter Renk

La formation de professionnels spécialistes en oncologie, ainsi que la garantie des moyens techniques de base pour réaliser ces tâches, voilà les objectifs centraux d'un nouveau projet de solidarité professionnelle au Kirghizistan, avec l'appui de l'ambassade suisse à Bichkek, la Ligue suisse contre le cancer et l'Ecole européenne d'oncologie (ESO). Née après un voyage du professeur Franco Cavalli en 2015 dans cette région d'Asie centrale, cette nouvelle forme de collaboration internationale «très concrète, résultant des besoins alarmants des femmes», a déjà mobilisé un groupe de professionnels suisses et italiens, explique la professeure Olivia Pagani, l'une des responsables de ce projet. Médecin oncologue bénéficiant d'une longue expérience, directrice du Centre de sénologie de la Suisse italienne et responsable de l'unité spécialisée en tumeurs du sein à l'Institut oncologique de Bellinzona, cette professionnelle helvétique ne cache pas, dans cet entretien avec le Bulletin suisse du cancer, les défis complexes à venir. Et de souligner en outre la satisfaction de «donner et recevoir. Visiter ce pays, y comprendre la réalité oncologique – en retard de plusieurs décennies par rapport à la Suisse – échanger aussi avec les collègues et les autorités, nous ébranle et nous conduit à être plus modestes».

Q: Quels sont les axes fondamentaux de ce projet d'appui oncologique au Kirghizistan?

Olivia Pagani (OP): La formation directe et pratique constitue un élément essentiel. Ceux qui travaillent depuis des années à l'Ecole européenne d'oncologie sont conscients qu'il ne suffit pas de transmettre une formation théorique. Parce qu'il est très difficile, sinon impossible, aux professionnels de la santé, dans des pays comme le Kirghizistan, de mettre en pratique ce que nous enseignons ici. D'une part, à cause de la carence de moyens techniques, de supports permettant d'appliquer ces connaissances. D'autre part, parce que les structures et les hôpitaux oncologiques, bien que recevant des donations – et même s'ils recevaient les instruments – ne seraient pas capables de les utiliser. D'où la nécessité d'une formation pratique, à partir des besoins et des possibilités réelles. Cela nous plaît beaucoup, parce que nous commençons l'appui à partir de la base et en priorisant le diagnostic pathologique.



Taalaigul Sabyrbekova, directrice de l'ERGENE, et Olivia Pagani, directrice du Centre de sénologie de la Suisse italienne, devant le Centre de sénologie à Bichkek.

Q: Cela signifie-t-il qu'aujourd'hui le diagnostic n'est pas vraiment prioritaire?

OP: Les patientes disposant de ressources économiques pouvaient envoyer leurs échantillons à Moscou ou Almati. Les autres n'étaient pas diagnostiquées correctement. Avec comme principale conséquence qu'une chimiothérapie est administrée à presque toutes les femmes, même si elle ne s'avère pas nécessaire ou utile. Alors nous avons, premièrement, mis à disposition des instruments et des réactifs pour un diagnostic complet et correct. En assurant aussi que le responsable technique et pathologique de Locarno et un pathologiste de Milan spécialisé dans le cancer du sein se rendent au Kirghizistan pour enseigner l'emploi de ces outils. Ensuite, deux pathologistes kirghizes sont



Centre national de lutte contre le cancer à Bichkek, capitale du Kirghizistan.

venus à Locarno et à Milan pour se former. Nous pouvons dire qu'ils sont maintenant en mesure d'élaborer un diagnostic correct.

Formation et médicaments accessibles

Q: Et dans la sphère de la radiologie?

OP: Ce fut un autre point-clé: la formation des radiologues qui effectuaient les mammographies. Il ne suffit pas d'avoir un instrument adéquat, encore faut-il savoir l'utiliser. Maintenant, le radiologue et les techniciens peuvent faire un contrôle de qualité. Il importe cependant de changer également la mentalité et la prise de conscience de la société, d'expliquer aux femmes comment examiner leurs seins et les convaincre de consulter à temps un médecin. Pour ce qui est du traitement, on se conforme actuellement aux normes russes, qui ne sont pas pleinement applicables au Kirghizistan, parce qu'en Russie, comme dans nos pays, le concept est beaucoup plus avancé et basé sur un diagnostic précoce. Pour prendre un exemple, ils disposent actuellement pour la radiothérapie d'une vieille machine au cobalt. Ils pourront prochainement compter sur un bon cobalt, sur un accélérateur linéaire. Quant à nous, nous nous chargerons de former au mieux tout le personnel à son utilisation.

Q: Et quant aux prochaines étapes?

OP: La prochaine étape fondamentale est celle des médicaments employés dans les cas de cancer du sein pour des récepteurs HER2 positifs. Il faut dire que les spécialistes suisses et italiens enseignent aux pathologistes locaux comment faire le test correspondant. Les médicaments constituent actuellement un grand problème. Les patientes doivent les payer elles-mêmes et, souvent, elles n'ont les moyens de payer que la moitié d'un traitement, qu'elles doivent ensuite interrompre. D'autres ne peuvent même pas le commencer. Les médicaments, notamment ceux qui sont utilisés en cas d'atteinte HER2 positive, ont des coûts extrêmement élevés dans la réalité kirghize. Nous tentons de proposer un concept, adapté à d'autres pays – par exemple africains. Cette proposition est claire: on ne peut avoir une Mercedes Benz sans avancer auparavant par étapes. C'est-à-dire commencer avec une bicyclette, continuer avec une Vespa, passer ensuite à la moto pour finir ensuite par l'automobile. Il est évident que cette proposition relative aux traitements doit être acceptée par le gouvernement kirghize et se faire en collaboration avec les entreprises pharmaceutiques qui produisent et distribuent ces médicaments.

Q: Selon vos propos, le projet implique que l'Etat définisse des politiques. Quelles ont été jusqu'ici vos relations avec les professionnels et les autorités nationales?

OP: Notre voyage, en septembre 2017, s'est traduit par une avancée, par un pas en avant. Nous avons vu que les médecins-chirurgiens, radiothérapeutes et oncologues avec lesquels nous communiquions étai-ent plus ouverts à un échange et à une collaboration que lors de voyages antérieurs. Ils ont accepté de réfléchir à des propositions non-théoriques mais potentiellement acceptables pour garantir à toutes les femmes une thérapie minimum efficace. Je dois relever aussi l'appui du gouvernement suisse, pour qui le Kirghizistan est un pays prioritaire, puisqu'il fait partie de ceux que la Suisse doit représenter à la Banque mondiale. Et aussi l'appui et l'articulation que nous avons développés pour ce projet avec l'organisation de la société civile kirghize ERGENE, membre d'Europa Donna, qui développe un travail essentiel de lobbying politique et de sensibilisation sur le thème du cancer des femmes.

Débloquer les résistances, gagner la confiance

Q: Cela signifie-t-il qu'il y a eu des résistances de la part de certains professionnels au projet que vous développez? Pour des raisons culturelles ou financières?

OP: Certains médecins se comportent comme des patriarques. Nous nous trouvons dans une réalité retardataire, en matière de cancer du sein, d'au moins 30 ans par rapport aux pays européens, la Russie comprise. D'autre part, cette nouvelle vision du diagnostic précoce implique des changements culturels dans une société particulière où ces thèmes sont considérés comme tabous. En général, les femmes ont peur de se confronter à la possibilité d'avoir un cancer du sein, parce qu'elles courent le risque d'être abandonnées ou répudiées par leur mari. Nous avons eu connaissance de situations dramatiques. Dans certaines familles, les enfants vont travailler en Russie avec l'objectif principal de réunir l'argent permettant de payer le traitement de leur mère.

Q: Pour éviter ces résistances, votre projet doit se construire principalement sur une base de confiance, celle des partenaires locaux envers vos propositions...

OP: Effectivement, cette confiance est essentielle. Il faut rappeler que ces pays se sont trouvés confrontés, en certaines occasions, à des modalités de «coopération» très particulières, verticales, à court terme, avec des transferts de fonds ou de ressources sans l'assurance d'une continuité. Nous parlons d'une coopération différente, modeste, avec des ressources qui ne sont pas multimillionnaires. Mais une coopération basée sur une vision solidaire, avec la conviction que nous allons assurer une continuité. Nous voulons construire ces propositions avec les acteurs locaux, avec respect, en adaptant chaque décision aux dynamiques locales. Mais avec une vision de pas à pas et par étapes.

Nous avons senti que certains de nos interlocuteurs exprimaient des résistances, parce qu'ils pensaient, au début, qu'il fallait, d'un jour à l'autre, assurer aux femmes des soins de grande classe, à «l'européenne».

Q: Je voudrais terminer par une question, qu'il aurait peut-être fallu vous poser au début de cet entretien, mais qui peut maintenant avoir beaucoup plus de sens... Quelle est la motivation profonde de professionnels, suisses et italiens, pour promouvoir un tel projet plein de défis?

OP: Nous sommes mus par la conviction qu'il est nécessaire de globaliser solidairement la lutte contre le cancer du sein. Promouvoir et développer un modèle qui puisse ensuite être appliqué au traitement d'autres tumeurs. Et qui puisse aussi être multiplié, avec les ajustements nécessaires, dans d'autres pays. Une proposition très concrète et non abstraite. Où le développement communautaire soit le cadre au sein duquel divers acteurs (autorités, politiques, professionnels, coopération internationale) mettent en commun leurs potentialités et agissent en synergie.

Q: Un défi réellement impressionnant?

OP: Sans aucun doute. Nous n'allons pas là-bas pour y imposer notre vision. Nous échangeons, nous essayons de comprendre la réalité locale, nous présentons des propositions dont nous croyons qu'elles peuvent donner des résultats positifs. J'insiste beaucoup sur le fait que cela implique pour nous un apprentissage mutuel: nous apportons et nous apprenons. Nous voyons la grande motivation de nos partenaires malgré leur manque de ressources et de moyens. Et nous revenons en Suisse avec d'autres perspectives. Cela nous permet de prendre conscience de la situation privilégiée que nous vivons ici, tant comme patients que comme professionnels. Nous travaillons ici dans des conditions faciles qui nous permettent de tout faire et de tout essayer. Nous revenons donc en comprenant mieux la frustration que peut représenter, pour un collègue kirghize, le travail dans une réalité où il sait qu'il devrait agir d'une certaine manière, mais où il doit adapter ses pratiques au manque de moyens. Sans doute, tout cet échange nous amène-t-il à être plus modeste dans notre quotidien helvétique...

Correspondance:

Sergio Ferrari
Journaliste RP
sergioechanger@yahoo.fr

Tumorzentrum Hirslanden Zürich – mit koordinativer Versorgung zum bestmöglichen Ergebnis

Prof. Dr. med. Christoph Renner, Dr. med. Stephan Bauer, Daniela Nosetti

Im Tumorzentrum Hirslanden Zürich erhalten Patienten mit der Diagnose Krebs eine fachübergreifende und ganzheitliche Behandlung durch erfahrene Experten. Die Fachärzte unterschiedlicher Disziplinen betreuen onkologische Patienten nach organspezifischen und gemeinsam erarbeiteten Patientenpfaden. Organisatorisch gesehen ist das Tumorzentrum ein Verbund von Organkrebszentren. Pro Organkrebszentrum widmen sich die Experten verschiedener onkologischer Disziplinen einer bestimmten Tumorerkrankung. Patienten profitieren von der Diagnostik über die Therapie bis zur Nachsorge von einer koordinierten Versorgung, um das bestmögliche individuelle Ergebnis zu erreichen.



Abb. 1. Haupteingang der Klinik Hirslanden.



Abb. 2. Organisation des Tumorzentrums Hirslanden Zürich.



Abb. 3 – 5. Der Chairman des Tumorzentrums und die Chairmen der Organkrebszentren (von links: Prof. Dr. med. Christoph Renner, Chairman Tumorzentrum; Dr. med. Stephan Bauer, Chairman Prostatakrebszentrum; PD Dr. med. univ. Christoph Tausch, Chairman Brustkrebszentrum).

Das Tumorzentrum hat seinen Standort an der Klinik Hirslanden in Zürich. Dort fiel im Frühjahr 2016 der Startschuss zum Aufbau des Zentrums mit dem Ziel, sich nach den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifizieren zu lassen. Dieses international anerkannte Zertifizierungssystem für onkologisch tätige Institutionen hat den Anspruch, die Betreuung von Krebspatienten zu verbessern und die Behandlung an hohen Qualitätsmassstäben auszurichten. Denn ein Zentrum kann nur zertifiziert werden, wenn es die fachlichen und infrastrukturellen Anforderungen zur Behandlung von Krebserkrankungen erfüllt sowie über ein Qualitätsmanagementsystem verfügt.

Im September 2017 wurden in einer ersten Zertifizierungsphase das Prostatakrebszentrum und das Brustkrebszentrum erfolgreich zertifiziert. Die Klinik Hirslanden ist in der Schweiz das erste privat geführte Listenspital, das diese Auszeichnung erfolgreich angestrebt hat, und es zieht damit gleich mit einzelnen öffentlichen Spitälern, die diesen Schritt schon gemacht haben. Bereits in naher Zukunft werden sich weitere Bereiche der Klinik Hirslanden der Zertifizierung durch die Deutsche Krebsgesellschaft stellen. Dazu gehören das Viszeralonkologische Zentrum, das Leukämie- und Lymphomzentrum sowie uroonkologische Schwerpunktbereiche. Abschliessend werden alle zertifizierten Patientenpfade unter dem Dach des Tumorzentrums Hirslanden Zürich vereint und streben übergeordnet die Anerkennung als sogenanntes Onkologisches Zentrum an.

Mit der Etablierung und Zertifizierung des Tumorzentrums baut die Klinik Hirslanden ihre Kompetenz in der Onkologie weiter aus. Dank der interdisziplinären Vernetzung erfahrener Fachärzte in den Organkrebszentren wird der Patient ganzheitlich und umfassend betreut.

Breit abgestützte Organisationsstruktur

Die Zertifizierung nach DKG stellt ein Spital vor Herausforderungen, die nur zu meistern sind, wenn das Vorhaben von allen Beteiligten kooperativ unterstützt wird.

Um das Tumorzentrum Hirslanden Zürich zu realisieren, wurde eine breit abgestützte Organisationsstruktur geschaffen (vgl. Abb. 2). Die Organisation setzt sich aus medizinisch-fachlichen Vertretern und einer mehrköpfigen Administrationsstelle zusammen.

Auf medizinischer Seite leitet fachlich der Chairman Tumorzentrum Hirslanden Zürich in übergeordneter Funktion das gesamte Tumorzentrum. Jedes Organkrebszentrum wird wiederum von einem Chairman geleitet, der als Primus inter Pares von den Vertretern des Fachgebiets für einen bestimmten Zeitraum gewählt wird. Jeder Chairman in den Organkrebszentren wird zudem von einem Koordinator unterstützt.



Abb. 6. Der Beirat des Tumorzentrums Hirslanden Zürich (von links: Prof. Dr. med. Marco Zanetti, Chairman Radiologie und Nuklearmedizin; PD Dr. med. Dietmar Mauer, Direktor Klinik Hirslanden; Ewelina Czembor, Chairwoman Pflege; PD Dr. med. univ. Christoph Tausch, Chairman Brustkrebszentrum; Prof. Dr. med. Christoph Renner, Chairman Tumorzentrum; PD Dr. med. Günther Gruber, Chairman Radioonkologie; Stefan Heuser, Leiter Administration Tumorzentrum; Dr. med. Thomas von Briel, Chairman Medizinische Onkologie. Es fehlen: Dr. med. Stephan Bauer, Chairman Prostatakrebszentrum; PD Dr. med. Seife Hailemariam, Chairman Pathologie).

Neben den Organkrebszentren kommt den Querschnittsfächern eine wichtige Bedeutung zu. Ein Querschnittsfach erbringt Leistungen für alle Organkrebszentren, während die Chirurgie primär organspezifisch zu betrachten ist. Neben der Radioonkologie gehören im Tumorzentrum die Radiologie/Nuklearmedizin, die Medizinische Onkologie, die Pathologie und die Pflege zu den Querschnitten. Diese werden ebenfalls von einem Chairman pro Fach vertreten. Innerhalb eines Querschnittfachs sind die Fachärzte gemäss ihrer Spezialisierung als Organverantwortliche definiert. In jedem Querschnittfach gibt es somit Organverantwortliche für Brustkrebs und Prostatakrebs.

Gemeinsam bilden der Chairman des Tumorzentrums und die Chairmen der Organkrebszentren und Querschnittsfächer den Beirat des Tumorzentrums Hirslanden Zürich. Ergänzt wird dieses Gremium durch die Klinikdirektion und den Leiter der Administrationsstelle. Der Beirat tagt mehrmals jährlich, um wichtige Entscheidungsgrundlagen zu schaffen.

Auf organisatorischer Seite steht die Administrationsstelle des Tumorzentrums, die sich aus der Leitung, einer Qualitätsverantwortlichen und Datamanagern zusammensetzt. Während sich die Datamanager der lückenlosen Dokumentation der Patientenfälle bezüglich des Krankheits- und Therapieverlaufs widmen, gehört die administrative Unterstützung der Organkrebszentren in den Zuständigkeitsbereich der Qualitätsverantwortlichen.



Abb. 7. Die Administrationsstelle des Tumorzentrums Hirslanden Zürich (von links: Dr. Mareike Kurz, Fachspezialistin Datamanagement; Martin Müller, Datamanager; Stefan Heuser, Leiter Administration; Sandrine Preuvot, Assistentin Datamanagement; Nora Woods, Fachspezialistin Qualität).

chen. Hierzu gehört neben der Zertifizierungs-Vor- und -Nachbereitung auch die Koordination von Veranstaltungen, Umfragen und Qualitätszirkeln. Letztgenanntem kommt eine zentrale Bedeutung in der Aufbauphase des Tumorzentrums Hirslanden Zürich zu. Die Administrationsstelle steht kontinuierlich in engem Austausch mit den Chairmen, den Koordinatoren und den Organverantwortlichen.

Ein essentieller Aufgabenbereich der Administrationsstelle ist das Erfassen, Auswerten und Analysieren von Kennzahlen. Seit dem Aufbau des Tumorzentrums und im Rahmen der Zertifizierungsvorbereitungen wurden verschiedenste Kenn- und Fallzahlen durch das Datamanagement systematisch erfasst (vgl. Tab. 1).

Statistik Klinik Hirslanden und Tumorzentrum Hirslanden Zürich	
Klinik Hirslanden, Geschäftsjahr 1.4.2016–31.3.2017	
Anzahl Mitarbeitende (exkl. angestellte Ärzte) ¹	1'798
Anzahl Belegärzte und angestellte Ärzte ¹	512
Anzahl Patienten und Wöchnerinnen ²	18'937
Aufenthaltsdauer ³ in Tagen	5.5
Bettenbestand ⁴	330
Notfalleintritte	11'260
Brustkrebszentrum, 1. Halbjahr 1.1.2017–30.6.2017*	
Primärfallzahl	57
Postoperative Fallbesprechung	100%
Operierte Primärfälle	55
Davon brusterhaltend operiert (BET)	50
R0-Resektionsrate nach 1. Eingriff (BET)	96%
Prostatakrebszentrum, 1. Halbjahr 1.1.2017–30.6.2017*	
Primärfallzahl	83
Prätherapeutische Fallbesprechung	97.6%
Operierte Primärfälle	81

Tab. 1. Statistik Klinik Hirslanden und Tumorzentrum Hirslanden Zürich.

¹ Bestand per 31.3.2017

² Stationäre Eintritte, ohne Neugeborene

³ Basis Mitternachtscensus

⁴ Durchschnittlicher Bestand

* Bis Redaktionsschluss lagen die Jahreszahlen 2017 noch nicht vor.

Etablierte Qualitätszirkel

Die komplexe Organisationsstruktur erfordert ein Gefäss, das den regelmässigen Austausch aller involvierten Spezialisten ermöglicht. Daher haben sich in den letzten Monaten Qualitätszirkel als essentieller Bestandteil im Tumorzentrum etabliert.

Pro Organkrebszentrum finden jährlich mehrere Qualitätszirkel statt, in denen die Chairmen jeweils mit den Organverantwortlichen der Querschnittsfächer sowie den zuständigen Datenmanagern und Qualitätsverantwortlichen zusammenkommen. In der Aufbauphase eines Organkrebszentrums widmet sich diese interdisziplinäre Runde der Erarbeitung der Patientenpfade. Denn im Tumorzentrum Hirslanden Zürich einigen sich alle involvierten Disziplinen und Abteilungen pro Organkrebszentrum auf einen Patientenpfad, der die Standards der Behandlungs- und Organisationsprozesse in einer verbindlichen Leitlinie schriftlich festhält. Das gemeinschaftliche Einigen auf verbindliche Standards bringt die Vertreter aller Fachdisziplinen näher zusammen. Es wird über grundlegende medizinische Vorgehensweisen und Zuständigkeiten diskutiert, wobei ein einvernehmlicher Konsens angestrebt wird. In den Qualitätszirkeln wird allen ein Mitspracherecht und die Möglichkeit für Änderungsvorschläge gewährt. Die Disziplinen können sich mit dem Patientenpfad identifizieren, da sie für dessen Definition mitverantwortlich sind. Dies ist im Tumorzentrum Hirslanden Zürich als zentraler Erfolgsfaktor zu gewichten. Sind die Patientenpfade erst einmal etabliert, widmet sich die Runde deren Optimierung sowie der kontinuierlichen Verbesserung und Anpassung an neue Leitlinien.

Wie sich die Spezialisten entlang der definierten Patientenpfade vernetzen, wird im Folgenden an einem Patientenbeispiel des zertifizierten Prostatakrebszentrums dargestellt.

Kompetenz und Erfahrung an einem Tisch

Patient U. K. (59-jährig) vereinbart aufgrund von Blasenentleerungsstörungen, was sich vor allem durch ein häufiges Wasserlösen

in der Nacht äussert, einen Termin bei seinem Hausarzt. Nach sorgfältiger Untersuchung wird im Rahmen der Abklärung eine PSA-Messung durchgeführt. Bei unauffälligem rektalen Befund, aber einer PSA-Erhöhung auf 16,2 ng/ml, veranlasst der Hausarzt eine fachurologische Kontrolle in der Klinik Hirslanden. Nach erneuter urologischer Diagnostik wird eine multimodale MRI-Diagnostik mit endorektaler Spule durchgeführt. Hier zeigen sich auffällige Herde, sodass in einem Gespräch zwischen dem Patienten und dem Urologen eine MRI-Sonographie-Fusionsbiopsie vereinbart wird. Im pathologischen Ergebnis dieser Probeentnahme zeigt sich bei den suspekten Arealen ein Prostatakarzinom cT2b, cN0, cMx, Gleason-Score 4+4=8. Nach Diagnosesstellung wird gemäss Patientenpfad des Prostatakrebszentrums eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Die TNM-Klassifikation ändert sich nun auf cM0. Nach Vorlage aller Befunde wird der Patient im uroonkologischen Tumorboard vorgestellt. Nach aktueller S3-Leitlinie kann in kurativer Absicht eine radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie oder eine perkutane Strahlentherapie inklusive Lymphabflussgebiet empfohlen werden. Aufgrund der Blasenentleerungsstörung bei Prostatavergrösserung favorisiert U. K. eine laparoskopische roboterunterstützte radikale Prostatektomie.

Das Kernstück des Tumorzentrums Hirslanden Zürich ist das Tumorboard. Am Tumorboard nehmen Vertreter aller onkologisch tätigen Disziplinen teil, was die Kompetenzen der organspezifischen Chirurgie, der Radiologie, der Medizinischen Onkologie, der Strahlentherapie und der Pathologie zusammenbringt. Auch haben jene Fachspezialisten im Tumorboard Einsitz, die bereits am diagnostischen Verfahren beteiligt waren. Jeder Patientenfall wird mindestens einmal, häufig jedoch mehrmals am Tumorboard besprochen. Dadurch fliesst ein äusserst hohes Mass an kumuliertem Fach- und Erfahrungswissen in die Erarbeitung eines Therapieplans des jeweiligen Patienten.

Die DKG-Zertifizierung stellt verbindliche Kriterien an die Durchführung von Tumorboards. Die vorzustellenden Patientenfälle sind abschliessend definiert und umfassen



Abb. 8. Boardroom in der Klinik Hirslanden.

neben Primärerkrankungen auch Patienten mit Metastasen oder Rezidiv-Tumor. An der Klinik Hirslanden finden wöchentlich verschiedene organspezifische Tumorboards statt. Im eigens dafür eingerichteten Boardroom werden Patientenfälle besprochen, wobei Bildbefunde und Histologien auf hochauflösenden Bildschirmen gezeigt und diskutiert werden. Externe Partner wie zum Beispiel zuweisende Onkologen oder Pathologen auswärtiger Institute schalten sich per Videokonferenz zu den Tumorboards dazu. Die Patientenfälle werden elektronisch angemeldet und an einer zentralen Stelle für das Board aufbereitet. Jeder besprochene Patientenfall wird protokolliert.

Moderne medizintechnische Infrastruktur

Nach dem Tumorboardentscheid und einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über die therapeutischen Möglichkeiten kann ein Operationstermin für die laparoskopische roboterunterstützte radikale Prostatektomie an der Klinik Hirslanden vereinbart werden. U. K. wird über das Prozedere aufgeklärt. Er zeigt sich hiermit einverstanden. Intraoperativ wird die gesamte Prostata im Randbereich mittels Schnellschnittuntersuchung im pathologischen Labor untersucht. Aufgrund von positiven Absetzungsrandern an definierten Stellen kann eine Nachresektion intraoperativ durchgeführt werden. Der anschliessende postoperative Verlauf gestaltet sich problemlos. Trotz intraoperativer Nachresektion zeigt sich in der definitiven histologischen Untersuchung nach zwei Tagen ein Tumorstadium pT3a, pN0 (0/16), cM0, L0, V0, Pn1, R1, Gleason 4+4=8.



Abb. 9. Roboterassistiertes Operieren mittels Da-Vinci-Technologie.

Wochentag	Tumorboard
Dienstag	Uroonkologisches Tumorboard Mamma Tumorboard Hämatookologisches Tumorboard
Mittwoch	Board für Thoraxmalignome Viszeralonkologisches Tumorboard
Donnerstag	Mamma Tumorboard Neuroonkologisches Tumorboard

Tab. 2. Wöchentlich stattfindende Tumorboards an der Klinik Hirslanden.

Dank dem Standort an der Klinik Hirslanden profitieren die Patienten des Tumorzentrums von moderner medizintechnischer Infrastruktur. Die Operationsäle verfügen über ein integriertes CT, ein MR (Polestar) und einen Da-Vinci-Operationsroboter. Ein Hybrid-Operationssaal ermöglicht die Kombination von simultanen diagnostischen und therapeutischen Massnahmen während des Eingriffs. Im angrenzenden Schnellschnittlabor werden Gewebeprobe während der laufenden Operation pathologisch untersucht, was Einfluss auf die weitere Operationstaktik haben kann. Chirurgie und Pathologie arbeiten hierbei Hand in Hand. Beide Disziplinen sind im Tumorzentrum eng in die Erarbeitung der Patientenpfade involviert und einigen sich auf Standards und Schemen bei Schnellschnitten. Das Tumorzentrum Hirslanden Zürich arbeitet mit ausgewählten Pathologieinstituten zusammen, die sich der Einhaltung der definierten Standards in den Patientenpfaden verpflichten. Seitens Zertifizierungsstelle werden auch an die kooperierenden Pathologieinstitute verbindliche Normen gestellt. Neben Mindestfallzahlen an Histologiepräparaten und -analysen pro Institut und pro Pathologe gehören auch beispielsweise Angaben im Befundbericht oder Wartezeiten bis zum histologischen Ergebnis zu den Qualitätsindikatoren.

U. K. kann bei unauffälligem postoperativem Verlauf zeitgerecht entlassen werden. Gemäss Patientenpfad des Prostatakrebszentrums werden Patienten bei der oben genannten TNM-Klassifikation erneut beim Tumorboard postoperativ vorgestellt. Aufgrund der R1-Situation ist eine adjuvante Strahlentherapie der Prostatale und des Lymphabflussgebiets zu empfehlen. Nach Abschluss der Wundheilung und des Erreichens der vollständigen Kontinenz wird U. K. empfohlen, mit der Strahlentherapie nach drei Monaten zu beginnen. Der Patient wird hierüber informiert und von der Radioonkologie an der Klinik Hirslanden für die Besprechung und die Planung angeboten.

Für die Bestrahlungen steht eine Radiotherapie zur Verfügung, die sämtliche Arten der perkutanen Strahlentherapie, von palliativer bis zu hochpräziser kleinvolumiger, hy-

perfraktionierter Bestrahlung, anbietet. Seit 2009 wird zur Behandlung von Tumoren zudem das Cyber-Knife-System eingesetzt, das ein modernes Patienten-Positionierungssystem, einen hochpräzisen, computergesteuerten Roboterarm und ein bildgestütztes Tumorortungssystem kombiniert.

Vielfältiges unterstützendes Angebot für individuelle Bedürfnisse

Nach der Katheterentfernung während des stationären Aufenthalts wurde U. K. bereits über die Beckenbodentherapie physiotherapeutisch beraten und angeleitet. Bei fast vollständiger Kontinenz nach Katheterentfernung wird auf eine postoperative ambulante Beckenbodentherapie verzichtet. Die perkutane Radiotherapie der Prostatalektomie kann erfolgreich durchgeführt werden, ohne dass sich die Potenz- oder Kontinenzsituation während der Behandlung verändert. Im ersten Jahr werden die der Nachkontrolle dienenden PSA-Messungen in einem vierteljährlichen Intervall durchgeführt. Nach einem weiteren Jahr können die Intervalle auf halbjährliche Messungen ausgedehnt werden. Ab dem fünften Jahr nach durchgeführter Therapie reichen jährliche Messungen. Die PSA-Messungen und die damit verbundene Tumornachsorge werden in die Hände des Hausarztes gelegt. Durch die Befundübermittlung an den Urologen kann dieser bei veränderten oder steigenden PSA-Werten jeweils eine Einschätzung abgeben.

Für onkologische Patienten gehören therapiebegleitende Massnahmen ebenso zur Bekämpfung einer Tumorerkrankung wie die Therapie selbst. Das Tumorzentrum Hirslanden Zürich bietet in Zusammenarbeit mit verschiedenen Kooperationspartnern den Patienten ein umfassendes unterstützendes Angebot für jede Phase der Erkrankung an. Dabei zählen zu den allgemein unterstützenden Funktionen u.a. die Psychoonkologie, die Palliative Care und der Sozialdienst. Organspezifisch kommen weitere Funktionen dazu, wie zum Beispiel die Inkontinenzberatung im Prostatakrebszentrum. Durch das vielfältige unterstützende Angebot können individuelle Bedürfnisse berücksichtigt werden.

Das Patientenbeispiel von U. K. zeigt die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit in der Onkologie auf. Das bestmögliche Ergebnis für den einzelnen Patienten ist nur erreichbar, wenn alle Spezialisten, die mit der Versorgung des Patienten betraut sind, zusammenspannen und sich regelmässig austauschen. Der Patient und seine individuelle Erkrankung stehen im Mittelpunkt und er profitiert vom Wissen und der Erfahrung aller Involvierten.

Integration von spezialisierten Belegarztzentren in eine einheitlich geführte Klinikstruktur

Häufig wird die Frage gestellt, ob die Mischung aus Belegarztzentren und einheitlich geführten Klinikstrukturen den Aufbau eines Tumorzentrums erlaube. Die erfolgreiche Zertifizierung belegt, dass dies möglich ist, und zeigt damit Wege für eine zukünftige Entwicklung auf: Belegarzt-geführte spezialisierte Zentren erlauben eine rasche Umsetzung ärztlich-geführter Innovationen und damit

den raschen und flexiblen Aufbau neuer bzw. bedarfsadaptierter Kompetenzbereiche. So können zum Beispiel sowohl Innovationen auf dem Gebiet der medizinischen Diagnostik als auch neue Behandlungsstrukturen in der Regel rascher und getrieben durch die Kompetenz der jeweils verantwortlichen ärztlichen Partner realisiert werden. Die Belegarztzentren sind in die Supportstrukturen der Klinik Hirslanden eingebettet, die die Kernkompetenzen eines Akutspitals wie beispielsweise Notaufnahme, Intensivmedizin, Bildgebung, Zentrallabor und stationäre pflegerische als auch internistische Versorgung sicherstellen.

Da die Zertifizierung den Patientenpfad in den Vordergrund stellt, können Belegarztzentren in die Gesamtstruktur eingebunden werden. Dies erfolgt über verbindliche Kooperationsverträge, klar definierte Zuständigkeiten sowie ein entsprechendes Pflichtenheft. Wie bereits erwähnt, werden pro Organentität Patientenpfade und -richtlinien im Konsens erarbeitet. Diese sind für alle Involvierten verpflichtend und müssen unabhängig vom Tätigkeitsbereich, ob Belegarztzentrum oder Spital, befolgt werden. Der Aufbau einer zentralen Dokumentation und eines einheitlichen Dokumentenflusses ist heutzutage mithilfe von Informationstechnologien möglich, was das Führen einer gemeinsamen Patientenakte für den jeweiligen Tumorpatienten erlaubt. Somit sehen wir das Tumorzentrum Hirslanden Zürich als Modell für den Aufbau weiterer Tumorzentren in der Schweiz, die auf einer Kooperation von Belegarztzentren mit einem Akutspital beruhen.

Zwischenziel erreicht – wie geht es weiter?

Der Aufbau eines Tumorzentrums und die Zertifizierung nach DKG bedeuten für eine Klinik beträchtliche Investitionen und verlangen von allen Beteiligten viel Einsatz und Durchhaltewillen. Entsprechend gross ist die Freude, wenn man am Ziel angekommen ist. Für das Prostatakrebszentrum und das Brustkrebszentrum ist ein Meilenstein mit der Erstzertifizierung erreicht, während das Jahr 2018 für das Tumorzentrum Hirslanden Zürich und seine weiteren Organkrebszentren wegweisend sein wird. Die Klinik Hirslanden ist bestrebt, mit ihren Kompetenzen einen wesentlichen Beitrag zur qualitativ hochstehenden Krebsversorgung im Kanton Zürich für Patienten aller Versicherungsklassen zu leisten, und belegt bereits heute ihr hohes Niveau durch die Zertifizierungen des Brust- und des Prostatakrebszentrums.

Korrespondenz:

Daniela Nosetti
Unternehmensentwicklung
Hirslanden AG, Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
daniela.nosetti@hirslanden.ch

CLL 13 – Neue Kombinations-therapien bei CLL

Diese Phase III Studie wird von der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK), der Deutschen CLL Studiengruppe, der Hemo-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HO-VON) sowie der Nordic CLL Study Group durchgeführt. CLL 13 untersucht die Wirksamkeit von drei Kombinationstherapien ohne klassische Zytostatika im Vergleich zur bisherigen Standardbehandlung, einer Chemoimmuntherapie (je nach Alter Fludarabine, Cyclophosphamid und Rituximab oder Bendamustin und Rituximab), bei nicht-vorbehandelten, fitten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Del(17p) oder TP53 Mutation.

Alle drei Kombinationstherapien, die in dieser Studie mit der Standardtherapie verglichen werden, basieren auf dem BCL2 Antagonisten Venetoclax zusammen mit einem Anti-CD20-Antikörper, entweder Rituximab oder Obinutuzumab. Im dritten experimentellen Therapiearm wird die Wirksamkeit der Dreierkombination Venetoclax, Obinutuzumab und Ibrutinib untersucht.

Das Ziel dieser Studie ist herauszufinden, ob die heutige Chemoimmuntherapie in der Primärtherapie von körperlich fitten Patienten mit CLL durch eine Kombination dieser zielgerichteten Medikamente und Anti-CD20-Antikörpern ersetzt werden kann. Von den verschiedenen Kombinationen aus dem BCL2 Antagonist Venetoclax, dem CD20-Antikörper Rituximab oder Obinutuzumab und dem selektiv wirkenden, irreversiblen Hemmstoff

der Bruton's Tyrosin Kinase (BTK) Ibrutinib erhofft man sich, durch eine synergetische Aktivität bei weniger Nebenwirkungen höhere MRD-Negativitäts-Raten (minimal residual disease) in der Erstlinientherapie der CLL zu erreichen und somit das progressionsfreie Überleben erheblich zu verlängern.

Alle in der Studie eingesetzten Medikamente sind entweder in den USA oder in der EU bereits zur Behandlung von CLL zugelassen, jedoch nicht alle als Erstlinientherapie oder nicht in den Kombinationen, die in der Studie verwendet werden.

Studiendesign: Prospektive, multizentrische, randomisierte, unverblindete, 4-armige Phase-III Studie.

Studienname: A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RVE) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GVE) versus obinutuzumab plus ibrutinib plus venetoclax (GIVE) in fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without Del(17p) or TP53 mutation.

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, Kantonsspital Liestal, Inselspital Bern, HUG Genève, Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital Olten, Kantonsspital St. Gallen, Kantonsspital Münsterlingen, IOSI Bellinzona, Kantonsspital Winterthur, Kantonsspital Luzern, Stadtspital Triemli Zürich, Universitätsspital Zürich.

Coordinating Investigator: Dr. med. Michael Gregor, michael.gregor@luks.ch, Kantonsspital Luzern

Clinical Project Manager: Sandra Thierstein, sandra.thierstein@sakk.ch, SAKK Bern

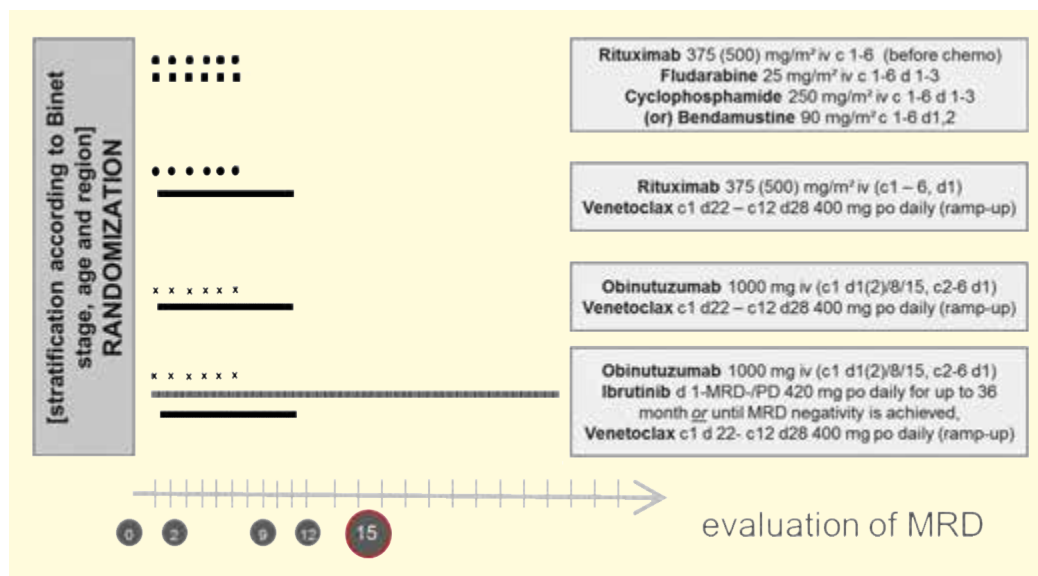


Abb. 1. Behandlungsplan CLL 13.

Kommentar zur Studie von Coordinating Investigator Dr. med. Michael Gregor:

Diese wichtige und innovative Phase III Studie untersucht, ob bei fitten Patienten ohne Hochrisikogenetik in der Erstlinienbehandlung die heutige Standardchemoimmuntherapie durch eine Chemotherapie-freie Kombination von neuen, gezielter wirksamen Medikamenten und Antikörpern ersetzt werden kann.



Dr. med. Michael Gregor

In den 3 experimentellen Studienarmen wird versucht, mehrere Fragen diesbezüglich gleichzeitig zu beantworten. Im ersten Studienarm wird untersucht, ob die Zytostatika der Standard-Chemoimmuntherapie (Fludarabin und Cyclophosphamid oder Bendamustin) durch Venetoclax ersetzt werden können, alle jeweils kombiniert mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab. Im zweiten Studienarm wird geprüft, ob in der Kombination mit Venetoclax der neue Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab gegen-

über dem bisherigen Rituximab ein besseres Ansprechen erreicht. Der 3. experimentelle Studienarm untersucht die Dreierkombination Venetoclax, Ibrutinib und Obinutuzumab, welche *in vitro* eine synergistische Wirkung und in ersten klinischen Studien eine ausserordentlich hohe Wirksamkeit gezeigt hat.

Es gibt zwei primäre Studienendpunkte, einerseits das progressionsfreie Überleben, andererseits das Erreichen einer Remission ohne nachweisbare Resterkrankung (MRD-Negativität).

Allen drei experimentellen Studienarmen gemeinsam ist, dass die Therapiedauer zeitlich limitiert ist. Die Antikörper-Gabe erfolgt während 6 Monaten, die Venetoclax-Therapie während 12 Monaten, die Ibrutinib-Gabe je nach Zeitpunkt des Erreichens einer MRD-Negativität während maximal 36 Monaten.

Korrespondenz:

Sara Probst, Communications Manager
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)
Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern
sara.probst@sakk.ch

ERC grant to Davide Rossi to study clinical evolution in CLL

The ERC grants are the most competitive grants delivered by the EU Commission. They are rarely related to translational research, which can lead to prompt clinical improvements.



Dr. Davide Rossi

In December 2017 Dr. Davide Rossi, Division of Hematology of IOSI (Oncology Institute of Southern Switzerland) and Group Leader at IOR (Institute of Oncology Research) in Bellinzona, was awarded such an ERC grant, which will have to start in the beginning of 2018, for his proposed study «CLLCLONE – Harnessing clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia».

Hereafter a short description which was provided by the grant winner:

Chronic lymphocytic leukemia (CLL), the most common leukemia in adults, is addicted of interactions with the microenvironment. The B-cell receptor (BCR) is one of the most important surface molecules that CLL cells use to gain oncogenic signals from the microenvironment. The critical role of BCR signaling for the pathogenesis

of CLL is supported by the therapeutic success of ibrutinib, a targeted agent that disrupts the BCR pathway. Beside microenvironment-promoted oncogenic signals, the biology of CLL is also driven by molecular lesions and clonal evolution, that mark CLL progression and treatment resistance. The interconnection between microenvironment-promoted oncogenic signals and clonal evolution has been postulated in CLL but never proven because of the lack of suitable *ex vivo* models. Ibrutinib allows the unprecedented opportunity of assessing the contribution of cell signaling to cancer clonal evolution directly *in vivo* in patients. The project working hypothesis is that mutation- and selection-driven clonal evolution is promoted by microenvironment-induced signals, including those propagated from the BCR. According to this hypothesis: i) BCR signaling inhibition due to ibrutinib should stop clonal evolution; while ii) acquisition of by-pass mechanisms that keep ongoing signaling should promote mutation and selection despite BCR inhibition, thus favoring CLL clonal evolution and ibrutinib resistance. In this scenario, the combination of ibrutinib with drugs that overcome by-pass mechanisms could prevent clonal evolution, thus improving treatment efficacy and patient outcome. In order to address our working hypothesis, we will take advantage of clinical trial and co-clinical trial samples to monitor signaling and clonal evolution under ibrutinib and ibrutinib-based combination treatments.

Review ESMO/EHA/ESTRO 2017 – Young Oncology Academy 2017

In 2017, SAKK presented for the first time a post ESMO/EHA/ESTRO symposium. The presentations were exclusively given by participants of the SAKK Young Oncology Academy. This initiative of SAKK aims to promote the academic career of young talented oncologists in Switzerland. The following article is a summary of the highlights of these meetings, written by the 2017 class of the Young Oncology Academy.

ESMO 2017 Highlights - Urogenital tumors

Author: Dr. med. Stefanie Fischer, Kantonsspital
St.Gallen

The ESMO congress 2017 held several highlights concerning management of patients with urogenital tumors of which two will be outlined in the following review.

Renal cell cancer

Bernard Escudier presented data of the CheckMate 214 study [1]. In this phase III trial 1096 patients with treatment naive metastatic clear cell renal cell cancer were randomized to receive either a combination of Nivolumab plus Ipilimumab or Sunitinib. The co-primary endpoint (ORR, PFS and OS) was powered for patients with IMDC (International metastatic RCC Database Consortium) intermediate and poor risk situation, however patients with favourable risk were also included (n=249). For both the intermediate/poor risk patients and the ITT population of all patients a significant OS benefit was documented in favour of the checkpoint inhibitor combination. Concerning exploratory endpoints, PD-L1 positivity seemed to be predictive in terms of a greater benefit in PFS and ORR in intermediate/poor risk patients. Interestingly, in the favourable risk group, Sunitinib was superior with significantly better PFS and ORR. Quality of life was reported to be better in the immunotherapy arm. Immune related adverse events were in the range of what can be expected with a combination of anti CTLA-4 and anti PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors, a rate of about 5-6% for G3/4 colitis and hepatitis was reported.

Taken together, the CheckMate 214 study defines a possible new standard of care in firstline treatment of patients with intermediate and poor risk renal cell cancer. Concerning favourable risk patients, the situation is less clear. Further analysis of PD-L1 and other biomarkers is awaited and might be helpful for decision making.

Prostate cancer

During the last years, treatment of patients with metastatic castration naive prostate cancer (mCNPC) has undergone important changes. Chemohormonal therapy in mCNPC was introduced after the results of the CHAARTED [2] and STAMPEDE [3] trials which demonstrated a clear survival benefit for the addition of docetaxel to standard androgen deprivation (ADT). At ASCO 2017 data of Abiraterone plus ADT in mCNPC were presented again from STAMPEDE [4] and the LATITUDE [5] trial, also showing a substantial survival benefit for this combination. Since then, there was uncertainty of whether those patients should be treated with ADT plus Docetaxel or ADT plus Abiraterone as there is lack of a comparative trial. In the multiarm STAMPEDE trial both treatment arms – ADT plus Docetaxel and ADT plus Abiraterone – were open for accrual between November 2011 and March 2013.

Matthew Sydes, statistician of the STAMPEDE trial, presented a comparison of 566 patients treated on those arms [6]. Concerning failure-free survival, which is mainly driven by PSA, there was a significant benefit for Abiraterone. However, for the clinically more relevant endpoints such as cause-specific survival, symptomatic skeletal events and OS no difference was observed between Docetaxel and Abiraterone. Both seem to be valid treatment options and decision should be made upon patient characteristics, co-morbidities, expected toxicity profile and patient preference.

References

1. Escudier B, et al. LBA 5 ESMO 2017.
2. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373: 737-46, 2015.
3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387: 1163-1177, 2016.
4. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al: Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 377: 338-351, 2017.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al: Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 377: 352-360, 2017.
6. Sydes M. LBA31 ESMO 2017.

ESMO 2017 Highlights – Gastrointestinal Cancer

Author: Dr. med. Benedetta Campana, Kantonsspital
Luzern

This year's ESMO Annual Conference has shown clinically relevant trial results in gastrointestinal cancers trials.

FLOT4 (Abstract LBA27_PR)

Locally advanced operable cancer of the stomach and gastro-esophageal junction (GEJ) are known to have an unfavorable prognosis. After the MAGIC trial, perioperative chemotherapy in locally advanced operable gastric and GEJ cancer has become the standard of care in Europe [1]. The authors demonstrated that perioperative chemotherapy produced a statistically significant and clinically relevant absolute survival benefit of 13% at 5 years compared with surgery alone. Since 2006 the ECF regimen (epirubicin, cisplatin, and continuous infusion fluorouracil or capecitabine, ECX) has been commonly used with 3 pre-operative and 3 postoperative cycles. However, in recent years the benefit of epirubicin has been challenged and new triplet-combinations have been developed. In 2015 the German NeoFLOT study [2] demonstrated the feasibility of exclusively neo-adjuvant treatment with 6 cycles of FLOT (fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel) every 2 weeks in advanced operable gastric and GEJ cancer without postoperative chemotherapy. The primary endpoint was R0-resection and pathological response rate. The pathological grade of regression after pre-operative FLOT therapy [2] was clearly correlated with better prognosis. Failure of FLOT-therapy was observed in about 7% of patients after 3 cycles of preoperative chemotherapy. The trial was expanded into a phase III (FLOT4) study comparing ECF/ECX vs. FLOT and presented at ESMO 2017 (abstract ESMO 2017 LBA27_PR). FLOT resulted not only in a superior response rate (ypT1 or less 15% vs. 25%, p-value 0.001) but also in a prolonged median disease-free (30 months compared with 18 months; HR 0.75, 95% CI 0.62-0.91) and overall survival (50 months versus 35 months, HR 0.77, 95% CI 0.63-0.94) with ECF/ECX. Subset analyses demonstrated improved overall survival with perioperative FLOT4 compared to ECF/ECX in all subgroups, including patients with signet cells carcinoma, Barrett esophagus, cT3/cT4 primaries and in patients with clinically involved lymph nodes. The FLOT regimen had good tolerability, apart from a higher risk of severe neutropenia (about 50% vs. 24%). The data are so compelling, that peri-operative FLOT is now considered the new standard of care for patients with locally advanced gastric and GEJ-cancer.

Interestingly, the NeoFLOT trial showed a remarkable benefit for patients undergoing 6 cycles FLOT as neo-adjuvant treatment. In the FLOT4 study only about 50% of patients (similar to the original data from the MAGIC study) underwent the full 4 cycles of post-operative chemotherapy. This suggests that the main benefit of FLOT is in the preoperative setting. However, whether the use of total neoadjuvant treatment (e.g. 6-8 cycles of neoadjuvant FLOT) is superior to peri-operative FLOT treatment is currently still unclear.

MIRO Trial (Abstract 615O_PR)

Superior OS was also shown by a French group of surgeons by substituting the classic two cavity surgical esophagectomy procedures (laparotomy and thoracotomy) with laparoscopic techniques and thoracotomy. The hospital stay for both groups was about the same (14 days), but the lower postoperative morbidity and the 50% reduction of pulmonary complications were convincing arguments for the laparoscopic approach. In the analysis Mariette et al. showed the OS at 3 years – a secondary endpoint - which was superior with the laparoscopic approach (OS 55% vs 67%, p=0.054). Influencing factors could have been, besides the operation technique itself, faster post-operative recovery and earlier initiation of adjuvant chemotherapy.

JACOB Trial (Abstract LBA27_PR)

Ten to 30 percent of GEJ and gastric cancers have an amplification of the HER2 gene. The JACOB trial investigated whether patients with HER2-amplified, metastatic gastric or GEJ cancer treated with combined chemo- and immunotherapy with 5-FU, and cisplatin, and trastuzumab benefited from the addition of pertuzumab [3]. Although the objective response rates and overall survival were numerically higher, the trial failed to demonstrate a statistically significant improvement in OS – the primary endpoint - by the addition of pertuzumab in contrast to the effect of pertuzumab added to docetaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer.

IDEA-Trials (Abstracts LBA21_PR, LBA22, LBA23, LBA24, 473O)

The debate about the duration of adjuvant chemotherapy in colon cancer may have found a solution with the IDEA trial. This huge trial imposes deep reflections in the adjuvant treatment of locally advanced colon cancers. Up to date, six months of fluorouracil or capecitabine and oxaliplatin chemotherapy were the standard adjuvant therapy for patients with stage III colon cancer. Because of some disabling neurotoxicity of oxaliplatin, trials were developed to investigate whether three months of therapy provided the same efficacy with reduced side effects. More than 12,000 patients worldwide were included in

6 different randomized clinical phase III trials comparing 3 versus 6 months of adjuvant chemotherapy with fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine as per physician's choice) and oxaliplatin. In all groups the 6 months adjuvant therapy was associated with considerable, irreversible neuropathy, without a substantial prolongation of DFS in earlier stages. However, patients with stage T4 or N2 (defined as high-risk patients) undergoing 3 months of FOLFOX had a statistically significant and clinically relevant worse DFS compared to 6 months of chemotherapy. Hence, the consensus in the medical oncology community is to treat low-risk patients with 3 months of adjuvant chemotherapy (favoring CAPOX over FOLFOX). For high-risk stages pros and cons of 3 versus 6 months of adjuvant treatment must be discussed individually with the patient.

In summary, at ESMO 2017 new practice changing data were presented, as demonstrated by the FLOT4 and IDEA trials. The expected favorable outcome for the combination of trastuzumab and pertuzumab in gastric HER2 positive cancer did not materialize: the results were not statistically significant and no further trials on this topic are planned.

References

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20, 2006.
2. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer* 137: 678-685, 2015.
3. Langer R, Rauser S, Feith M, et al. Assessment of ErbB2 (Her2) in oesophageal adenocarcinomas: summary of a revised immunohistochemical evaluation system, bright field double in situ hybridisation and fluorescence in situ hybridisation. *Mod Pathol* 24: 908-916, 2011.

ESMO 2017 Highlights – Ovarian Cancer

Author: Dr. med. et Dr. phil. Julian Wampfler, Inselspital

At ESMO 2017 first results of two clinical multicenter phase III trials were presented with impact on daily clinical practice.

For a long time tree-weekly administration of carboplatin and paclitaxel was the gold standard regimen as first-

line treatment in ovarian cancer. In a Japanese population weekly administration of paclitaxel and tree-weekly doses of carboplatin as first-line treatment was associated with an impressive benefit of 38 months regarding median overall survival [1]. In Switzerland many colleagues treat ovarian cancer patients according to this study. Furthermore, weekly chemotherapy with paclitaxel enables efficient prevention of alopecia by scalp cooling [2].

Given this impressive benefit a GICG phase III randomized trial evaluating weekly-dose dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment was carried out. Between 2011 and 2014, 1566 women suffering of EOC in FIGO stages IC-IV were 1:1:1 randomized to six cycles of standard carboplatin (AUC5 q3w)/paclitaxel (175 mg/m² q3w) regimen or two experimental arms: either carboplatin (AUC 5 - q3w)/paclitaxel (80 mg/m² - weekly) or carboplatin (AUC2 -weekly)/paclitaxel (80 mg/m² - weekly). Patients either received adjuvant treatment or neo-adjuvant chemotherapy followed by cytoreductive surgery after 3 cycles. At ESMO 2017 PFS data were presented [3]. There wasn't any significant difference between the three treatment arms regarding PFS. Overall survival data were not yet mature [3]. Interestingly, there was no significant difference in surgical outcomes upon neo-adjuvant treatment. These data, even though they are still not published, prove that three-weekly carboplatin/paclitaxel regimen remains the standard of care for first-line chemotherapy in EOC. However, these results proved that weekly administration of paclitaxel is safe in a European population and can be offered to reduce alopecia by scalp cooling [2, 3].

At ESMO 2017 PFS data of an international randomized, double-blind phase III trial testing Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3) were presented and later published in *Lancet Oncology* [4]. Rucaparib is a PARP inhibitor effective as maintenance treatment for BRCA mutant patients as the previous phase II trial ARIEL 2 had shown [5]. Besides Rucaparib, other PARP inhibitors as maintenance treatment for recurrent ovarian cancer have turned out to be effective in phase III trials regarding PFS such as Olaparib (SOLO2/ENGOT-Ov21) [6] or Niraparib (NOVA trial) [7]. ARIEL3 is the first phase III trial that prospectively randomized patients by BRCA1/2 mutations and homologous recombination deficiency (HRD) by measuring non-BRCA genes associated with HRD. Rucaparib prolonged PFS in patients with BRCA mutations (16.6 vs 5.4 mt.) and non-BRCA mutated HRD (13.6 vs 5.4 mt.), but also significantly in the intent-to-treat population (10.8 vs 5.4mt) [4]. Therefore, this study proves that PARP inhibitor maintenance treatment for OC is not only effective in BRCA mutant patients and somatic BRCA testing might become obso-

lete. Nevertheless, oncologists should keep in mind, that Olaparib, Rucaparib and Niraparib cause quite frequently grade 3 and 4 toxicity and that there is still no evidence of prolonged overall survival by any of these drugs [4, 6, 7].

References

1. Katsumata N, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 14: 1020-1026, 2013.
2. van den Hurk CJ, et al. Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients - results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Acta Oncol* 51: 497-504, 2012.
3. Clomp AR, et al. ICON 8: A GCI Phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line Epithelial Ovarian/ Fallopian Tube/ Primary Peritoneal Carcinoma (EOC) treatment: Results of Primary Progression-Free Survival (PFS) analysis, Abstract 9290_PR ICON8, ESMO 2017 annual meeting.
4. Coleman RL, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390: 1949-1961, 2017.
5. Swisher EM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18: 75-87, 2017.
6. Pujade-Lauraine E, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1274-1284, 2017.
7. Mirza MR, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375: 2154-2164, 2016.

ESMO 2017 Highlights – Immunotherapy

Author: Dr. med. et Dr. phil. Marc Wehrli, Inselspital

The impact of immunotherapy on clinical cancer care is expanding fast [1]. Immuno-oncology is emerging as an effective therapeutic concept for many cancer types [2]. Inge Marie Svane pointed out in the section highlights in immunotherapy at the ESMO congress 2017 that «Immunotherapy has already entered main stream in oncology». Moreover, she specified that «ESMO 2017 is adding to this new pillar in cancer care, with new practice changing data». Here we discuss some of the presented, probably practice changing trials.

The CheckMate 238 trial for patients with stage IIIB, IIIC or IV melanoma after complete resection. In this double-blind randomized phase III trial patients received adjuvant treatment with either nivolumab at the dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks (experimental arm) or ipilimumab, at a dose of 10 mg per kilogram every 3 weeks for 4 doses and then every 12 weeks (standard arm) for one year. The primary endpoint was relapse-free survival (RFS). Nivolumab showed a clinically and statistically significant improvement in RFS versus the active control arm with high-dose of ipilimumab for patients with resected stages IIIB/IIIC and stage IV melanoma at high risk of recurrence (HR = 0.65, $P < 0.0001$). The benefit for nivolumab was observed across the majority of prespecified subgroups, including PD-L1 and *BRAF* mutation status (PD-L1 status $< 5\%$, HR 0.71; PD-L1 status $> 5\%$, HR 0.5; *BRAF* mutant, HR 0.72; *BRAF* wild-type, HR 0.58). In addition, the safety profile of nivolumab in comparison to ipilimumab was better, with less grade 3 or 4 adverse events (AEs) and a lower amount of AEs leading to treatment discontinuation [3]. Dr. Weber who presented the trial concluded that «nivolumab has the potential to be a new standard treatment option for patients with resected stage IIIB, IIIC, and IV melanoma regardless of *BRAF* mutation». Even though the RFS data are very promising, one should keep in mind that the overall survival (OS) data are still not mature.

In the field of lung cancer the PACIFIC-trial was presented, another practice changing study. In this double-blind placebo-controlled phase 3 study patients with stage III, locally advanced unresectable NSCLC without disease progression after definitive chemoradiotherapy were randomly assigned in a 2:1 randomisation to either receive durvalumab at a dose of 10 mg per kilogram or placebo every two weeks. The maximum duration of this consolidation treatment was one year. The co-primary endpoints were PFS and OS. In this interim analysis, the median PFS showed a significant improvement of > 11 months for patients on durvalumab compared to the placebo control arm (HR 0.52; $P < 0.0001$; median) [4]. The PFS improvement was observed across all pre-specified subgroups including patients with a PD-L1 status of $< 25\%$ of the tumour cells with a hazard ratio of 0.59. «The safety profile of durvalumab was consistent with other immunotherapies and with durvalumab as monotherapy in more advanced disease» [5]. Prof. J. Vansteenkiste, the invited discussant, pointed out that «the PACIFIC Trial was the first "PFS"-positive phase 3 trial for any systemic therapy for stage III NSCLC in decades», but he also cautioned to await the OS data before making final conclusions, especially concerning possible improvements of the cure rate. At the present time it remains open whether durvalumab is increasing the cure rate or whether it is an effective early palliative treatment.

References:

1. Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. CANCER IMMUNOLOGY. The «cancer immunogram». *Science* 352: 658-660, 2016.
2. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 541: 321-330, 2017.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 377: 1824-1835, 2017.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 377: 1919-1929, 2017.
5. Antoina SJ. Poster presented at the 41st European Society for Medical Oncology Annual Meeting, Copenhagen. October 7–11, 2016.

EHA 2017 Highlights – Chronic Myeloid Leukemia Treatment

Author: Dr. med. et Dr. phil. Nicola Andina, Inselspital

The advent of the 1th generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) imatinib changed chronic myeloid leukemia (CML) from a disease with high mortality to a chronic disease with a near to normal life span. However, the chronic grade 1 and 2 side effects and the financial burden of daily TKI therapy have raised the question whether TKI therapy can be stopped in selected patients. Several studies have demonstrated that some CML patients in stable deep molecular response or MR4 (*BCR-ABL1:ABL1* ratio < 0.01%) can safely stop their TKI therapy. Independent of the generation of TKI used in these studies approximately 50% of patients were without relapse longer term after stopping the TKI. Questions regarding when and how to stop the TKI as well as how to improve the number of patients successfully stopping the TKI are therefore of great interest. So far, the option to stop is only recommended for patients participating in studies or patients with unacceptable TKI side effects [1]. In 2018 the European Leukemia Net (ELN) promised to publish updated recommendations including also how to stop TKIs in CML patients outside of studies.

Newer TKI cessation studies use loss of MMR (*BCR-ABL1:ABL1* ratio < 0.1%) as trigger to restart TKI therapy. However, patients who remain in MMR after stopping their TKI are considered in Relapse Free Survival or better Molecular Relapse Free Survival (RFS).

At the EHA 2017 Dr. Richard Clark (University of Liverpool, UK) presented the 2-year data of the DESTINY trial that suggests that reducing the TKI dose before stopping may lead to an increased RFS. In this non-randomized, open-label, phase 2 trial, tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy is de-escalated (half dose) for 1 year, before complete cessation of the drug. Main inclusion criteria were CML in 1st chronic phase, TKI treatment (imatinib, nilotinib, or dasatinib) for at least 3 years, and stable MR4 or stable MMR but not MR4 for at least 1 year. 125 patients in the MR4 group and 49 patients in the MMR group were enrolled at 20 hospitals in the UK. RFS after 2 years, including 1 year of TKI de-escalation and 1 year of TKI cessation, was 76% and 39% in the MR4 and MMR group, respectively. The RFS of 76% in the MR4 group appears much better than RFS in comparable trials after 1 year of TKI cessation. Dr. Clark hypothesized that the initial de-escalation phase may lead to a better result [2].

Imatinib and the 2nd generation TKIs nilotinib and dasatinib are already approved as first-line therapy for chronic-phase CML. However, bosutinib, another 2nd generation TKI, is only approved as second-line therapy in Europe. At the EHA 2017 Dr. Tim H. Brümmendorf (Universitätsklinikum RWTH Aachen, GER) presented the 12 month results of the BEFORE trial. In this randomized, open-label, phase 3 trial, bosutinib (400 mg once daily) is compared to imatinib (400 mg once daily) as a novel first-line therapy for newly diagnosed patients with CML. 536 patients (1:1 randomization) were enrolled at 151 centers in 26 countries between July 2014 and August 2015. MMR rate at 12 months was significantly higher with bosutinib than with imatinib (47% vs 37%; $p = 0.02$) and time to response was faster with bosutinib vs imatinib. The safety data were consistent with known profiles: bosutinib was associated with a higher incidence of diarrhea (70% vs 34%) and transaminase elevations (40% vs 14%). In contrast, imatinib was associated with a higher incidence of musculoskeletal events (59% vs 30%). It is expected that bosutinib will soon be the third 2nd generation TKI for first-line treatment [3].

References

1. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 128: 17-23, 2016.
2. Clark R. Initial reduction of therapy before complete withdrawal improves the chance of successful treatment discontinuation in chronic myeloid leukaemia (CML): year 2 results in the British DESTINY Study. EHA 2017, Talk S423.
3. Brümmendorf TH. Bosutinib vs imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: initial results from the BEFORE Trial. EHA 2017, Talk S425.

ESTRO 2017 Highlights – Radiation Oncology

Author: Dr. med. Cédric M. Panje, Kantonsspital
St.Gallen

This year's conference of the European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO) took place in the Vienna Exhibition and Congress Center from May 5-9. The 36th ESTRO conference had close to six thousand participants from all professions involved in radiotherapy such as physicians, physicists, radiation biologists, radiation therapy technologists and nurses. There were 265 presentations and more than 1200 abstracts presented as posters.

Novel developments in radiation oncology were already included into the pre-meeting program: the on-site contouring workshops which have been established as integral part of the ESTRO conferences had this year a strong focus on stereotactic radiation techniques. While the courses dealt with rather classical indications for radiotherapy in the last years, this year's topics were stereotactic body radiotherapy (SBRT) of liver tumors, SBRT of spinal tumors as well as radiotherapy of intraprostatic tumor recurrences which were highly appreciated by the participants.

Additionally, the pre-meeting program included another area of scientific research which we consider an important supplementation for a technology-based specialty such as radiation oncology: patient-reported outcomes (PRO). Patient-reported outcomes contain different scoring systems which are based on the patient's subjective assessment of outcomes such as quality of life, subjective perception of disease symptoms and side effects and overall patient satisfaction with the aim to provide a more patient-centered medicine. Common PRO tools such as the EORTC/FACT or the PRO-CTCAE questionnaires were introduced and critically discussed. The importance of PRO was highlighted based on the current literature which shows a strong value of PRO as prognostic marker and a potential underreporting of side effects during therapy using objective scores such as CTCAE compared to PRO.

Concerning radiobiology, one of the most prominent presentations came from Silvia Formenti, a leading researcher in the field of radio-immunology: Previous findings of her group have demonstrated in preclinical models that a hypofractionated tumor irradiation (e.g. 3 x 8 Gy) is more effective in creating a systemic antitumor immune response than large single radiation doses. However, the

underlying mechanisms have not been known so far. Formenti and colleagues were able to demonstrate in their model that the systemic antitumor was mediated by an increase in cytoplasmic double-strand DNA (dsDNA) in the irradiated tumor which activates a pathway leading to the expression of pro-inflammatory cytokines such as interferon beta. However, large single radiation doses (e.g. 1 x 30 Gy) induce the expression of the cytoplasmic DNA nuclease TREX1 which decreases the cytoplasmic dsDNA concentration and, consequently, the systemic antitumor immune response. These findings add more evidence for using preferably hypofractionated radiotherapy in combination with immunotherapy.

ESTRO 2017 provided also an update on the Dutch RAPIDO trial: In this trial on high-risk locally advanced rectal cancer, the current standard of care, long-course chemoradiation, is compared to short-course radiotherapy (5 x 5 Gy) followed by neoadjuvant chemotherapy consisting of six cycles of CAPOX or, alternatively, nine cycles of FOLFOX4. The rationale behind the study was to reduce local and systemic failures in a high-risk population by the early administration of full-dose chemotherapy as the intensification of both neoadjuvant chemoradiation and adjuvant chemotherapy alone have not resulted in a clearly improved outcome. The accrual of 920 patients was completed within four years. There was a high adherence to the protocol with 95% in the standard arm and 72% in the experimental arm. As expected, toxicity was slightly increased in the experimental arm, but treatment-associated mortality was well below 1%. Overall, the rate of pathological complete response was 19%, but the different rates for both arms have not yet been reported. The analysis of the primary endpoints, which has the potential to be practice-changing in case of positive results, is expected for the end of 2020.

Overall, ESTRO 2017 was a conference worth visiting. It is obvious that the final results of large phase III studies involving radiotherapy are more likely to be presented on other conferences such as ESMO or ASCO, but this year's ESTRO conference still gave important inputs for the radio-oncological practice.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Miklos Pless
Chefarzt und Leiter Tumorzentrum
Medizinische Onkologie
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15, Postfach 834
CH-8401 Winterthur
miklos.pless@ksw.ch

SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship 2018

Bis zum 30. April 2018 können Bewerbungen für das SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship 2018 eingereicht werden.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und Janssen-Cilag AG vergeben das mit CHF 30'000.- dotierte SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship. Das Ausbildungsstipendium soll jungen Ärztinnen und Ärzten die Möglichkeit bieten, bis zu vier Monate an einer renommierten Forschungseinrichtung im Ausland zu verbringen, wo sie ihre Kenntnisse über klinische Krebsforschung verbessern und sich die nötigen Werkzeuge aneignen, um erfolgreich Studien durchführen zu können. Zugelassen zur Bewerbung sind in der klinischen Krebsforschung tätige Ärztinnen und Ärzte, die sich in der Schweiz zum Facharzt / zur Fachärztin ausbilden lassen und einen Teil ihrer Ausbildung im Ausland absolvieren möchten.

Weitere Informationen zum SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship sowie zum SAKK / Celgene Life Grant finden Sie auf der Webseite der SAKK (www.sakk.ch).

SAKK / Celgene Life Grant 2018

Die Bewerbungsfrist für den SAKK / Celgene Life Grant 2018 läuft bis zum 30. April 2018.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und Celgene GmbH verbindet das Interesse an innovativer Forschung für lebensverändernde Medikamente und Behandlungskonzepte für Patienten mit hohem medizinischem Bedarf. Mit dem mit CHF 20'000.- dotierten Forschungspreis werden geplante oder laufende Forschungsprojekte zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs unterstützt, die auf eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen abzielen. Ärzte und klinische Forscher aber auch Fachkräfte einer Krankenversorgungseinrichtung oder einer Patientenvereinigung, die ihrer Forschungstätigkeit hauptsächlich in der Schweiz nachgehen, können sich bewerben.

Save-the-date

SAKK Halbjahresversammlungen 2018

28. und 29. Juni, Technopark, Zürich
im Rahmen des SOHC-Kongresses

22. und 23. November, Marriott Hotel, Zürich

Weitere Informationen und Auskünfte unter:

Online: sakk.ch/SAKK-SAM-2018

E-Mail: events@sakk.ch

Robert Wenner-Preis 2017 geht an Michele De Palma

Die Krebsliga Schweiz verleiht den mit 100 000 Franken dotierten Preis für junge Forschende an Michele De Palma. Mit seinen Untersuchungen hat De Palma zum besseren Verständnis der komplexen Wechselwirkungen in der Tumorumgebung beigetragen.

Ob ein Tumor vom Abwehrsystem des Körpers in Schach gehalten und unschädlich gemacht werden kann – oder ob er vielmehr wächst und Metastasen streut, hängt nicht nur von den Krebszellen selbst, sondern in entscheidendem Mass auch von Zellen in der unmittelbaren Umgebung des Tumors ab. Denn dem Tumor günstig gesinnte Nachbarzellen sorgen mit der Bildung von neuen Blutgefässen etwa für eine ausreichende Versorgung der sich rasch teilenden und entsprechend hungrigen Krebszellen. Die Nachbarzellen sind auch in der Lage, eine so genannte immunsuppressive Zone zu schaffen, in der die Krebszellen vor Angriffen des Abwehrsystems geschützt sind.

Neue Angriffsziele

Dass diese beiden Aspekte – die Blutversorgung und der Schutz vor der Immunantwort – enger miteinander verknüpft sind als bisher angenommen, zeigen die Forschungsergebnisse des an der École Polytechnique Fédérale in Lausanne tätigen Biologen Michele De Palma. So hat De Palma schon während seiner Doktorarbeit eine neue Klasse von Immunzellen – die so genannten TE-Makrophagen oder TEMs – entdeckt, die aufgrund der Botenstoffe, die sie absondern, die Blutgefässbildung fördern. Weil TEMs gleichzeitig auch immunsuppressiv wirken, gelten sie als wichtige neue Angriffsziele im Kampf gegen Krebs.

Verknüpfung zwischen Bildung von Blutgefässen und Abwehrreaktion

Eine weitere funktionelle Verknüpfung zwischen Blutgefässbildung und Abwehrreaktion hat das Team um De Palma erst kürzlich (*) veröffentlicht. Als die Forschenden in Versuchen an Mäusen die Neubildung von Blutgefässen mit speziellen Antikörpern unterbanden, beobachteten sie, dass dadurch auch mehr Immunzellen in den Tumor einwanderten. Und weil das Ausmass dieser so genannten Infiltration für die Wirksamkeit der neuen Immuntherapeutika – den Immuncheckpoint-Inhibitoren – entscheidend ist, werden nun in klinischen Studien



Der Präsident der Krebsliga, PD. Dr. med. Gilbert Zulian (links), überreicht die Preisurkunde an Prof. Dr. Michele De Palma.

Kombinationen von Wirkstoffen getestet, die einerseits die Bildung von neuen Blutgefässen verhindern und andererseits die Immunzellen aktivieren sollen.

Gleichzeitige Verleihung des Anerkennungspreises

Die Krebsliga Schweiz spricht Michele De Palma für seine herausragenden Forschungsleistungen den mit 100 000 Franken dotierten Robert Wenner-Preis zu. Gleichzeitig zeichnet die Krebsliga Schweiz Thomas Hoepli für die Gründung der Stiftung Swiss Bridge aus: Sie verleiht ihm den mit 5000 Franken dotierten Anerkennungspreis für die jahrzehntelange erfolgreiche Zusammenarbeit im Bereich der Forschungsförderung. Dank Hoeplis unermüdlichem Wirken hat sich der Swiss-Bridge-Award als Förderinstrument von kompetitiver Krebsforschung auf europäischem Niveau bestens etabliert.

Robert Wenner, ein 1979 verstorbener Basler Gynäkologe, stiftete den **gleichnamigen Preis** zur Förderung herausragender Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler im Bereich der Krebsforschung. Die Krebsliga verleiht den Robert Wenner-Preis seit 1983 in jährlichem bis zweijährlichem Abstand. Die Preisträger im Alter von unter 45 Jahren erhalten 100 000 Franken, 80 000 Franken als Beitrag an ein laufendes Forschungsprojekt und 20 000 Franken zur freien Verfügung.

(*) Schmittnaegel M, Rigamonti N, Kadioglu E, Cassará A, Wyser Rmili C, Kitalainen A, Kienast Y, Mueller HJ, Ooi CH, Laoui D, De Palma M. Dual angiopoietin-2 and VEGFA inhibition elicits antitumor immunity that is enhanced by PD-1 checkpoint blockade. *Sci Transl Med.* 2017;9. pii: eaak9670.

«Off-Label-Use» in Europa: ein Überblick über die Erfahrungen und Rahmenbedingungen

Seit mehreren Jahren erfahren sogenannte Anwendungen im «Off-Label-Use» (OLU) im Bereich des öffentlichen Gesundheitswesens eine besondere Beachtung. Der Begriff «OLU» wird verwendet, wenn ein Arzneimittel ausserhalb der amtlichen Indikation oder der von den Zulassungsbehörden validierten Dosierung verschrieben wird. Diese Art von Anwendung erlaubt einerseits die Inanspruchnahme von personalisierter Medizin und andererseits, schnell von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen profitieren zu können. Die Inanspruchnahme von Off-Label-Behandlungen kann mitunter auch auf Kriterien der Wirtschaftlichkeit beruhen, da einige solche Behandlungen deutlich weniger kosten als die amtlich zugelassene Anwendung, aber einen ähnlichen therapeutischen Nutzen aufweisen.

Es obliegt normalerweise den Pharmaunternehmen, die zuständigen Behörden um eine Anpassung der amtlichen Indikationen zu ersuchen. Allerdings sind die Unternehmen sehr zurückhaltend, wenn es darum geht, die Indikationen im Zusammenhang mit ihren Arzneimitteln zu aktualisieren, da diese Forderung in der Regel mit höheren Kosten und begrenzter Rentabilität einhergeht, weil sie oft von einer Neuverhandlung eines geringeren Verkaufspreises begleitet wird.

OLU ist besonders häufig bei Kindern und bei der Behandlung von seltenen Krankheiten, zwei Bereichen also, in denen wissenschaftliche Beweise und Behandlungsmöglichkeiten oft begrenzt sind. Auch die Bereiche der Onkologie und Psychiatrie sind von OLU-Anwendungen besonders betroffen. Während der OLU mehr Flexibilität ermöglicht, wird diese Praxis dennoch von Fragen der Behandlungssicherheit und der Kostenrückerstattung begleitet. Es liegt in der Natur dieser Praxis, dass es in manchen Fällen an klinischen Studien und wissenschaftlichen Beweisen mangelt. Es ist daher notwendig, den Rahmen des OLU zu gestalten und die Verantwortlichkeiten der verschiedenen Akteure zu definieren.

Off-Label-Use in der Schweiz

In der Schweiz ist die Arzneimittelbehörde Swissmedic für die Erteilung einer Zulassung zur Verwendung eines Arzneimittels zuständig. Zweck des Zulassungsverfahrens ist es, die Sicherheit, die Qualität und die Wirksamkeit des Arzneimittels zu prüfen. Der Zulassungsentscheid enthält darüber hinaus eine genaue Beschreibung des

Produkts und seines Wirkstoffes. Bis der Entscheid fällt, dauert es im Durchschnitt etwas mehr als 300 Tage. Abhängig von der Schwere der Erkrankung und der erwarteten Wirksamkeit der Behandlung ist es möglich, auf ein Fast-Track-Verfahren zurückzugreifen, das die Wartezeit auf etwa 140 Tage reduziert [1]. Artikel 36 der Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV) enthält die Bedingungen für die Erteilung von Sondergenehmigungen. Dieser Artikel legt insbesondere den Rechtsrahmen für die Einfuhr eines Arzneimittels durch eine Einzelperson für den persönlichen Gebrauch fest. Er regelt ausserdem die Bedingungen für eine im medizinischen Bereich tätige Person, die Arzneimittel importieren und verwenden möchte, die in der Schweiz nicht zugelassen sind. Für ein solches Verfahren muss grundsätzlich ein formaler Zulassungsantrag bei Swissmedic eingereicht werden, die innert 24 Stunden darüber befindet. Die gesamte Verantwortung – von der Einfuhr bis zur Verwendung dieser Arzneimittel – liegt bei der Person, die den Antrag gestellt hat.

Off-Label-Behandlungen sind in der Schweiz im Gesetz nicht explizit genehmigt. Die Einschätzung und therapeutische Verantwortung liegt zum grössten Teil bei der Ärztin oder beim Arzt. So fanden im Jahr 2012 etwa 30% der Krebsbehandlungen im Rahmen eines OLU statt [2]. Die Ärztin oder der Arzt hat eine gewisse Freiheit bei der Wahl der Behandlung, vorausgesetzt, die Arzneimittel wurden in der Schweiz oder in einem Land mit einem gleichwertig anerkannten Zulassungssystem zugelassen (Mitgliedstaaten der Europäischen Union, Australien, Kanada, den Vereinigten Staaten, Japan und den EFTA- und EWR-Staaten). Für Behandlungen, die dieses Kriterium nicht erfüllen, legt Artikel 36 der oben genannten AMBV die Voraussetzungen für die Erteilung von Sondergenehmigungen fest.

Die Vergütung von Off-Label-Behandlungen ist in der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) geregelt. Die Artikel 71a-d spezifizieren die Bedingungen, unter denen die obligatorische Krankenpflegeversicherung die Behandlung übernehmen soll. OLU ist insbesondere dann von wesentlicher Bedeutung, wenn der erwartete therapeutische Nutzen hoch ist bei einer potentiell tödlichen Erkrankung, für die es keine andere wirksame Behandlung gibt. Die Versicherungsgesellschaft bewertet die verschiedenen in diesen Artikeln aufgeführten Kriterien. Daraufhin beschliesst sie, die Kosten der Behandlung ganz, teilweise oder gar nicht zu vergüten. Es kann dann passieren, dass bei ähnlichen Ausgangsbedingungen eine Behandlung von einer Krankenversicherung vergütet wird, von einer anderen wiederum nicht. Dieser Zustand wirft derzeit die Frage des gleichberechtigten Zugangs zu medizinischen Leistungen auf.

Off-Label-Use in der Europäischen Union

Innerhalb der Europäischen Union wird die Praxis des OLU auf rund 20% aller Behandlungen geschätzt. Die Europäische Union hat Gesetze und Verfahren für die Zulassung von Arzneimitteln erlassen. Diese Regeln gelten für alle Mitgliedstaaten. Ein Pharmaunternehmen kann demnach zwischen einem zentralisierten Verfahren (mit der Europäischen Arzneimittelagentur, EMA), einem dezentralisierten Verfahren oder einem Verfahren mit gegenseitiger Anerkennung wählen. Das zentralisierte Verfahren ermöglicht eine direkte Zulassung für alle Mitgliedstaaten. Im Gegensatz dazu wird das dezentralisierte Verfahren bzw. das Verfahren mit gegenseitiger Anerkennung auf Länderebene durchgeführt. Ein Unternehmen kann auf ein dezentralisiertes Verfahren zurückgreifen, wenn ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat noch nicht zugelassen ist, während das Verfahren mit gegenseitiger Anerkennung auf dem Grundsatz beruht, dass ein in einem Mitgliedstaat zugelassenes Arzneimittel in den anderen Ländern anerkannt werden kann.

Innerhalb der Europäischen Union variieren die Rahmenbedingungen im Zusammenhang mit OLU von Land zu Land mitunter erheblich. Nach einer von der Europäischen Kommission in Auftrag gegebenen Studie [4] hatten von 21 an dieser Studie teilnehmenden Ländern ganze zehn Länder spezifische Massnahmen zur Regulierung des

OLU eingerichtet. Diese Massnahmen beinhalten in erster Linie Änderungen der Vergütungsgesetzgebung oder Sondergenehmigungen für eine Off-Label-Behandlung. Andere Massnahmen zielen hingegen darauf ab, eine Reihe von Best Practices als Richtlinie und Grundlage zur Zulassung einer Off-Label-Anwendung zu etablieren. Die Grunderkenntnis der Studie ist, dass nach Einschätzung der Mitgliedstaaten die Ärztinnen und Ärzte diejenigen sind, die am besten beurteilen können, welche Therapie für ihre Patientinnen und Patienten die beste ist. Die von der Europäischen Kommission festgelegten Arten von Massnahmen [4] werden im Folgenden erörtert.

Sondergenehmigungen für Off-Label-Anwendungen

Durch ihre Gesetzgebung haben Frankreich und Ungarn versucht, die Off-Label-Praxis zu erleichtern, indem sie sich auf die tatsächliche Verwendung des Präparates im medizinischen Bereich beziehen. In Frankreich hat die Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) die Befugnis, eine temporäre Anwendungsempfehlung auszusprechen [5]. Wenn die ANSM eine solche Empfehlung in Betracht zieht, bittet sie das betreffende Laboratorium, alle relevanten Informationen für ihre Analyse bereitzustellen. Sie erstellt dann auf Grundlage der ihr zur Verfügung stehenden Informationen ein medizini-

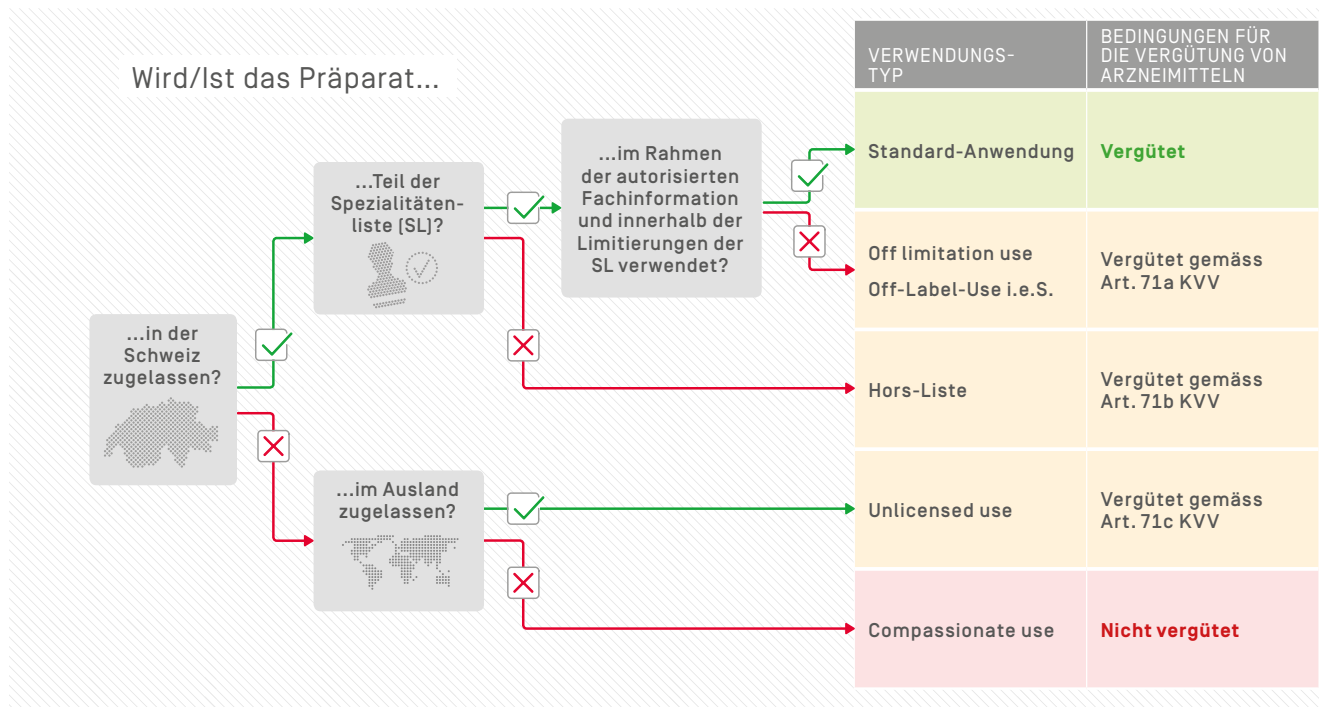


Abb. 1. Verwendungstypen und Bedingungen für die Vergütung von Arzneimitteln.

Quelle: Von Stokar et al. (2013) [3]

sches Gutachten. Wenn der therapeutische Bedarf von mehreren Akteuren des Gesundheitswesens anerkannt wird [5] und sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis als günstig erweist, erstellt sie einen Entwurf für eine temporäre Anwendungsempfehlung, die ein Protokoll für die Patientennachsorge enthält. Diese Nachsorge soll dann vom Unternehmen durchgeführt werden, das die Zulassung besitzt. Die Empfehlung gilt für einen Zeitraum von bis zu drei Jahren und ist erneuerbar. Einerseits stellt dieses Verfahren die Vergütung der Behandlung sicher, aber andererseits auch die Erhebung von detaillierten Daten über die Verwendung und die Sicherheit des Arzneimittels. Diese Massnahmen verbessern das Wissen über den Gebrauch des Arzneimittels ausserhalb des Zulassungsbereichs und helfen bei der Entscheidung, ob die Empfehlung verlängert werden soll. Ein weiterer Vorteil einer temporären Anwendungsempfehlung besteht darin, dass sie für das Pharmaunternehmen einen Anreiz setzt, den Antrag für eine Erweiterung der Zulassung für diese neue Indikation zu stellen. In Ungarn unterliegt die Inanspruchnahme einer Off-Label-Behandlung einem individuellen Antrag bei den Behörden. Die Genehmigung wird insbesondere dann gewährt, wenn die alternative Behandlung effektiver ist und ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis hat als die Standardbehandlung. Obwohl sie sich in ihrem Mechanismus unterscheiden, haben beide Systeme den Vorteil, die Bedingungen für die Verwendung von Arzneimitteln je nach herrschender Praxis im medizinischen Bereich etwas flexibler zu gestalten. Darüber hinaus gehen sie einher mit einer spezifischen Überwachung, die eine verbesserte Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung zum Ziel hat.

In Italien und Spanien ist der OLU unter bestimmten Voraussetzungen ausdrücklich zugelassen. In Italien muss es sich um einen therapeutischen Bereich mit ungedeckten medizinischen Bedürfnissen handeln, bei dem Pharmaunternehmen kein offensichtliches Interesse daran haben, klinische Studien durchzuführen, um diese Lücke zu füllen. Die Anwendung muss ausserdem auf den Ergebnissen einer Phase-II-Studie basieren können. In Spanien sieht das Gesetz vor, dass OLU eine Ausnahme bleiben muss und nur in den Bereichen zulässig ist, in denen es keine anderen zugelassenen Alternativen gibt.

Richtlinien und Best Practice

Im Norden Europas haben vier Länder Richtlinien entwickelt, die die Ärztinnen und Ärzte in der Praxis befolgen sollen. Es handelt sich um die Niederlande, Schweden, Grossbritannien und Litauen. Die Niederlande genehmigt eine Off-Label-Behandlung dann, wenn Fachleute für die jeweilige Verwendung Protokolle und Standards entwickelt haben. Schweden hat ein System zur Erhebung von Daten auf lokaler und nationaler Ebene eingerichtet,

um Empfehlungen für Off-Label-Anwendungen aussprechen zu können. In Grossbritannien muss sich die Ärzteschaft an den Richtlinien des «General Medical Council» orientieren, in denen die Bedingungen und Verfahren für Off-Label-Anwendungen festgelegt sind. Dieselben Bedingungen herrschen in Litauen.

Vergütung von Off-Label-Anwendungen

In Frankreich und Italien erlaubt das Gesetz die Vergütung von Off-Label-Behandlungen, auch wenn eine Alternative auf dem Markt existiert. Andere Länder entscheiden diese Frage von Fall zu Fall. In Deutschland erstellt eine Sachverständigenkommission auf Anfrage wissenschaftliche Gutachten, um der Krankenversicherung Empfehlungen zur Vergütung vorzulegen. In Ungarn ist die Situation recht ähnlich. Auch dort werden die Anträge von Fall zu Fall geprüft. Der Entscheid hängt ab von den möglichen Alternativen, Begleitumständen und Behandlungskosten. In Griechenland werden Arzneimittel grundsätzlich nur im Rahmen ihrer zugelassenen Anwendung vergütet. In besonderen Fällen, die durch internationale wissenschaftliche Literatur belegt sein müssen, kann jedoch ein Antrag auf Vergütung in Betracht gezogen werden.

Fazit

Im Allgemeinen besteht eine Verzögerung zwischen dem relativ schnellen Auftreten neuer onkologischer Behandlungen und dem Zugang zu diesen neuen Medikamenten. Aus diesem Grund werden immer mehr Behandlungen im Rahmen eines OLU verschrieben. Es ist nicht abzusehen, dass sich dieser Trend in naher Zukunft umkehren wird, und zwar aus mehreren Gründen. Dazu gehören die relativ langen Zeiten für die Zulassungsverfahren von neuen Arzneimitteln. Um die Sicherheit der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, werden gründliche Studien durchgeführt, bevor die Zulassung einer Behandlung erteilt wird. Gegenwärtig haben Pharmaunternehmen ausserdem nur einen geringen Anreiz, den Anwendungsbereich ihrer Arzneimittel zu erweitern.

Die Herausforderung besteht darin, das richtige Gleichgewicht zwischen Patientensicherheit und Zugang zu vielversprechenden Behandlungen zu finden. Die Off-Label-Praxis ist und bleibt auch in Zukunft notwendig. Es müssen daher strukturelle Massnahmen ergriffen werden, die es ermöglichen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Praxis zu optimieren. Insbesondere die systematischere Miteinbeziehung von Expertengremien, die dem Off-Label-Bereich die nötige Flexibilität verleihen würde, sollte in Betracht gezogen werden. Um diesen Gremien die notwendige Legitimität zu verleihen, muss sichergestellt werden, dass ihre Entscheidungen oder Empfehlungen für die Akteure des Gesundheitswesens verbindlich sind. Dieser Lösungsansatz würde es ermöglichen, wissen-

schaftliche Entdeckungen schneller berücksichtigen und sie somit den Patientinnen und Patienten in kürzerer Zeit zur Verfügung stellen zu können. Es sei hier ausdrücklich erwähnt, dass es keine einheitliche Lösung gibt, um die Situation rund um das Thema Off-Label-Anwendungen zu verbessern, sondern dass es darum geht, eine Reihe von Massnahmen zu ergreifen, die es ermöglichen, den Bedürfnissen von Patientinnen und Patienten zu entsprechen und ihre Sicherheit zu gewährleisten.

Literatur

1. Association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche <http://www.interpharma.ch/fr/faits-et-statistiques/2845-procedure-complexe-pour-lautorisation-de-mise-sur-le-marche-des> (consulté: 18.07.2017)
2. Joeger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 70: 719-25, 2014. doi: 10.1007/s00228-014-1662-5
3. Von Stokar T, Vettori A, & Fliedner J. Zugangsgerechtigkeit und Sicherheit bei Krebsmedikamenten im Off-Label-Use, Krebsliga Schweiz (KLS), Bern, 2013.
4. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union; NIVEL, epha, RIVM; Bilthoven, Pays-Bas, 2017.
5. ANSM. Recommandations temporaires d'utilisation (RTU): principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration de la mise en œuvre par l'ANSM, Saint-Denis, France, 2012.

Dr. sc. oec. Dimitri Kobler

*Wissenschaftlicher Mitarbeiter Kosten & Vergütung
dimitri.kobler@krebssliga.ch*

«Off-label use» en Europe: un aperçu des pratiques et de la législation

Le recours à une prescription dite «off-label use» (OLU) connaît une attention particulière dans le domaine de la santé publique depuis plusieurs années. On parle d'OLU lorsqu'un médicament est prescrit en dehors de l'indication officielle ou du dosage validé par les autorités d'enregistrement. Ce type de prescription permet d'une part d'avoir recours à une médecine plus personnalisée et d'autre part de pouvoir profiter rapidement des nouvelles découvertes scientifiques. Le recours aux traitements «off-label» peut également s'appuyer sur des critères d'économie puisqu'ils sont parfois significativement moins coûteux que la prescription officielle pour un bénéfice thérapeutique comparable.

Il appartient généralement aux entreprises pharmaceutiques de demander une adaptation des indications officielles auprès de l'autorité compétente. Cependant, elles sont généralement peu enclines à demander une mise à jour des indications liées à leurs produits thérapeutiques en raison des coûts élevés et de la rentabilité limitée de cette démarche puisqu'elle est en principe accompagnée d'une renégociation à la baisse du prix de vente.

Le recours à l'OLU est particulièrement fréquent chez les enfants, ainsi que dans le traitement de maladies rares, des

situations où les preuves scientifiques et les choix thérapeutiques sont souvent limités. Les domaines de l'oncologie et de la psychiatrie sont particulièrement concernés par cette catégorie de prescriptions. Si l'OLU permet plus de flexibilité, cette pratique s'accompagne néanmoins de questions liées à la sécurité du traitement et à son remboursement. De par la nature de cette pratique, les essais cliniques et l'évidence scientifique font parfois défaut, d'où la nécessité d'encadrer le recours à l'OLU et de définir les responsabilités des différents acteurs.

Le recours aux prescriptions OLU en Suisse

En Suisse, l'autorisation d'exploitation d'un médicament est délivrée par Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques. La procédure d'autorisation vise à vérifier la sécurité, la qualité et l'efficacité du médicament. Elle doit également décrire précisément le produit et son principe actif. Il faut compter un peu plus de 300 jours pour une telle démarche. En fonction de la gravité de la maladie, et de l'efficacité attendue du traitement, il est possible de recourir à une procédure accélérée («fast track») réduisant le délai d'attente à environ 140 jours [1]. L'article 36 de l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) fixe les conditions d'octroi d'autorisations spéciales. Il définit notamment le cadre législatif autour de l'importation d'un médicament par une personne privée, pour sa consommation personnelle. Il édicte également les conditions à respecter pour qu'une personne exerçant une profession médicale puisse

importer et utiliser des médicaments non autorisés en Suisse. Pour une telle démarche, une demande d'autorisation formelle devra en principe être soumise à Swissmedic qui statuera dans un délai de 24 heures. L'entière responsabilité, de l'importation à l'utilisation de ces médicaments, revient à la personne exerçant la profession médicale qui est à l'origine de la demande.

En Suisse, la loi n'autorise pas explicitement les traitements «off-label» mais délègue une grande partie de l'appréciation et de la responsabilité thérapeutique au prescripteur. Ainsi, environ 30% des prescriptions pour des traitements contre le cancer en 2012 étaient faites de manière «off-label» [2]. Le prescripteur jouit d'une certaine liberté dans le choix des traitements pour autant que les produits thérapeutiques aient été autorisés en Suisse ou dans un pays ayant des procédures de contrôle des médicaments comparables (les pays membres de l'Union européenne, l'Australie, le Canada, les Etats-Unis, le Japon, et les pays faisant partie de l'AELE et de l'EEE). Pour des traitements qui ne satisfont pas ce critère, l'article 36 de l'OAMéd, évoqué ci-dessus, fixe les conditions pour l'octroi d'autorisations spéciales.

Le remboursement des traitements «off-label» est fixé par l'Ordonnance sur l'assurance maladie (OAMal). Les articles 71a-d précisent les conditions pour que l'assurance obliga-

toire des soins prenne en charge le traitement. Il faut notamment que l'utilisation «off-label» soit indispensable, que le bénéfice escompté soit élevé pour une maladie susceptible d'être mortelle et qu'il n'existe pas d'alternative efficace autorisée. C'est à l'assurance maladie d'évaluer les différents critères énumérés dans ces articles. Elle décide ensuite de rembourser totalement, partiellement ou de ne pas couvrir les coûts du traitement. Il peut alors arriver, pour une situation similaire, qu'un traitement soit remboursé par une assurance maladie mais pas par une autre. Cette situation soulève actuellement la question de l'égalité d'accès aux traitements.

Le recours aux prescriptions OLU au sein de l'Union européenne

Au sein de l'Union européenne, la pratique OLU est estimée à environ 20% [4]. L'Union européenne a édicté des lois et des procédures pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Celles-ci s'appliquent à tous ses Etats membres. Une entreprise pharmaceutique peut ainsi choisir entre une procédure centralisée (en ayant recours à la «European Medicines Agency», EMA), une procédure décentralisée ou encore une procédure en reconnaissance mutuelle. La procédure centralisée permet d'obtenir directement une autorisation valable pour tous les Etats membres. En revanche, la procédure décentralisée ou celle en reconnaissance mutuelle se font au niveau des

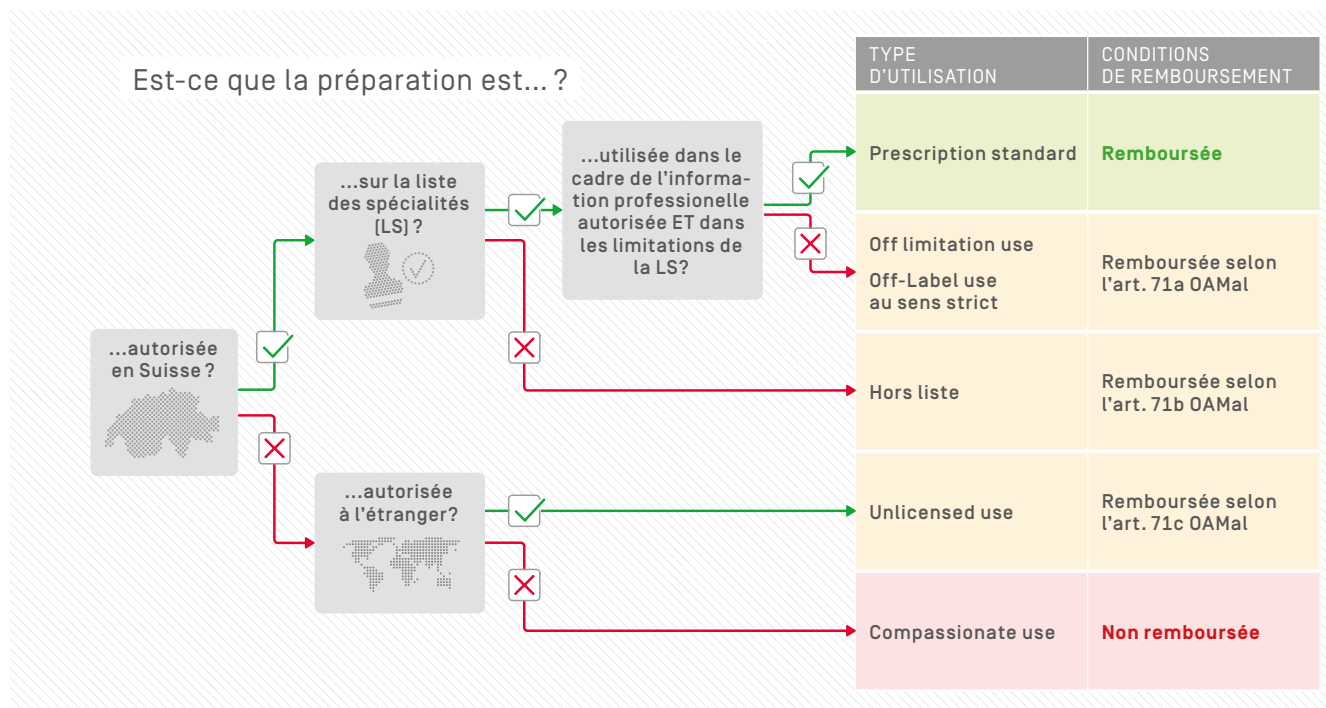


Fig. 1. Types d'utilisations et conditions de remboursement des médicaments.

Source: Von Stokar et al. (2013) [3]

pays. Une entreprise peut recourir à une procédure décentralisée si le médicament n'a pas encore été autorisé dans un Etat membre contrairement à la procédure en reconnaissance mutuelle qui se base sur le principe qu'un médicament autorisé dans un Etat membre peut être reconnu dans les autres pays.

Dans les faits, les mesures d'encadrement liées à l'OLU au sein de l'Union européenne varient passablement d'un pays à l'autre. Selon une étude mandatée par la Commission européenne [4], sur les 21 pays ayant collaboré à ce travail, dix avaient mis en place des mesures spécifiques pour encadrer le recours à l'OLU. Ces mesures portent notamment sur une modification de la législation en matière de remboursement ou sur des autorisations spécifiques pour un traitement OLU. D'autres mesures visent à développer un ensemble de bonnes pratiques faisant office de directives sur lesquelles s'appuyer pour une prescription OLU. De manière générale, il ressort de ce rapport que les pays membres estiment que ce sont les prescripteurs qui sont le mieux à même de juger de la meilleure thérapie pour leurs patients. Un résumé des différentes mesures identifiées par la Commission européenne [4] est présenté ci-dessous.

Autorisations spécifiques d'une prescription OLU

A travers leur législation, la France et la Hongrie ont cherché à faciliter l'utilisation d'une prescription OLU en s'appuyant sur l'utilisation effective dans le milieu médical de la préparation. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a la compétence d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) [5]. Lorsque l'ANSM envisage une RTU, elle demande au laboratoire concerné de lui fournir toutes les informations utiles pour son analyse. Elle procède ensuite à une expertise médicale sur la base des informations dont elle dispose. Lorsqu'un besoin thérapeutique est constaté par différents acteurs du système de santé [5] et que le rapport bénéfice/risque est considéré comme favorable, elle élabore un projet de RTU qui comprend notamment un protocole pour le suivi des patients. Ce suivi devra être assumé par l'entreprise qui détient l'autorisation de commercialisation. La RTU s'étend sur une période de 3 ans au maximum et est renouvelable. Cette procédure permet d'une part d'assurer le remboursement du traitement et d'autre part de récolter des données détaillées sur l'utilisation et la sécurité du médicament. Ces mesures permettent d'améliorer les connaissances sur l'utilisation «off-label» en question et de décider si la RTU doit être prolongée. Un autre avantage d'une RTU est qu'elle incite l'entreprise pharmaceutique à demander une extension de l'autorisation de mise sur le marché liée à cette nouvelle utilisation. En Hongrie, le recours à un traitement OLU est soumis à une demande individuelle

auprès des autorités. L'autorisation est accordée notamment si le traitement alternatif est plus efficace et présente un meilleur rapport bénéfice/risque. Ces deux systèmes, bien que différents dans leur mode de fonctionnement ont l'avantage d'assouplir les conditions d'utilisation des produits thérapeutiques en fonction des pratiques dans le milieu médical. De plus, ils sont accompagnés d'une surveillance spécifique visant à améliorer l'efficacité et la sécurité de la prescription.

En Italie et en Espagne, une prescription OLU est explicitement autorisée sous certaines conditions. En Italie, il doit s'agir d'un domaine thérapeutique confronté à des besoins médicaux non satisfaits et où les compagnies pharmaceutiques ne sont pas enclines à effectuer d'essais cliniques pour répondre à cette lacune. La prescription doit également pouvoir s'appuyer sur les résultats d'une étude de phase II. En Espagne, la loi précise que le recours à l'OLU doit être exceptionnel et seulement dans des domaines où il n'existe pas d'autres alternatives autorisées.

Directives et bonnes pratiques

Dans le Nord de l'Europe, quatre pays ont développé des directives sur lesquelles les prescripteurs doivent s'appuyer dans leur pratique. Il s'agit des Pays-Bas, de la Suède, de la Grande-Bretagne et de la Lituanie. Le premier autorise un traitement OLU dans la mesure où des protocoles et des standards ont été développés par des professionnels pour l'utilisation en question. La Suède a mis en place un système permettant, au niveau local et national, de récolter des données afin de pouvoir émettre des recommandations en matière de prescription OLU. En Grande-Bretagne, le corps médical doit s'appuyer sur les directives émises par le «General Medical Council» qui précisent les conditions et les procédures à suivre pour une prescription OLU. Une situation identique prévaut en Lituanie.

Remboursement de la prescription OLU

En France et en Italie, la loi autorise le remboursement des traitements OLU, y compris si une alternative existe sur le marché. D'autres pays gèrent ces situations au cas par cas. En Allemagne, une commission d'experts procède sur demande à des évaluations scientifiques pour soumettre des recommandations à l'assurance maladie quant au remboursement. La situation est passablement similaire en Hongrie où les demandes sont également analysées au cas par cas. La décision tient alors compte des alternatives possibles, des circonstances et des coûts du traitement. Enfin, en Grèce, les médicaments ne sont en principe remboursés que dans le cadre de leur application autorisée. Cependant, dans des cas spéciaux et justifiés par une littérature scientifique internationale, une demande de remboursement peut être envisagée.

Conclusion

De manière générale, on observe un certain décalage entre l'apparition relativement rapide de nouveaux traitements oncologiques et l'accès à ces nouveaux médicaments. C'est pour cette raison que de plus en plus de traitements sont prescrits de manière «off-label». Dans un avenir proche, il est peu probable de voir cette tendance s'inverser pour plusieurs raisons. Parmi ces dernières, on soulignera les délais relativement longs liés aux procédures d'autorisation de mise sur le marché des nouveaux médicaments. En effet, pour garantir la sécurité des patients, des études approfondies sont effectuées avant d'autoriser la commercialisation d'un traitement. On constate également qu'à l'heure actuelle, les entreprises pharmaceutiques n'ont que peu d'incitations à élargir le champ d'application de leurs médicaments.

Il s'agit donc de trouver un juste équilibre entre la sécurité des patients et l'accès à des traitements prometteurs. En effet, cette pratique est et restera nécessaire dans le futur. Il convient alors de mettre en place des mesures structurelles qui permettront d'optimiser le rapport entre les bénéfices et les risques de cette pratique. On peut notamment envisager un recours plus systématique à des panels d'experts qui apporterait la flexibilité indispensable au domaine «off-label». Pour assurer une légitimité à ces instances, leurs décisions ou leurs recommandations doivent pouvoir être contraignantes pour les acteurs du système de santé. Cette solution permettrait de prendre plus rapidement en compte les découvertes scientifiques pour les rendre accessibles aux patients dans des délais plus brefs. On constate ici qu'il n'existe pas une seule et unique solution pour améliorer la situation autour des prescriptions «off-label» mais qu'il s'agit bien de mettre en place un ensemble de mesures qui permettent de répondre aux besoins des patients et de garantir leur sécurité.

Références

1. Association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche <http://www.interpharma.ch/fr/faits-et-statistiques/2845-procedure-complexe-pour-lautorisation-de-mise-sur-le-marche-des> (consulté: 18.07.2017)
2. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 70: 719-25, 2014. doi: 10.1007/s00228-014-1662-5
3. Von Stokar T, Vettori A, & Fliedner J. Zugangsgerechtigkeit und Sicherheit bei Krebsmedikamenten im Off-Label-Use, Krebsliga Schweiz (KLS), Bern, 2013.
4. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union; NIVEL, epha, RIVM; Bilthoven, Pays-Bas, 2017.
5. ANSM. Recommandations temporaires d'utilisation (RTU): principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration de la mise en œuvre par l'ANSM, Saint-Denis, France, 2012.

Dr. sc. oec. Dimitri Kobler

Collaborateur scientifique Coûts & Remboursements
dimitri.kobler@krebssliga.ch



CAS in Grundlagen der Psychoonkologie

Gemeinsam gegen Krebs

Zielgruppen

Die interprofessionellen Weiterbildungen in Psychoonkologie richten sich insbesondere an Fachpersonen aus der Medizin und Pflege (Onkologie, Psychiatrie), Psychologie, Sozialarbeit und Theologie, weitere Fachpersonen aus dem Gesundheits- und Sozialbereich.

Weiterbildungsziele

- Grundkenntnisse in Psychoonkologie erwerben
- Zu fachlich-interprofessionellem Austausch befähigen

Inhalte / Module

- Erweiterung der fachlichen Kompetenzen im Bereich Onkologie
- Umgang mit persönlicher Belastung
- Selbst- und Situationsreflektion
- Supervision
- Interprofessioneller Wissenstransfer und -austausch

Ausbildungsdauer: August 2018 bis Juni 2019

Abschluss: «CAS in Grundlagen der Psychoonkologie» der Universität Basel, 15 ECTS-Punkte

Ort: Bern (einige Kurstage ausserhalb)

Kosten: Fr. 8500.- (2 Semester)

Anmeldeschluss: 30. April 2018

Unterlagen und Anmeldung

www.krebssliga.ch/fachpersonen/weiterbildungen/psychoonkologie/

Kursorganisation: Tel. 031 389 93 27

E-Mail: psychoonkologie@krebssliga.ch



ADVANCED STUDIES

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

CAS «INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE» 2016 - 2018

Einzel-Workshops

15.03.2018: Haus der Krebsliga Schweiz

Nachmittag: Betreuung terminaler Patientinnen und Patienten

17.05.2018: Inselspital

Ganzer Tag: Berücksichtigung soziokultureller Faktoren und religiöser Aspekte im Umgang mit Krankheit und Tod

07.06.2018: Haus der Krebsliga Schweiz

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

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

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

«CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» 2018 - 2019

Dauer August 2018 - Juni 2019, Anmeldeschluss 30. April 2018, Kosten Fr. 8'500.-

Einzelne Module können auch als Einzel-Workshops besucht werden.

Unterlagen und Anmeldung: www.krebsliga.ch/fachpersonen/weiterbildungen/psychoonkologie/

Kursorganisation: Tel. 031 389 93 27, E-Mail: psychoonkologie@krebsliga.ch

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

aus der Onkologie, Radioonkologie, Hämatologie, Inneren Medizin, Allgemeinen Medizin, Chirurgie, onkologischen Gynäkologie und Urologie.

– Nr. 157: 24.-25.05.2018, Olten - Anmeldeschluss 14.04.2018

– Nr. 158: 15.-16.11.2018, Olten - Anmeldeschluss 06.10.2018

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

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27

kurse-cst@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/cst_d

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Neues Trainingsseminar für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

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

– Nr. 606: 22.-23.11.2018, Basel - Anmeldeschluss 22.10.2018

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27

kurse-cst@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/cst_d

«MIEUX COMMUNIQUER»

Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

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

– No. 236: 26.-27.04.2018, Jongny VD - Clôture des inscriptions 17.03.2018

– No. 237: 06.-07.12.2018, Jongny - Clôture des inscriptions 27.10.2018

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

Information et inscription: Ligue suisse contre le cancer, cours-cst, case postale, 3001 Berne, tél. 031 389 93 27

cours-cst@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch/cst_f

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Corso per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

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

– No. 317: ca. alla metà di ottobre 2018 a Lugano o Bellinzona - Scadenza per l'iscrizione ca. all'inizio di settembre 2018

Informazioni e iscrizione: Lega svizzera contro il cancro, corsi-cst, casella postale, 3001 Berna, telefono 031 389 93 27

corsi-cst@legacancro.ch, www.legacancro.ch/cst_i

SWISS BRIDGE AWARD 2018

Swiss Bridge is a private foundation associated with the Swiss Cancer League, the Swiss Cancer Research foundation and the Union for International Cancer Control (UICC), and supports high-quality cancer research in Europe. This year, **young investigators*** with projects focusing on **immuno-oncology biomarkers**** are eligible for application.

Investigators from academic and cancer research institutions in Europe are invited to submit a **note of intent** for a new cancer research project on or before **30 April 2018**.

The proposals will be evaluated by an international scientific jury. 6 – 8 investigators will be shortlisted and invited to submit a detailed research application by mid-June 2018. Upon peer review and recommendation from the scientific jury, up to 3 projects will receive funding amounting to a total support of **500 000 Swiss francs**.

The **winners** will be invited to an award ceremony to be held in Zurich in October 2018.

The entire **note of intent** including attachments **may not exceed 6 pages** (3 000 words) and must include:

- the title of the project
- the name, address and affiliation of the principal investigator
- the domain of research (basic, clinical, translational, other – please specify)
- the principal investigator's short curriculum vitae
- a support letter from the employer
- the name(s), address(es) and affiliation(s) of the co-applicant(s) (CVs are not required)
- the project period (max. 3 years)
- the amount of financial support requested (max. 300 000 Swiss francs)
Please note: The award does not cover any indirect, infrastructure or overhead costs, which must be met by the research institution.
- a summary of the project (1–2 pages)
- a list of up to 10 publications by the principal investigator (please provide the following information: h-index, total number of publications and total sum of citations) and
- a statement regarding the relevance and potential contribution of the project to cancer control (1–2 pages)

Please ensure the information provided in your proposal is complete and adheres to the above guidelines before submitting a pdf-document by email to swissbridge@swisscancer.ch

* Please note that the term young investigator refers to early stage researchers under the age of 45 holding a PhD or MD and having obtained an independent position at a hospital, university, or research institute in Europe (e.g. junior group leaders, assistant professors, lecturers, scientists establishing their own research group).

** Any kind of biomarker relevant for prognosis, treatment prediction or response to cancer-immunotherapy (e.g. immune response markers, gene expression signatures, exosomes, non-coding RNAs, immune cell populations, cf-DNA/ct-DNA, cytokine profiles, etc.).

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



2018

BILDUNGSANGEBOTE + NETZWERKE

FORMATIONS CONTINUES

Fortbildungen · Formations continues

Einführungskurse Onkologie

Netzwerke / Führungsseminare

Kongresse / Tagungen · Congrès / Journées

Basiskurs / Tagungen Pädiatrische Onkologiepflege

Detaillierte Programme: www.onkologiepflege.ch / Programme détaillé : www.soinsoncologiesuisse.ch

04	05.04.2018	Zürich	Krebs beim Mann
	19.04.2018	Zürich	Hämatologische Tumoren I
	24.04.2018	Aarau	Fachtagung Pädiatrische Onkologiepflege Schweiz
	25.04.2018	Zürich	Netzwerk für Pflegeexpertinnen und -experten Onkologiepflege
	25. – 26.04. + 09.05.2018	Olten	Einführungskurs für Pflegende in das Fachgebiet Onkologie
05	03.05.2018	Olten	Mammakarzinom Basiskurs
	17.05.2018	Olten	Look Good Feel Better
	24.+25.05.2018	Zürich	«target» zielgerichtete Therapien, Immunologie, Immunotherapie
	30.05.2018	Zürich	Netzwerk für Führungspersonen Onkologiepflege
06	06.06.2018	Zürich	Netzwerk U35 für junge Pflegefachpersonen in der Onkologie
	07.06.2018	Olten	Supportive care I: Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, Infektionsrisiko
	14.06.2018	Olten	Rund um die Gene
	21.06.2018	Olten	Supportive Care IV: Orale Mukositis, periphere Neuropathie, Komplementärmedizin
07	05.07.2018	Zürich	Gastrointestinale Tumoren I
08	23.08.2018	Olten	Mammakarzinom – Themen zur Vertiefung
	30.08.2018	Zürich	Supportive Care II: Onkologische Notfälle, Extravasation, Schmerz
	31.08.2018	Sion	9^{ème} journée romande de formation continue
09	13.09.2018	Zürich	Supportive Care III: Knochenerkrankungen und Dysfunktion Darmausscheidung
	19.09.2018	Zürich	Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs
	20.09.2018	Zürich	Hirntumoren primäre und Hirnmetastasen
	27.09.2018	Zürich	Gastrointestinale Tumoren II
	26. – 27.09. + 07.11.2018	Olten	Einführungskurs für Pflegende in das Fachgebiet Onkologie
10	04.10.2018	Zürich	Lungentumoren
	11.10.2018	Olten	Cancer Survivorship
	25.10.2018	Zürich	Hals-Nasen-Ohren Tumoren / Einführung in die Radiotherapie
	31.10.2018	Olten	Netzwerk Onkologiepflege in der Spitex
11	01.11.2018	Zürich	Hämatologische Tumoren II
	07.11.2018	Zürich	Netzwerk für Führungspersonen Onkologiepflege
	08.11.2018	Olten	Entscheidungen – gemeinsam Treffen
	15.11.2018	Zürich	Hauttumoren / Maligne Wunden
	23.11.2018	Aarau	Fachtagung Pädiatrische Onkologiepflege (Wiederholung)
	29.11.2018	Olten	Das Lebensende zum Thema machen
12	13.+14.12.2018	Thun	«target» zielgerichtete Therapien, Immunologie, Immunotherapie
	In Planung	Olten	Angst, Depression und suizidale Tendenzen
	In Planung	Zürich	Geriatrische Onkologie

To treat or not to treat

Dr. med. Pierluigi Brazzola, Senior Consultant Pediatrics
Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, San Giovanni, Bellinzona

In pediatric oncology in the case of a new diagnosis it is very rare that we do not perform any therapy at all. We have an average overall survival rate between 80 and 85%, so that in almost all cases we propose a possible therapeutic treatment. That is why we are completely astonished if someone refuses the proposed treatment. We recently had to deal with such a situation. A father of a 17 year old «girl» asked us if we could take care of his daughter. She was recently diagnosed with an acute lymphoblastic leukemia in Italy but he did not trust the health structure and physicians there, so he asked us for an alternative. The current open therapeutic protocol or the current best standard therapy was proposed. The father seemed satisfied and the girl was transferred to our institute. After a couple of days the family started to refuse the proposed treatment steps and suddenly the parents and the girl rejected the therapy. We held many discussions with the parents, with and without the girl, but we could not convince them to accept the treatment. The girl feared the chemotherapy and she was convinced that the therapy would kill her. She was further convinced that she could make a recovery through her spiritual strength. It was impossible to deduce if the family was following some sort of alternative medicine, and the parents merely remarked that they were respecting their daughter's wishes, and they could not force her to accept this treatment. After many ethical and legal discussions within the team we decided to accept this decision, having clearly explained to the family that this decision would result in the death of the girl. They returned home and after a couple of months we were informed that she died without having received any specific treatment.

Of course there was a lot of discussion and the key point was: could we oblige a patient to follow a therapy? In this case the answer was clearly no. The main issue was to decide if the patient had the capacity of discernment in order to understand our explications, the consequences of the treatment and the consequences of therapy refusal. At the age of 17 years and 9 months she clearly could understand our information and she explicitly stated that she did not want to be treated with our treatment protocols. Someone argued that she was under the age of 18, but age is not so

relevant. Indeed, our legislation states that the capacity of discernment is not strictly dependent on the age of the person, and that it has to be judged by referring to the specific situation [1]. There is no age limit of this capacity, but it is assumed that children under the age of 10 do not have this capacity, and that children above 16 years of age do. Between the ages of 10 and 16 the physician has to evaluate whether the child in that specific situation has clearly understood the implications of his/her decision.

But why should someone refuse a potentially healing treatment? This question is not new and some answers can be found in literature. In an article from 1993, Plastine LM wrote: «In this day of advanced medical technology, there are many parents who still reject all that medicine has to offer and treat their children spiritually in accordance with their sincere religious beliefs.» She described the dilemma of the state faced to religious beliefs. While the law firmly protects the right of parents to direct the upbringing of their children, this liberty, like all others, is not absolute. When the health and safety of the child are in jeopardy, the State, acting in its role as *parens patriae*, may intervene in the parent-child relationship. Such action is justified since the child, as a citizen of the State, belongs not only to his or her parents, but to the State as well. The State, then, has a duty to protect the child's «right to live and to grow up with a sound mind in a sound body [2]». In a more recent paper Zuzak et al. analysed the contributing factors of treatment refusal among parents and children in Germany. They could attest a refusal rate of 0.4% with a national survey where 96% of the questioned clinics answered. This is clearly in contrast to other publications where the rate of therapy refusal or abandonment has been estimated between 15% and 35%. Those studies included also low-income countries where therapy abandonment is mostly due to lack of financial resources [3]. Treatment refusal could be found in all age groups, from toddler to adolescent. A correlation of treatment refusal with patients' diseases could not be found, such as an overrepresentation of particular diseases with a poor prognosis, for example, high-grade brain tumors or metastasized sarcomas. Thus, age, diagnosis, and stage of disease together with the related prognosis do not appear to be a decisive risk factor for treatment re-

fusal. It appears that refusal in developing countries is predominantly based on social factors such as logistics, income, and education, whereas in developed countries the reasons should rather be sought in psychological factors, such as anxiety, fear, and search for alternatives [3]. This leads to the question how could we improve the confidence of the parents and children in our approach. There is no doubt that a new diagnosis of cancer has a relevant emotional impact on the family. In some cases, we hear some comments like: «My father had cancer and despite the therapy he died». They fear pain, disturbance, decreased quality of life and sometimes the idea that they will not be able to afford the path that they have to follow. Concerns about conventional treatment and treatment refusal could be interpreted as a coping mechanism. Parents of children with cancer adopt various types of coping strategies. One form of «emotional coping» can involve a pronounced, perhaps disproportionate belief in religion, resulting in extreme acceptance or denial of the child's disease and treatment. This can lead to the point of total noncompliance. Parents frequently connect the concept of «cancer» to death. Resulting fear and anxiety can prevent parents from considering the significant increase in survival rates in pediatric oncology. In many situations, in which there is conflict between providers and parents regarding the best therapy for a child with cancer, there is a significant breakdown in communication. This communication block, misunderstanding, and/or lack of trust can be isolating for the family. This will only further complicate the delivery of appropriate therapy and should be avoided or, preferably, prevented if possible. A deeper understanding of parental coping strategies and utilization of all available resources such as psychology, social workers, community support groups/clergy, and patient advocate services may help lower the incidence of this already rare treatment refusal rate [3].

On the other hand we have to ask ourselves how would we react in case of therapy refusal. Nassin et al. have investigated it asking more than 900 pediatric oncologists and nurses how they would react. Fifty-six percent, 31%, and 0.2%, respectively, stated their support of chemotherapy refusal depended on «age and cure rate», «cure rate alone», or «age alone». Two percent and 11% indicated they would «always» or «never» support refusal, respectively. For a «modest» or «good» cure rate, support for refusal was <20%, whereas for a «poor» cure rate, the majority would support a family's refusal (53% to 78% age dependent). Within each cure rate, respondents were more likely to support refusal for older patients [4]. Decision-making in pediatric medicine is characterised by a «shared» approach where, in the ideal setting, all parties (patient, family and health-care team) thrive to reach a consensus on decisions in the best interests of the child. This is especially important in pediatric oncology where

everyone must work together towards the common goal of curing the cancer and minimising its medical and psychosocial side effects. Cancer therapy requires an exhaustive commitment by parents commonly over a prolonged period of time. This includes giving medications (including oral chemotherapy), closely monitoring their child's condition, attending numerous monitoring and treatment appointments, and tolerating frequent nights in hospital both planned and unplanned while juggling the lives of other family members. With this in mind, pediatric oncologists place great importance on and dedicate significant time to communicating with families and patients over the course of their treatment and follow-up. In particular, great care is taken during the initial diagnosis discussion to establish cooperation and a degree of trust with the health-care team that will lay the foundation for future interactions with the family [5]. But sometimes this interaction and communication with the family goes wrong and the parents prefer to opt for some kind of alternative medicine. Non-conventional therapies range from non-harmful and unproven complementary interventions to potentially dangerous substances or practices when used alone or in combination with conventional or clinical trial-driven chemotherapy regimens. Obviously, even non-harmful alternative therapies/practices used to the exclusion of conventional treatments with proven track records are exceedingly dangerous. The focus on «natural» therapies by alternative practitioners underplays their danger and appeals to many families who are concerned by the potential side effects of chemotherapy. The fact that many chemotherapy agents (such as the widely used Vincristine) derive from natural products (the periwinkle plant) speaks to the potency of «natural remedies». In addition, the difference in philosophy behind information provision between pediatric oncologists and alternative practitioners may work against parents placing their faith in conventional medicine. When counselling parents about treatment options, pediatric oncologists will provide the latest relevant outcome figures derived from published data. They will also discuss each chemotherapeutic agent in detail including all potential side effects. In contrast, alternative practitioners often prescribe formulas of unknown constituents, known agents with no evidence of effectiveness and no disclosure of potential side effects or strict but unsubstantiated dietary regimens. All of these are prescribed with an absolute certainty of cure if strict compliance is maintained. Given the option of a «known» outcome with «natural» and seemingly non-toxic interventions, it is hardly surprising that some parents find it difficult to commit their child to treatment with chemotherapy with its evidence-based outcome estimates and disclosed side effects profile [5]. The biomedical ethical principles of respect for autonomy (allowing free choice by the patient, perhaps exercised through a surrogate),

beneficence (providing benefit to the patient), nonmaleficence (doing no harm to the patient), and justice (the obligation to distribute benefits and burdens proportionally) all weigh heavily on the providers' decision about how to respond when parents refuse standard therapy for their child with a favourable-prognosis malignancy [5]. How and when to involve the legal authorities is another major issue. If we judge that the child does not have the capacity of discernment and there is a conflict with the parents, the care team has to decide if the intervention of the state is necessary, remembering that in order to perform the majority of therapies there is the need of the parent's compliance for weeks/months. From a medical perspective, there is great appeal in attempting to determine «a threshold of therapeutic success» above which treatment should be pursued at all costs and below which parental decisions should be respected. Such a concept, however, suggests that a child's best interests can be summed up into objective medical interests alone. Furthermore, it assumes that all side effects should be considered tolerable beyond a certain predicted outcome. Such lack of attention to the emotional, developmental and contextual aspects of the child is difficult to support [6]. Given that the notion of «best interests» is inherently value laden, it may be more helpful to appeal to the doctrine of the harm principle in determining such judgements. Diekema proposes eight conditions that must be met to justify state interference with parental decision-making [7], and number five states: «Does the refused intervention not also place the child at significant risk of harm, and do its projected benefits outweigh its projected burdens significantly more favourably than the option chosen by the parents?».

In conclusion, knowing the current cure rate in pediatric oncology, it is sometimes very hard to accept therapy refusal from the part of the parents. In case of young age and

poor prognosis this decision is mostly respected and palliative treatment is provided. In case of older children or teenagers with moderate or good prognosis it is very difficult to accept treatment refusal, even if the parents and the patient seem to have taken this decision completely independently and consciously. These situations are sometimes new for us and not at all easy to handle. It is obviously important that these cases are discussed amongst the team with the help of the local ethical committee and in specific cases with the authorities.

References

1. CC, Art.16, d. 01 September 2017.
2. Plastine LM. In God we trust. When parents refuse medical treatment for their children based upon their sincere religious beliefs. *Const Law J* 3: 123-160, 1993.
3. Zuzak TJ, et al. Contributing factors and outcomes of treatment refusal in pediatric oncology in Germany. *Ped Blood Cancer* 63: 1800-1805, 2016.
4. Nassin ML, et al. Family Refusal of Chemotherapy for Pediatric Cancer Patients: A National Survey of Oncologists. *J Pediatr Hematol Oncol* 37: 351-355, 2015.
5. Hord JD, et al. Do parents have the right to refuse standard treatment for their child with favorable-prognosis cancer? Ethical and legal concerns. *J Clin Oncol* 24: 5454-5456, 2006.
6. Alessandri AJ. Parents know best: Or do they? Treatment refusals in paediatric oncology. *J Paediatr Child Health* 47: 628-631, 2011.
7. Diekema DS. Parental refusals of medical treatment: the harm principle as threshold for state intervention. *Theor Med Bioeth* 25: 243-264, 2004.

Correspondence:

Dr. med. Pierluigi Brazzola, Caposervizio Pediatria
Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli
San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
pierluigi.brazzola@eoc.ch

Herzliche Gratulation an Herrn Prof. em. Dr. med. Hans Peter Wagner



Am **12. Oktober 2017** wurde dem ehemaligen SPOG Präsidenten in Washington DC an der Eröffnungszereemonie des 49. SIOP Meetings der

SIOP Lifetime Achievement Award

verliehen.

Das ganze SPOG-Netzwerk gratuliert zu dieser bedeutenden Anerkennung.



BCC 2019

16th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2019

Primary Therapy of Early Breast Cancer
Evidence, Controversies, Consensus

20–23 March 2019, Vienna/Austria



First Announcement

Information, Consensus 2017 and more on
www.oncoconferences.ch/bcc



st. gallen oncology
conferences



Swiss cancer prevalence and language region

Matthias Lorez¹, Francesco Galli¹, Volker Arndt^{1,2}, and the NICER Working Group[§]

¹ National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), c/o University of Zurich

² Unit of Cancer Survivorship, Division of Clinical Epidemiology and Aging Research, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Keywords: Swiss cancer registration, prevalence, Swiss language region, cancer survivors

Introduction

The Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), together with the Federal Statistical Office (FSO), makes available and continuously monitors quantitative measures of the cancer burden, whose major indicators are incidence (i.e. new diagnoses per time interval), mortality (i.e. cancer deaths per time interval), survival duration and prevalence [1]. Regular publication of prevalence estimates is a cornerstone of cancer surveillance. It quantifies cancer patients alive at a given index date, either as absolute number or as proportion of the general population. It is thus a function of previous incidence and survival rates, and general population dynamics. Its primary importance is to inform agencies charged with planning for the provision of health services for cancer patients. Prediction of future expected cancer burden is thus an important part of prevalence reporting. Prevalence estimates are often provided either for different time limits between diagnosis and index date, or without time limits (i.e. complete prevalence). The latter has rather limited application because it combines indiscriminately short- and long-term cancer survivors with very different health care needs. It is usually more informative to partition time since diagnosis and index date into survivor groups who undergo primary treatment and active follow-up and survivor groups on less intensive regimes [2]. In this regard, we provide prevalence estimates for survivors with a cancer diagnosis up to 2 years, 2 up to 5 years, and 5 up to 10 years before the index date. The first group along the clinical pathway typically requires diagnostic assessments, staging examinations, clarification of the patients treatment option and psychosocial resources, surgical interventions, neoadjuvant and adjuvant treatments of various durations, management of treatment side effects, and palliative care interventions, or end of life care. The second group along the pathway typically requires regular medical check-ups several times per year to discover and treat cancer recurrence early and deal with any problems due to past cancer treatments. Psychologically, this time is dominated by fear of recurrence. The third group along the pathway typically includes patients

with less frequent medical check-ups. Rehabilitation is important in all phases after the first treatment in order to support the patient in going back to a «new normal» life. Although patients with survival durations of 5 years or longer are often considered «cured», which is often too optimistic [3], persons who have come through a cancer experience are indelibly affected by it and reduced quality of life, or financial problems connected to employment and insurance, are common [4]. Survivors for more than ten years, which make up about 40% of the complete prevalence for all cancer sites combined [5], are not considered in the present report.

In 2014, cancer prevalence data at the national level were published by us [5], and others [6], based on incidences up to 2010, and projected for 2015. The present report will provide updated prevalence estimates based on the most recently available cancer incidences up to 2014 and extends projections for 2020, based on the future expected incidence rates, cancer survival and general population developments. The updated cancer prevalence estimates for Switzerland as a whole are available on our institutional website [www.nicer.org]. In the present report, we are distinguishing prevalence for the first time between main Swiss language regions. Variation in prevalence estimates between these regions is to be expected because of the known differences in underlying incidence rates, survival rates, and the extent of screening programs [7, 8]. Furthermore, a number of reports and publications have demonstrated that language region may serve as a proxy to capture differences in cancer risk avoidance behaviour, in the usage of preventive measures, including immunization and screening examinations, or other health care services, and in socioeconomic positions to a meaningful degree in Switzerland [9, 10, 11, 12].

Methods

Cancer diagnoses were selected from the National Cancer Dataset managed by the Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) for

the purpose of national cancer monitoring and supporting epidemiological cancer research in Switzerland [1]. It combines about 871'000 pseudonymized cases registered by all existing 14 Swiss Cancer Registries since 1970. For the present analysis, primary malignant cancer diagnoses between 1996 and 2014 were included, restricted to the first occurring diagnosis in the patient's lifetime and analytical cancer group. Only cancer registries that covered the whole analysis period were considered. The predominantly German speaking part of Switzerland (G)

was represented by the cantons AI, AR, GL, GR, SG, and ZH. The predominantly French and Italian speaking part (F/I) was represented by the cantons GE, JU, NE, TI, VD, and VS. Thus, the G region of Switzerland was covered by about 40%, and the F/I region by about 90%. DCO cases (registration from a death certificate only) were excluded from analysis. They are infrequent in Swiss cancer registration (< 5%) for the majority of sites [13]. Completeness of case ascertainment has been recently assessed without detecting signs of overt under-

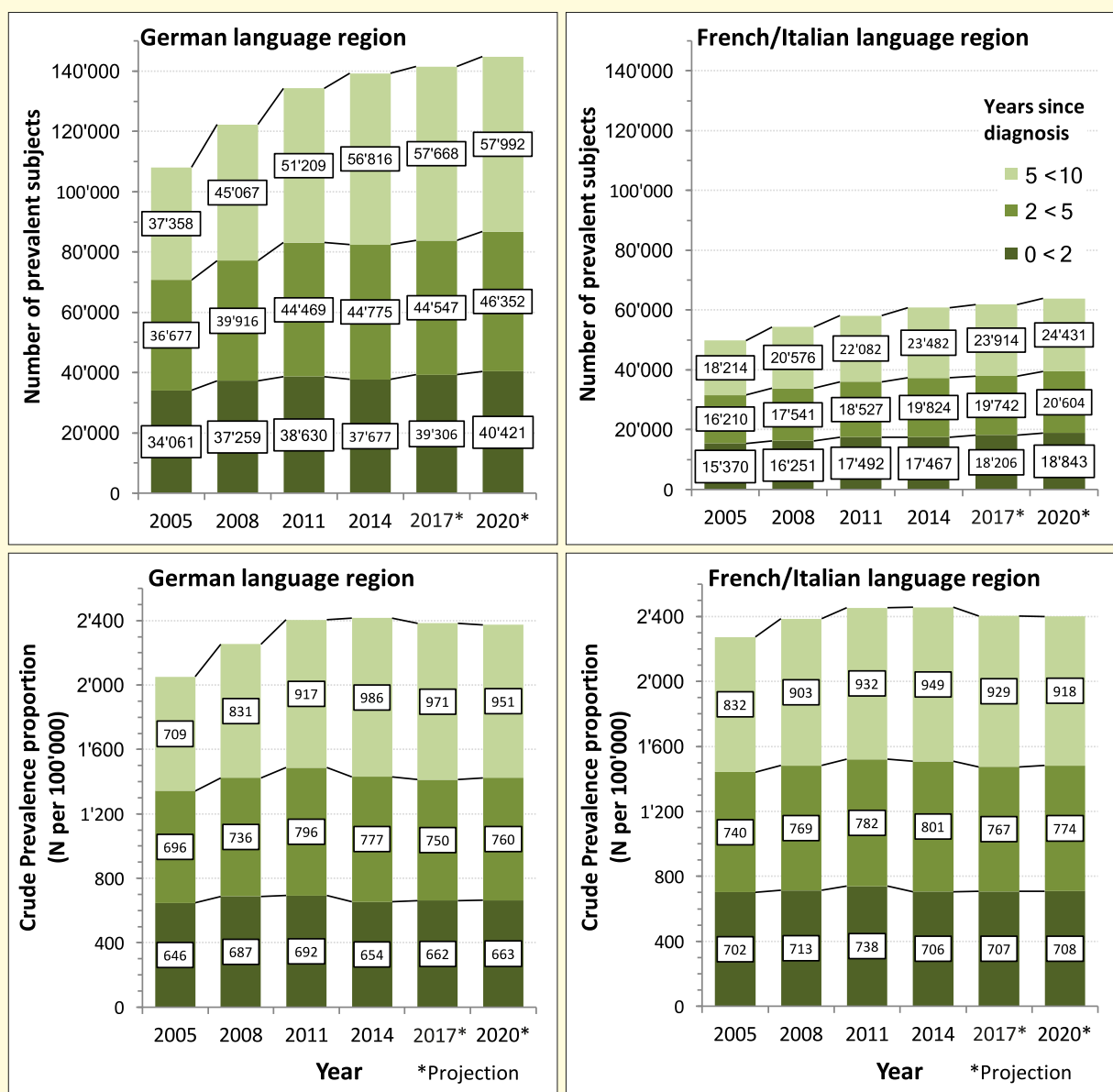


Fig. 1. Time trends of the number of prevalent subjects, and the crude proportions, for the predominantly German speaking part of Switzerland and the predominantly French/Italian speaking part. Counts refer to malignant cancer of any type, except non-melanotic skin cancer, and the 31.12. of the indicated index year.

registration [13]. For persons who are lost to follow-up, the vital status at certain index dates is unknown. The probability of each lost to follow-up patient still being alive at the index date, conditional on the length of observed survival, was estimated using cancer registry, sex and age at diagnosis as covariates [14]. We projected data observed until 2014 for six years to 2020 by estimating the future incidence and expected survival and combined both estimates to derive the expected prevalence as suggested in Pisani et al. [15]. Swiss population statistics for 1981-2015 as well as predictions for future population developments 2016-2020 («middle scenario»), stratified by canton, age and sex, were provided by the Federal Statistical Office (FSO) [16]. A detailed description of the methodological procedures involved is available at our institutional website [17].

Results

Prevalence trends for all cancer sites combined from 2005 to 2014, with projections to 2017 and 2020, are depicted in Fig. 1. The top part of Fig. 1 provides estimates of the number of cancer patients, partitioned into three groups by the time elapsed between diagnosis and 31.12. of the indicated index years. In the bottom part of Fig. 1, the numbers of prevalent patients are expressed as proportion in 100'000 of the general population at the indicated index dates. Numbers of prevalent subjects in the region where predominantly French or Italian is spoken (F/I) are smaller compared with the predominantly German speaking part (G) because it constitutes a smaller part of Switzerland. The fastest growing prevalence group between 2005 and 2014 were those with diagnoses 5 to 10 years before the index dates: 37'358 in 2005 versus 56'816 in 2014 signifies a 52% increase in region G, and 18'214 versus 23'482, or 29% increase in region F/I, respectively. According to our projections, the increasing trend is going to slow down, even increasing less than the population in general, as indicated by the slight reductions in prevalence proportions (Fig. 1, bottom panels).

In region G, the proportion of patients with a cancer diagnosis less than 10 years before 31.12.2014 amounted to 2'417 in 100'000 (i.e. 2.4%), and in the F/I region 2'456 in 100'000 (i.e. also 2.4%). There is thus no difference in crude prevalence proportions between language regions, but comparisons of prevalence proportions should only be made after adjusting for possible differences in age structure, because the risk of becoming a cancer patient is tightly connected to age. We have adjusted prevalence proportions for differences in age structure by the direct method based on the European reference population.

Table 1 provides observed prevalence estimates for 25 cancer groups in regions G and F/I for index date 31.12.2014 and projections for index date 31.12.2020. Estimates for the absolute number of prevalent cases, and the age-adjusted proportion of cases in 100'000 persons of the general population, are shown for different times between diagnosis and index dates. Ten year prevalence proportion estimates are depicted also in Fig. 2. It should be noted that we counted the first occurring cancer diagnosis per patient and cancer group as prevalent, thus a patient with multiple primary cancers from different groups contributed to several groups. For the total cancer group, only the first cancer in a patient is counted, thus the total cancer count is somewhat smaller than the summed cancer-specific counts.

In the G region, there were 139'268 patients alive in 31.12.2014 with a history of cancer going back for maximally 10 years, while there were 60'773 such cases in the F/I. This represents, after adjusting for differences in age structure, almost identical proportions of total cancer cases in the general population: 1'827.6 in 100'000 (95% confidence limits: 1'811.8, 1'843.5) in G, and 1'863.9 in 100'000 (95% confidence limits: 1'847.6, 1'880.3) in F/I, respectively. It should be noted that due to differences between the Swiss population structure and the European reference population, which is the standard for age-adjustment in Europe, the age-adjusted proportions are smaller than the crude Swiss proportions shown in Fig. 1. For index date 31.12.2020, the total number of cases is expected to increase slightly less than the projected population size, and the increase of about 5% in total cancer cases (144'765 in G, and 63'878 in F/I) translates to 6% lower age-adjusted proportions: 1'719.1 (1'440.5, 2'051.6) in 100'000 in G, and 1'741.5 (1'444.6, 2'099.5) in 100'000 in F/I, again without differences between language regions.

In both language regions, prostate and breast cancer were by far the most prevalent in 2014, followed by colorectal cancer, melanoma, cancer of the corpus uteri, and testis (Tab. 1 and Fig. 2). Similar conditions are forecasted for 2020, with a slight decrease of 5% (G) or 1% (F/I) prevalent cases of prostate cancer, and a 7% (G or F/I) increase in prevalent cases of breast cancer (Tab. 1). To identify the most conspicuous differences in prevalence proportions between language regions at index date 31.12.2014, we applied the z-Test and flagged only those cancer groups where the relative difference in proportions was greater than 10% and the P-value less than the significance level α of 0.01 after Bonferroni's correction for multiple testing (flagged cases are indicated in Tab. 1). The prevalence proportion of liver cancer was twice as high in F/I as compared with G at any diagnosis interval before the index date: e.g. 21.3

Prevalence at index date 31.12.2014										
Cancer	Ten year (0 <10)				0 < 2 year		2 < 5 year		5 < 10 year	
	Prop.*		N		Prop.*		Prop.*		Prop.*	
	G	F/I	G	F/I	G	F/I	G	F/I	G	F/I
Gallbladder	5.8	4.8	474	170	3.1	2.6	1.5	1.2	1.2	1.0
Liver	10.5	21.3	787	715	5.2	10.2	3.0	7.3	2.2	3.8
Anus	11.0	14.1	821	464	3.3	4.2	3.5	4.3	4.2	5.6
Oesophagus	13.0	13.9	1'018	455	5.7	6.8	4.2	4.2	3.1	2.8
Pancreas	14.6	14.8	1'123	496	9.4	10.0	3.4	3.3	1.8	1.5
Soft Tissue	15.9	13.1	1'108	399	4.1	4.4	5.8	4.1	6.0	4.6
Brain, CNS	20.0	15.9	1'238	417	8.5	6.8	5.4	4.1	6.1	4.9
Stomach	22.1	24.8	1'744	845	8.8	9.9	6.4	8.0	6.9	6.9
Multiple Myeloma	23.0	19.1	1'818	661	8.3	6.6	8.4	7.1	6.3	5.3
Cervix uteri	41.0	28.7	1'349	437	10.6	8.1	13.5	7.4	17.0	13.3
Bladder	41.3	48.4	3'556	1'814	13.6	16.7	14.3	14.9	13.4	16.8
Kidney	45.7	49.4	3'546	1'665	13.4	15.0	15.4	17.8	16.9	16.7
Ovary	47.9	48.5	1'794	791	15.7	16.6	16.3	15.6	15.9	16.3
Oral cavity	51.9	59.7	3'854	1'884	16.1	19.1	16.8	19.9	19.0	20.7
Leukaemia	53.0	50.7	3'767	1'557	14.4	14.6	16.0	17.6	22.6	18.5
Thyroid	55.4	71.7	3'672	2'011	14.1	20.5	18.5	24.6	22.8	26.6
Non-Hodgkin lymph.	79.0	84.9	6'003	2'786	22.9	25.9	22.7	27.5	33.3	31.5
Lung	79.1	88.3	6'046	2'937	37.2	45.1	23.6	26.1	18.3	17.1
Testis	100.0	79.7	3'116	1'018	24.5	15.4	28.5	27.2	47.0	37.1
Corpus uteri	108.1	102.6	4'446	1'876	27.2	29.2	34.8	31.8	46.1	41.5
Melanoma	189.0	180.9	14'357	5'671	51.8	44.5	64.8	59.1	72.4	77.3
Colon, Rectum	190.3	201.0	15'718	7'235	57.6	65.1	59.8	65.3	72.9	70.7
Breast#	774.2	888.0	29'982	14'881	193.7	226.8	264.4	295.2	316.1	366.1
Prostate	848.8	775.4	32'279	12'489	194.3	186.0	291.4	273.0	363.1	316.4
Total cancer***	1'827.6	1'863.9	139'268	60'773	506.4	545.2	595.4	613.6	725.8	705.0
Prevalence at index date 31.12.2020**										
Gallbladder	5.0	4.3	456	175	2.6	2.3	1.4	1.1	1.0	0.9
Anus	11.3	12.2	939	455	3.5	3.7	3.5	3.9	4.3	4.6
Liver	11.6	20.8	944	799	6.0	10.8	3.3	6.6	2.3	3.5
Oesophagus	13.8	12.5	1'208	466	6.3	6.1	4.7	3.9	2.9	2.5
Pancreas	15.7	15.0	1'344	572	10.4	10.1	3.2	3.2	2.1	1.6
Soft Tissues	16.8	13.7	1'272	459	5.2	4.6	5.8	4.2	5.8	4.8
Brain, CNS	19.3	16.1	1'277	455	8.2	7.5	6.0	3.9	5.1	4.7
Stomach	21.1	23.1	1'846	888	9.2	9.5	5.5	7.2	6.4	6.4
Multiple Myeloma	22.5	17.4	1'990	692	8.4	6.7	8.6	6.6	5.5	4.0
Bladder	38.5	44.1	3'740	1'911	13.3	14.8	12.8	15.6	12.4	13.7
Cervix uteri	42.4	26.0	1'460	424	11.1	7.4	14.0	7.0	17.4	11.6
Ovary	43.2	43.7	1'750	787	14.4	15.4	13.3	14.4	15.5	14.0
Kidney	44.3	48.6	3'818	1'853	13.5	15.7	14.9	16.5	16.0	16.4
Leukaemia	47.0	49.9	3'675	1'713	12.4	14.9	13.7	15.1	20.9	19.9
Oral cavity	50.0	53.7	4'116	1'910	15.5	17.9	16.2	18.8	18.2	17.0
Thyroid	61.6	96.8	4'342	2'946	16.0	28.6	19.0	32.1	26.6	36.1
Non-Hodgkin lymph.	74.8	87.5	6'277	3'239	21.0	25.8	22.1	29.1	31.7	32.6
Lung	78.3	84.7	6'646	3'195	38.3	43.7	23.0	25.3	17.0	15.6
Corpus uteri	98.1	95.8	4'429	1'953	24.4	28.3	30.6	29.6	43.1	37.9
Testis	103.5	75.9	3'342	1'031	24.3	16.6	30.1	25.1	49.1	34.1
Colon, Rectum	174.3	186.1	16'129	7'663	53.2	59.5	55.2	60.3	65.9	66.3
Melanoma	218.0	175.4	18'186	6'109	62.3	44.6	76.7	58.7	79.0	72.2
Prostate	698.2	648.7	30'817	12'406	177.8	173.6	240.2	218.1	280.2	257.0
Breast#	763.2	863.2	32'075	15'947	201.1	228.1	256.1	286.5	306.0	348.6
Total cancer***	1'719.1	1'741.5	144'765	63'878	491.2	522.0	556.2	566.1	671.7	653.4

*: Age-adjusted proportion per 100'000 persons

**: Projected data based on 2005-2014

***: Excluding non-melanotic skin cancer

#: Women

Tab. 1. Age-adjusted prevalence proportions (Prop.) in N per 100'000 and total age prevalence counts (N) by language region at index date 31.12.2014 and projected to index date 31.12.2020. Cancer groups are sorted ascending for 10-year prevalence in the German language region (G). Significant differences in prevalence proportion estimates for index year 2014, and larger than 10%, are depicted in bold, those larger than 20% are depicted in red.

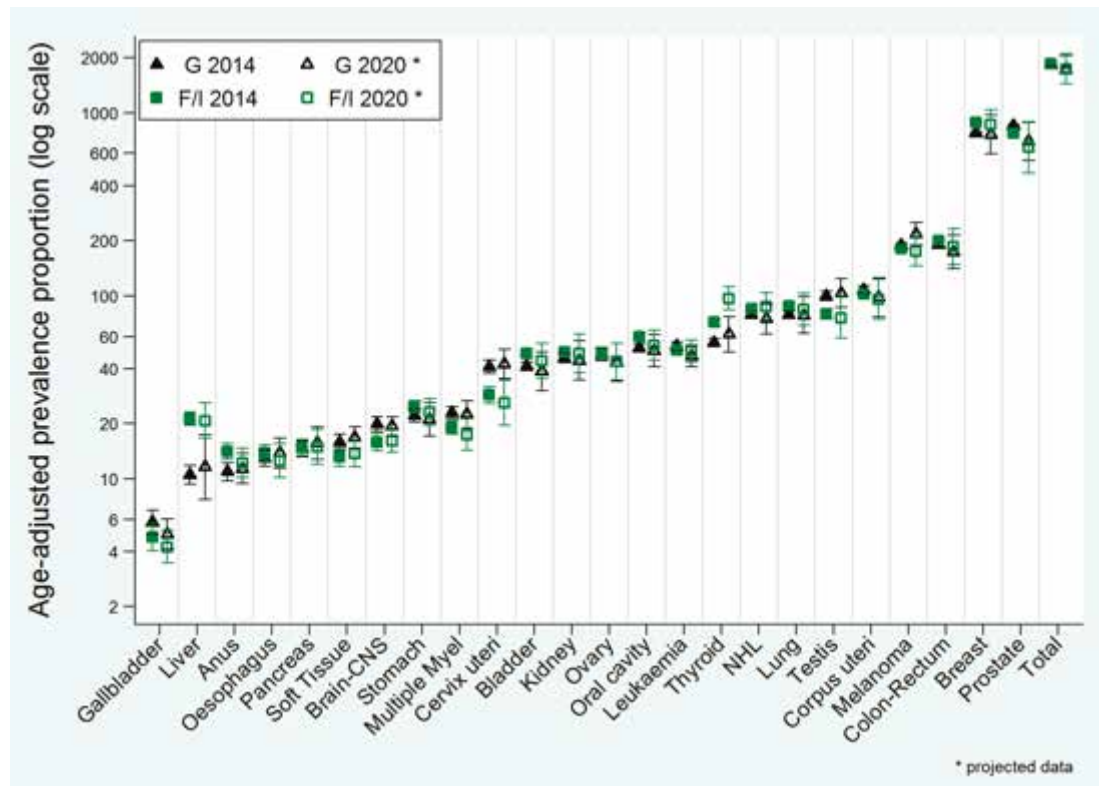


Fig. 2. Ten year age-adjusted prevalence proportions (N per 100'000) for index dates 31.12.2014 and 31.12.2020, by Swiss language region.

(19.6, 23.1) in 100'000 versus 10.5 (9.3, 11.8) in 100'000 for ten year prevalence, respectively (Tab. 1 and Fig. 2). The next largest relative difference in ten year prevalence proportions were found for cervical, thyroid and testis cancer: about 28% higher proportion in F/I for thyroid cancer, about 25% lower proportion in F/I for cervix uteri, and about 21% lower proportion in F/I for testis, as compared with region G (Tab. 1 and Fig. 2). In addition, thyroid cancer expressed a prominent increasing time trend, especially in F/I (Fig. 2). The bladder cancer prevalence proportion was about 19% higher in F/I as compared with G, breast cancer prevalence 15% higher, and lung cancer prevalence 13% higher in F/I versus G. Prostate cancer prevalence proportion were flagged only in patients where the diagnosis has occurred 5 to 10 years before 31.12.2014.

In Fig. 3, prevalence estimates, partitioned according to time since diagnosis (top to bottom panels), are plotted for different attained ages at index date, because age-adjusted figures potentially hide relevant differences at certain age groups. We restricted the presentation in this report to two medium/high incidence cancers with either poor or favorable prognosis: hepatic and lung cancer, on the one hand, breast and prostate cancer on the other hand. Readers interested in other cancer groups are encouraged to contact us for more information and the possibility to gain access to the national cancer dataset.

Proportions rise dramatically with attained age at index date, which mainly reflects the age-dependency of cancer incidence. As expected, age-specific prevalence proportions of poor prognosis cancers decrease with temporal distance between diagnosis and index date, due to short survival times (left sided panels in Fig. 3). The relative difference between language regions in age-specific liver cancer prevalence proportions seemed to remain stable in every patient group along the clinical pathway between diagnosis and index date, whereas for lung cancer survivors, the relative difference in prevalence proportions seemed to disappear with time after diagnosis. In contrast, cancers with good prognosis show an accumulation effect with larger proportions of patients having been diagnosed in the distant past as compared with the recent past (right sided panels in Fig. 3). Differences in breast cancer age-specific prevalence proportions between language regions were quite stable, whereas prostate cancer proportions diverged more with time along the patient clinical pathway, reaching about 3'500 long-term survivors per 100'000 men over 70 years of age in the general population (i.e. 3.5%) in region G. Prevalence proportions for all types of cancer combined (excluding non-melanotic skin cancer) reach very high values in the Swiss population over 70 year of age: 24.8% in region G, and 23.1% in region F/I, for ten year prevalence and index date 31.12.2014 (data not shown).

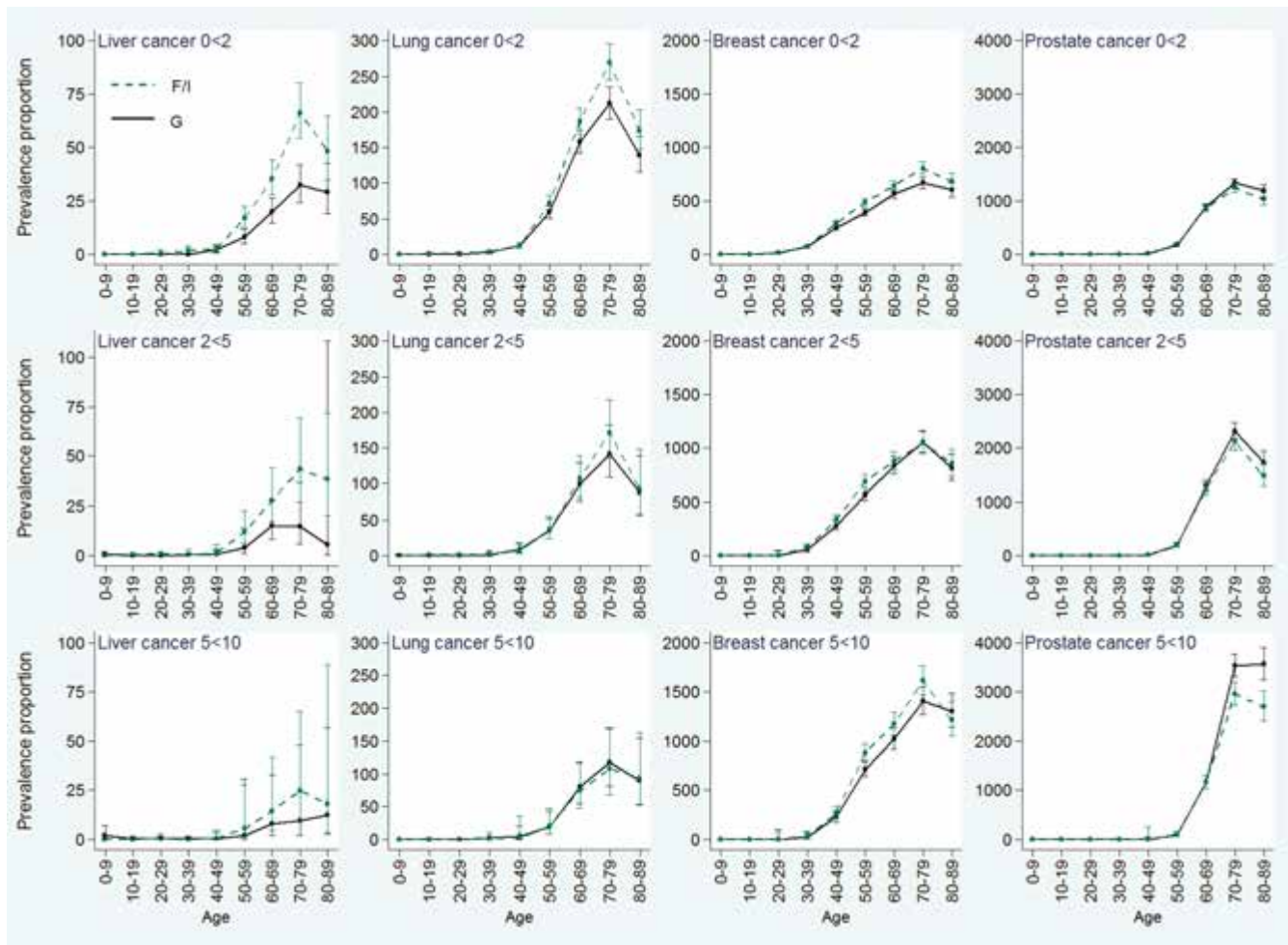


Fig. 3. Age-specific prevalence proportion estimates (N per 100'000) by Swiss language region, partitioned into 0 to < 2 years, 2 to < 5 years, and 5 to < 10 years since diagnosis. Index date 31.12.2014.

Discussion

We provided the most recent time trends and projections for the number and proportion of cancer survivors in two main language regions in Switzerland, using the time lag between diagnosis and index date as proxy for patient groups with different health care needs. The obvious value is to encourage the appropriate allocation of resources to cancer control within cantonal health systems. We expect that the consideration of sub-fractions of prevalence is helpful for this purpose, as the cancer survivors prevalent within a short time interval between diagnosis and index date may need primary treatments and active follow-up, whereas long-term survivors may require medical care regarding treatment-related late effects and second cancers.

The work updates our prevalence estimates published in 2014 and a comparison with the recent estimates can provide useful insights into the adequacy of our statistical

projection procedures [5]. We found that the most recent 10 year prevalence count of 200'041 for all cancer sites combined at index date 31.12.2014 (Fig. 1 and Tab. 1) was 6% larger as compared with the 4 year projected value for 2014 of 188'443 in the work of 2014, which is a satisfying correspondence.

The largest difference between language regions which we have found was regarding liver cancer prevalence proportions in every patient group investigated. The age-adjusted ten year prevalence proportions in the F/I region and the G region were 21.3 and 10.5 in 100'000, respectively, at index date 31.12.2014 (Tab. 1 and Fig. 2). Since prevalence is theoretically a function of incidence and survival it may be explained proximally in these terms. Based on the national cancer dataset, we calculated that liver cancer age-adjusted incidence rates during 2010-2014 for both sexes combined were almost double in the F/I region as compared with G: 10.2 (9.7, 10.7) in 100'000 versus 6.1 (5.7, 6.4)

in 100'000, respectively. Survival estimates for the corresponding diagnosis period are not yet available by language region, but only for Switzerland as a whole. The observed survival of liver cancer patients (both sexes combined) was estimated as 13.9% with respect to 5 years after diagnosis and 7.4% for 10 years [18]. Age-adjusted mortality rates for liver cancer in both sexes combined during 2010-2014 in the F/I region were 7.6 (7.2, 8.0) in 100'000, and somewhat lower in the G region: 4.9 (4.7, 5.2) in 100'000, respectively. The expression $(1 - \text{mortality/incidence ratio})$ is sometimes used as a proxy for 5 year relative survival [19], which is always somewhat larger than observed survival. The expression $(1 - \text{mortality/incidence ratio})$ amounts to 25% in F/I and 20% in G, respectively. A slightly lower relative survival in region G might indicate less favorable stage mix in the liver cancer group, which would contribute to lower prevalence in the G region. These data suggest, that higher incidence rates are the main cause for higher prevalence proportions in region F/I as compared with region G. On the ultimate level of causation, only accessible through careful epidemiological research on the patient level, the differential involvement of important risk factors for liver cancer like chronic hepatitis B or C infection, excessive alcohol consumption, and smoking may be investigated [20, 21]. Both, excessive alcohol consumption and smoking was in general more frequently reported in the F/I as compared with the G region in the public health survey in Switzerland of 2012 (SGB12) [22]. On the other hand, analysis of Swiss health insurance data in a report issued by the Federal Office of Public Health (FOPH) revealed that imaging tests such as ultrasound, computerized tomography scans and magnetic resonance imaging, which are important for liver cancer diagnosis and staging, are applied more frequently in general in the F/I region as compared with the G region [12]. It is unknown whether this remains to be the case on the level of individual liver cancer patients. If it does, it may contribute to better survival due to earlier diagnosis or improved stage determination [23]. The assessment of such factors goes beyond the goal of the present work.

Prostate cancer may serve as an example of a major prevalence cancer where age-adjusted prevalence proportions were not much different between language regions (Tab. 1 and Fig. 2). Age-adjusted incidence rates during 2010-2014 were 118.1 (115.6, 120.7) in the F/I region, not different from 119.1 (117.1, 121.2) in the G region. The observed survival of prostate cancer patients was estimated as 74.7% with respect to 5 years after diagnosis and 54.0% for 10 years [18]. Mortality rates for prostate cancer during 2010-2014 in the F/I region were 21.0 (20.0, 22.0) in 100'000, and only slightly higher in the G region 23.7 (23.1, 24.4) in 100'000, respectively. The expression $(1 - \text{mortality/incidence ratio})$ estimates the 5 year relative survival as 82% in F/I and 80% in G, respec-

tively. These data suggest, that because incidence as well as survival rates were rather similar, also the prevalence proportions in F/I and G were similar.

Limitations of the present work: regular, accurate and complete assessment of the vital status of each registered person is a prerequisite for valid prevalence statistics. Completeness of vital status follow-up as of 31.12.2014 was different between registries. Active follow-up for all cases was provided by cantons AI, AR, GE, SG, and TI. In contrast, the most recent available follow-up date was sometime before 31.6.2014 in GL and GR (17% of cases), JU and NE (6%), VD (32%), VS (35%), and ZH (20%). In these cases, the vital status at certain index dates was imputed based on assumptions that might only partially hold (see Methods). Furthermore, there was a difference in cancer registration coverage, and thus representativeness of the estimates, between language regions: coverage amounted to only 40% in the G region, as compared with 90% in the F/I region, because a large number of German speaking cantons started cancer registration after 1996. In addition, information on the disease severity, i.e. whether the cancer has spread to near or distant organs at the time of diagnosis, was not considered in the present report. This factor affects survival [24, 25] and may have contributed to prevalence differences between language regions. It is also relevant for public health policy because treatment needs are different and costs higher for patients whose cancer is more advanced at diagnosis [26]. Finally, when calculating prevalence projections for 2017 and 2020, we used the assumption that survival rates are the same as the last observed ones, i.e. that survival will not improve. Therefore, the number of projected survivors until 2020 is potentially underestimated.

Conclusions

The overall cancer prevalence was very similar in the French/Italian and German language regions for every patient group investigated. There are, however, conspicuous differences in prevalence for a few specific cancer types and patient groups, e.g. for hepatic, cervical, testicular, and thyroid cancer. While survivors up to 10 years after diagnosis represent overall 2.4% of the population, the proportion among individuals aged 70 or more is an impressive 23% - 25%, depending on language region. The elderly and long-term cancer survivors are a steadily growing population in most developed countries [27]. Thus, it becomes increasingly relevant to account for the specific health care needs of both vulnerable groups, especially when it comes to monitoring and managing persistent and late physical and psychological effects, prevention and health promotion, surveillance targeting co-morbid illnesses, and health care coordination to ensure that all long-term and wellness needs are met [28].

References

1. Heusser R, Lorez M, Bosshard D, Noseda G. Aufbau eines wirklichen nationalen Krebsmonitorings in der Schweiz: eine Aufgabe von NICER und den kantonalen Krebsregistern. *Swiss Cancer Bulletin* 31: 237-241, 2011.
2. Mullan F. Seasons of survival: reflections of a physician with cancer. *N Engl J Med* 313: 270-273, 1985.
3. Tai P, Yu E, Cserni G, et al. Minimum follow-up time required for the estimation of statistical cure of cancer patients: verification using data from 42 cancer sites in the SEER database. *BMC Cancer* 5: 48, 2005.
4. Arndt V, Koch-Gallenkamp L, Jansen L, et al. Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany. *Acta Oncol* 56: 190-197, 2017.
5. Lorez M, Heusser R, Arndt V. Prevalence of Cancer Survivors in Switzerland. *Swiss Cancer Bulletin* 34: 285-289, 2014.
6. Herrmann C, Cerny T, Savidan A, et al. Cancer survivors in Switzerland: a rapidly growing population to care for. *BMC Cancer* 13: 287, 2013.
7. Roy E, Arndt V, Feller A, Hauri D, Heusser R, Kuehni C, Lorez M, Pfeiffer V, Schindler M, and Junker C (2016). *Swiss Cancer Report 2015*. Federal Statistical Office (FSO), Neuchâtel.
8. Zwahlen M (2011). Früherkennung. In: Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2011-2015. Herausgeber: Oncosuisse. www.oncosuisse.ch.
9. Ess S, Savidan A, Frick H, et al. Geographic variation in breast cancer care in Switzerland. *Cancer Epidemiol* 34: 116-121, 2010.
10. Volken T, Bopp M, Rüesch P (2014). Intensität der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen in der Schweizer Bevölkerung. Bezug: Fachstelle Evaluation und Forschung (E+F), Bundesamt für Gesundheit, 3003 Bern forschung@bag.admin.ch.
11. Boes S, Kaufmann C & Marti J (2016). Sozioökonomische und kulturelle Ungleichheiten im Gesundheitsverhalten der Schweizer Bevölkerung (Obsan Dossier 51). Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium.
12. Koordinationsbedarf leistungsintensiver Patienten. Schlussbericht. Studie im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit. 2014. Bezug: Fachstelle Evaluation und Forschung (E+F). Bundesamt für Gesundheit, 3003 Bern. forschung@bag.admin.ch, www.bag.admin.ch/forschung.
13. Lorez M, Bordoni A, Bouchardy C, et al. Evaluation of completeness of case ascertainment in Swiss cancer registration. *Eur J Cancer Prev* 26: 139-146, 2017.
14. Clegg L, Gail M and Feuer E. Estimating the Variance of Disease-Prevalence Estimates from Population-Based Registries. *Biometrics* 58, 684-688, 2002.
15. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 97: 72-81, 2002.
16. STAT-TAB: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/onlinedb/stattab.html> [accessed: 28.8.2017].
17. http://www.nicer.org/assets/files/statistics/prevalence/prevalence_estimation_methods_update2017.pdf
18. <http://www.nicer.org/en/statistics-atlas/cancer-survival/> [accessed: 3.1.2018].
19. Asadzadeh Vostakolaei F, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, et al. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. *Eur J Public Health* 21: 573-577, 2011.
20. Bruix J, and Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53: 1020-1022, 2011.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
22. Schweizerische Gesundheitsbefragung 2012. Bundesamt für Statistik. <http://www.portal-stat.admin.ch/sgb2012/files/de/00.xml> [accessed: 3.1.2018].
23. Oliva MR, Saini S. Liver cancer imaging: role of CT, MRI, US and PET. *Cancer Imaging* 4 Spec No A: S42-46, 2004.
24. Bouchardy C, Lorez M, Arndt V, Group NW. Effects of age and stage on breast cancer survival in Switzerland. *Swiss Cancer Bulletin* 35: 152-157, 2015.
25. Rohrmann S, Bouchardy C, Mousavi M, Lorez M, Arndt V, Group NW. Effects of age and stage on prostate cancer survival in Switzerland. *Swiss Cancer Bulletin* 36: 351-359, 2016.
26. Blumen H, Fitch K, Polkus V. Comparison of treatment costs for breast cancer, by tumor stage and type of service. *Am Health Drug Benefits* 9: 23-32, 2016.
27. Cohen, H.J. Keynote comment: cancer survivorship and ageing—a double whammy. *Lancet Oncol* 7: 882-883, 2006.
28. Jones JM, Knaul F, Giuliani M, Rodin D, Catton P. Survivorship, 184-193 In: *UICC Manual of Clinical Oncology* (9th ed), Brierley J et al. Wiley Blackwell, 2015.

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

§ Members of the NICER Working Group: Adam M, Curjoric I (CR-AG); Bordoni A (CR-TI); Bochud M (CRNE/JU, CR-VD); Bouchardy C (CR-GE); Camey B (CR-FR); Diebold J (CR-LU/UR/OW/NW); Mousavi M (CR-SG/AR/AI, CR-GR/GL); Konzelmann I (CR-VS); Rohrmann S (CR-ZH/ZG); Staehelin K (CR-BS/BL); Perren A (CR-BE); Schmidt A (CR-TG).

Correspondence:

Matthias Lorez, PhD MAS
Foundation National Institute for Cancer
Epidemiology and Registration (NICER)
c/o University of Zürich
Hirschengraben 82, CH-8001 Zürich
matthias.lorenz@nicer.org

SWISS SUMMIT ON HEMATO-ONCOLOGY

9th SSHO[®] 2018

INVITATION

Thursday, 19th April 2018, 14:15–18:35
Geneva, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)

HOST CENTER

HUG Geneva
Salle BDL2,
Bâtiment Julliard, Niveau 0,
Rue Alcide-Jentzer 17,
1205 Genève

SCIENTIFIC PROGRAM

Main Session 1 – MCL

Keynote: Prof. Dr S. Le Gouill, Nantes, France
Cases: Dr O. Tsopra, Geneva

Short sessions

MM: Prof. Dr C. Renner, Zurich
CLL: PD Dr D. Heim, Basel

Main session 2 – Rare Indolent Lymphoma

Keynote: Prof. Dr E. Zucca, Bellinzona
Cases: Dr E. Chigrinova, Bern, Dr A. Erdmann, Baden

Main session 3 – CML

Keynote: Dr F. Nicolini, Lyon, France
Cases: Dr E. Levrat, Fribourg

Satellite centers (videoconference)

KSB (Baden), **USB** (Basel), **EOC** (Bellinzona), **Inselspital** (Bern), **HFR** (Fribourg), **LUKS** (Lucerne), **KSSG** (St. Gallen), **Triemli + USZ** (Zurich)

Registration

Online at www.ssho.ch (via healthbook) or by emailing ellen.heitlinger@healthbook.ch.

Registration fee: FREE to practising physicians, students, nurses and official sponsors

Organization

Mediscience GmbH and H+O communications Ltd.,
6403 Küssnacht am Rigi, Switzerland, Tel. +41 41 768 53 53

Further information on the 9th SSHO[®] 2018 will follow soon:
www.ssho.ch and www.healthbook.ch

Sponsors:



European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Heidi Roschitzki, ETOP Coordinating Office, Bern

Accrual Overview Ongoing ETOP Trials (07 February 2018)

	STIMULI		SPLENDOUR	NICOLAS			PEARLS	PROMISE-meso	BOOSTER
	Enroled	Randomised	Randomised	Enroled under protocol version			Randomised	Randomised	Randomised
				1.0	2.0	3.0			
Total accrual	153	87	514	12	46	14	317	84	68
Swiss sites	10	7	98	4	5	2	31	18	1

SPLENDOUR is a randomised, open-label, phase III trial evaluating the addition of denosumab, a monoclonal antibody targeting and inhibiting RANKL, to standard first-line anticancer treatment in advanced NSCLC.

The trial has started enrolling patients in January 2015. After the excellent initial recruitment, the accrual rate has dramatically slowed down, potentially due to more attractive treatment alternatives for this patient population, in the context of a competitive landscape of ongoing immune-oncology clinical trials. Under the current accrual rate, the trial would complete only in 2024 and it is very improbable that the recruitment would speed up again in the near future. The trial Steering Committee has therefore decided to terminate the recruitment prematurely as per end of January 2018. No safety concerns led to this decision. Treatment and follow-up of all included patients continue as specified in the protocol. The trial results will be evaluated and published.

ETOP 9-15 PROMISE-meso is a randomised, open-label, phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. Switzerland, Spain and the United Kingdom are participating countries in this trial. The trial protocol was released in November 2016 and the first site activated in September 2017. The current accrual into the PROMISE-meso trial is much higher than anticipated and we expect recruitment of the targeted 142 randomized patients to be completed by the mid of this year.

ETOP 10-16 BOOSTER is a randomised, open-label, phase II trial comparing the third generation EGFR TKI osimertinib in combination with the angiogenesis inhibitor bevacizumab versus osimertinib alone as second-line treatment in advanced NSCLC with activating EGFR and T790M resistance mutation. The trial is activated in Switzerland, Ireland, the Netherlands, Spain, South Korea, and Singapore. After an excellent start, the BOOSTER trial continues to recruit very well. As of 07 February 2018, 58 of the targeted 153 randomized patients have been recruited.

ETOP 12-17 ALERT-lung is a single arm phase II trial, evaluating the activity of alectinib in pre-treated patients with RET-rearranged advanced NSCLC with the primary objective to assess the efficacy of alectinib in terms of overall response. The trial protocol was released in September 2017. The trial will be conducted in Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, the Netherlands, Portugal, Slovenia, Spain and Switzerland and site activation is currently ongoing.

Correspondence:

Solange Peters, MD PhD
ETOP Scientific Coordinator
solange.peters@chuv.ch, www.etop-eu.org

IBCSG Clinical Trials

Rudolf Maibach, IBCSG Coordinating Center, Bern

Final results of PANACEA trial presented in San Antonio

The IBCSG 45-13/BIG 4-13 PANACEA trial evaluated the combination of trastuzumab with pembrolizumab for the treatment of trastuzumab-resistant breast cancer. The trial was developed in 2013 by IBCSG under the leadership of Sherene Loi (Peter McCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia) and Fabrice André (Institut Gustave Roussy, Paris, France) and was conducted by the institutions then forming BIG's Immunotherapy Task Force.

In this phase Ib/II clinical trial, 58 patients with advanced breast cancer that had progressed on prior trastuzumab-based therapies were enrolled. Tumors were assessed centrally for HER2 positivity and PD-L1 status as well as for proportion of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs).

The phase Ib portion of the trial was a dose-escalation study of pembrolizumab in conjunction with the standard dose of trastuzumab (6 mg/kg i.v. Q3W). No dose-limiting toxicities were observed. In phase II, patients received 200 mg of pembrolizumab every three weeks in combination with the standard dose of trastuzumab for 24 months or until disease progression. The phase II part had two cohorts, a PD-L1 positive and a PD-L1 negative cohort.

In the PD-L1 positive population, the treatment yielded an objective response rate (ORR) of 15% and a disease control rate (DCR) of 25%. In the subgroup of PD-L1 positive patients with at least 5% or more TILs present in the metastatic lesion, the ORR was 39% and DCR was 47%, suggesting that quantification of TILs can contribute to identify patients who will benefit from this treatment. No responses were observed in the PD-L1 negative cohort. Three patients continued treatment beyond one year without disease progression. Pembrolizumab in combination with trastuzumab was very well tolerated, with mild or moderate fatigue being the most commonly reported adverse event (21%). Four immune-adverse events were reported, two of them in the one patient (all resolved) who continued in complete remission after 2 years.

These results were presented by Sherene Loi at the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. Loi concluded that immune evasion is a likely mechanism of resistance to trastuzumab since the majority of patients had low TILs in their metastatic lesion. She encouraged attendees to focus further research in immune-oncology for metastatic HER+ patients on combinations with effective anti-HER2 therapy, especially in low TILs patients.

IBCSG 55-17 TOUCH

This is a phase II randomized trial for elderly patients with hormone receptor positive and HER2 positive early breast cancer scheduled for neo-adjuvant treatment. All such patients receive anti HER2 therapy. The main goal of this trial is to evaluate if an alternative to the conventional chemotherapy, administered in addition to anti HER2 therapy, can be offered to elderly patients.

Elderly patients are generally underrepresented in clinical trials. Subgroup analyses have shown that they benefit from anti-HER2 agents as much as the younger population. However, a higher overall incidence of adverse events has been observed in the elderly, mainly related to the chemotherapy backbone of the treatment. De-escalation of chemotherapy is of particular appeal in the older population. In this trial, the anti-HER2 backbone will consist of the combination of trastuzumab and pertuzumab. This combination was tested in the APHINITY trial, which compared adjuvant pertuzumab plus trastuzumab plus chemotherapy to trastuzumab plus placebo plus chemotherapy. The addition of pertuzumab to trastuzumab was shown to lower the chance of developing invasive breast cancer by 19% compared to trastuzumab alone.

Among patients with overexpressing HER2 tumors, TOUCH limits the eligibility to ER positive patients and will offer the combination of the endocrine agent letrozole and the CDK4/6 inhibitor palbociclib as alternative to paclitaxel chemotherapy. CDK4/6 are therapeutic targets that function downstream of both ER and HER2 path-

ways. ER and HER2 co-expressing tumors might therefore be the most sensitive to CDK4/6 inhibition.

Genetic loss of RB1 is a marker of primary resistance to CDK4/6 inhibitors but it is uncommon in HR+ or HER2+ subtypes. Researchers at the Hospital of Prato, Italy, have recently developed a gene-signature of functional loss of Rb (RBSig) that is prognostic in luminal breast cancer subtypes and can predict response to the CDK4/6 inhibitor palbociclib in cell line models of breast cancer. In particular, cell lines with increased levels of RBSig (RBSig HIGH) are among the most resistant to palbociclib treatment. In addition, a retrospective in-silico study suggests that RBSig identifies a subset of HR+/HER2+ patients (RBSigLOW) who derive little benefit from chemotherapy. Taken together, these results suggest that, among patients with ER+/HER2+ breast cancer, those with RBSig HIGH derive benefit from chemotherapy and might be resistant to CDK4/6 inhibitors. On the other end, patients with RBSig LOW breast cancer who derive little benefit from chemotherapy may benefit from CDK4/6 inhibitors.

Based on this rationale, we hypothesize that the CDK4/6 inhibitor palbociclib in combination with the anti-HER2 trastuzumab + pertuzumab and the endocrine therapy letrozole may be active as neoadjuvant therapy in patients with ER+/HER2+ breast cancer, especially in the subset of RBSig LOW patients. Efficacy will be measured by the primary endpoint pathologically complete response (PCR) determined at surgery.

The schema of the trial is the following:

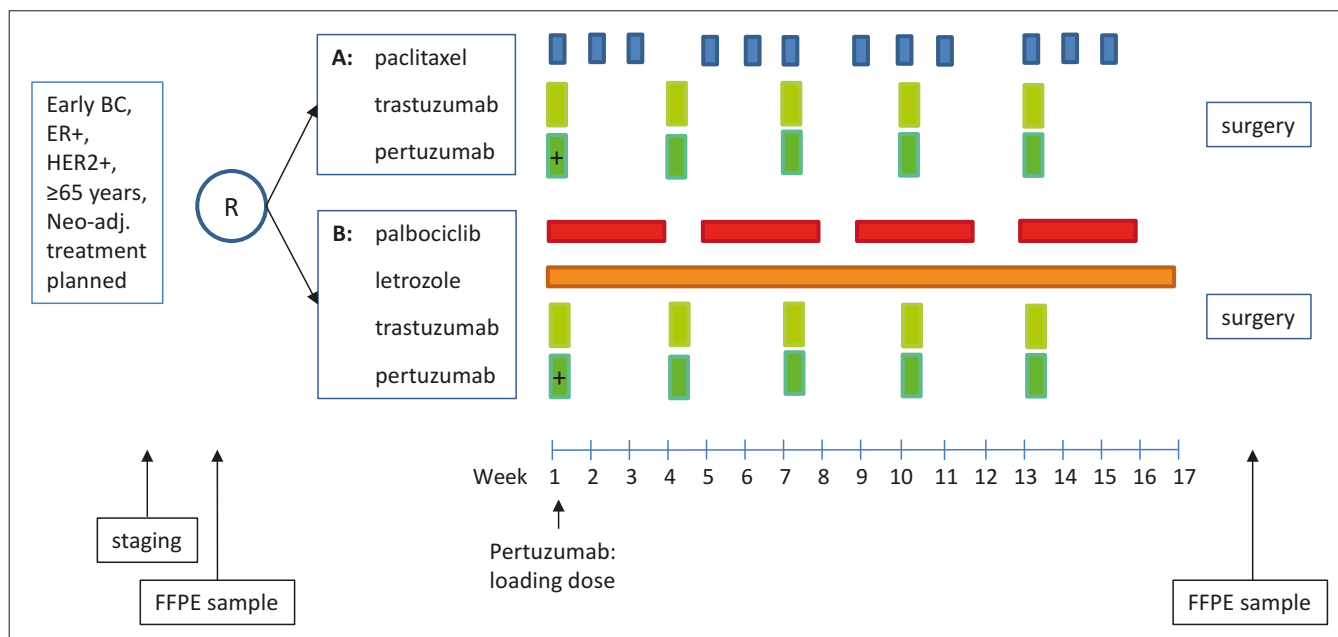
The trial will randomize 144 patients during approximately two years, and will be conducted in Switzerland, Italy, Belgium and France. Trastuzumab, pertuzumab and palbociclib will be available for free through the trial; letrozole and paclitaxel will have to be sourced locally.

Since the trial will focus on elderly patients alone, a minimal geriatric assessment at baseline is indicated. We have chosen three short instruments: the G8 geriatric screening tool (8 items), the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (8 items) and the Charlson Comorbidity Index, a checklist of 19 comorbidities plus age. Randomization will be stratified according to nodal status and score of the G8 geriatric assessment.

The trial will be activated in spring 2018, and we are looking forward to an activate participation from all involved countries.

Correspondence:

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



European Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (EPCG) 10th Meeting November 30th, 2017, Milano

Benjamin Kasenda¹, Christopher Fox² and Kate Cwynarski³

¹ Medical Oncology, University Hospital Basel, Basel

² Department of Clinical Haematology, Nottingham University Hospitals, Nottingham (UK)

³ Department of Haematology, University College London Hospitals, London (UK)

Established in 2013 with the support of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), the EPCG meets twice a year for exchange, discussion, and set-up of collaborative studies. In November 2017, the group has held its 10th meeting with 20 participants from 8 different countries.

Updates on the IELSG32 trial and effectiveness of the MATRix regimen in routine practise

The yet largest collaborative randomized trial for newly diagnosed PCNSL is the IELSG32 trial. Results from the first randomization (testing the best induction treatment) and the second randomization (comparing whole brain radiotherapy to high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation) have both been published in the *Lancet Haematology*. Andrés Ferreri gave an update on the progression free and overall survival including some key subgroup analysis, all confirming the superiority of the MATRix regimen (high-dose methotrexate, high-dose cytarabine, and thiotepea) as previously shown.

Within a collaborative project, the EPCG has collected and analysed routinely collected data of patients (n=102) being treated according to the MATRix regimen. This project was coordinated by Elisabeth Schorb (Freiburg, Germany). The results showed similar response and survival outcomes as observed within the randomized trial, although older (up to 76 years) and more frail patients were treated in the off trial population. However, doses of cytotoxics were often reduced, especially in the first two cycles, to balance efficacy and safety, predominantly in elderly and frail patients. Based on these analyses, the group concludes that MATRix is feasible and shows similar efficacy and safety profiles in routine practice if conducted at experienced centres and appropriate dose reductions are applied.

Updates on ongoing trials

Gerald Illerhaus (Stuttgart, Germany) gave an update on the current status of the randomized phase III MATRix trial conducted in conjunction with the German Cooperative PCNSL study group and the IELSG (IELSG43 trial) – 35 German centres recruiting since July 2014 and Au-

gust 2016 and additional 48 IELSG centres are expected. This trial investigates whether HCT-ASCT after successful induction with MATRix is superior to conventionally dosed chemotherapy (R-DEVIC regimen) for consolidation. To date, 193 patients were registered and 123 have been randomized. Overall the recruitment is behind the projected timeline, but with the initiation of additional international centres, recruitment is expected to finish in Q1 2019. In addition, because of a lower number of patients randomized after induction treatment, the protocol will soon be amended to increase the sample size of patients to be registered from 250 to 330.

Andrés Ferreri gave an update on the ongoing MARIETTA trial (IELSG42 trial). This is a single arm phase II study enrolling patients with synchronous or metachronous CNS lymphoma involvement with systemic DLBCL. The treatment includes sequential high-dose methotrexate/cytarabine based combinations and R-ICE combinations, followed by HCT-ASCT. Patients are currently enrolled from 35 centres all over Europe; target sample size is 76 patients. Thus far, 57 patients have been enrolled and 3 conducted safety interim analyses have not revealed any unexpected safety signals; recruitment is expected to be finished soon.

Elisabeth Schorb gave an update on MARTA, a single arm prospective study for elderly patients (>=70 years) with newly diagnosed PCNSL fit enough for high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. This study is currently running in Germany aiming to recruit 51 patients. The trial investigates a short induction with rituximab/high-dose methotrexate/high-dose cytarabine (2 cycles) followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Recruitment is planned being completed by Q4 2020. Results from this trial could serve as a benchmark for future de-escalation trials in PCNSL.

Christopher Fox gave an update on the TIER trial, a single arm phase I/II trial investigating the combination of thiotepea, ifosfamide, etoposide and rituximab in re-

lapsed primary CNS lymphoma. The study is currently recruiting patients from UK and Italian centres, target sample size 40 patients (phase I and II together). A dose of 50 mg/m² thiotepa was established during the 3+3 phase I period and recruitment is expected to be completed in December 2018.

Trials in set-up

Based on the recently published PRIMAIN trial for elderly patients (> 65 years) with newly diagnosed PCNSL, the FIORELLA trial aims to investigate the benefit of lenalidomide versus procarbazine for maintenance treatment after induction with high-dose methotrexate, rituximab, and procarbazine. Patients in remission will be randomized if a remission was achieved after 6 induction cycles. Besides this randomized comparison for elderly patients (>70 years) who are eligible for high-dose methotrexate treatment, FIORELLA will also include a non-comparative arm (for those patients not eligible for high-dose methotrexate) where patients are treated with WBRT (23.5 Gy) in combination with temozolomide and rituximab. The FIORELLA trial will also collect data of patients who are only considered for best supportive care. By this open design, the FIORELLA study provides a unique platform to include all elderly patients in one study.

MRI brain imaging as an early stratification marker

The potential to use MRI brain imaging as a prognostic marker for possible treatment stratification strategies has yet not been systematically investigated in PCNSL. Based on the IELSG32 trial data set, Christopher Fox, Benjamin Kasenda and Letterio Politi will set-up a project to investigate the prognostic impact of MRI brain interim imaging. The hypothesis is that early remission depth is associated with favourable outcome and might serve as

a reliable marker for future studies testing risk adapted treatment approaches.

New ideas

Other salvage trials in set-up were presented by different participants. Elisa Pulczynski (Copenhagen, Denmark) presented the synopsis on a study investigating the combination of lenalidomide, rituximab, and ibrutinib in relapsed PCNSL. This study aims to enrol patients within the Nordic lymphoma group network. Benjamin Kasenda (Basel, Switzerland) presented the VENOBİ study, a phase IB study investigating the pharmacokinetics of obinutuzumab in combination with venetoclax in relapsed PCNSL – target sample size 15 patients enrolled from two centres in Germany (Stuttgart and Freiburg). Kate Cwynarski (London, UK) presented the plans in the UK to identify funding for a prospective non-interventional study integrating clinical, imaging and pathobiology data in PCNSL.

Next meeting

The next meeting will be held on the 15.03.2018 in Stresa (Italy) preceding the annual IELSG meeting taking place the day after.

Correspondence:

PD Dr. Benjamin Kasenda
Medical Oncology
University Hospital Basel, CH-4031 Basel
benjamin.kasenda@usb.ch

Der seltene Fall: NNR-Karzinom

Patrick Kälin, Assistenzarzt, Onkologiezentrum Solothurn

Dr. med. Philippe von Burg, Leitender Arzt, Onkologiezentrum Solothurn

Einleitung

Raumforderungen der Nebenniere werden mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert. Entsprechend ist auch die Entität des Inzidentaloms als Resultat der verbesserten Bildgebung entstanden. Diese finden sich in 0.4 - 4% der Computertomographien. Bei älteren Patienten wird gar von einer Inzidenz von 10% ausgegangen [1]. Dabei handelt es sich bei ca. 80% der Raumforderungen um Nebennierenadenome, bei 3% um Phäochromozytome, bei 2% um Nebennierenrindenzinome und bei <1% finden sich Metastasen. Inzidentalome sind somit meist benigne [2]. Weitere mögliche Entitäten sind Myelolipome, Ganglioneurine und Zysten. Je nach analysierten Kohorten können in der Literatur jedoch stark variierende Angaben gefunden werden (chirurgische vs. internistische vs. onkologische Patienten) [1, 3, 4].

Die zwei primären Malignome der Nebenniere sind das maligne Phäochromozytom, welches seinen Ursprung im Nebennierenmark hat und das Nebennierenrindenzinom mit Ursprung in der Nebennierenrinde. Beide primären Malignome der Nebenniere sind extrem selten. Die Inzidenz des Nebennierenkarzinoms ist 1-2 pro Million Einwohner [5].

40-60% der Nebennierenrindenzinome präsentieren sich mit einer erhöhten Hormonexkretion. In der Regel besteht beim hormonsekretierenden Nebennierenrindenzinom ein Cushing-Syndrom alleine oder kombiniert mit einer Androgenüberproduktion, was zu einer Virilisierung führen kann. Nur ganz selten wird eine isolierte Androgenüberproduktion gefunden. In etwa einem Drittel der Fälle präsentieren sich Nebennierenrindenzinome durch die klinischen Manifestationen des Tumorwachstums wie zum Beispiel Abdomen- oder Flan-

kenschmerzen [5-7]. Bei ca. 20-30% der Patienten werden Nebennierenrindenzinome als Inzidentalome gefunden, Tendenz steigend [8, 9]. Tumorassoziierte Symptome wie Gewichtsverlust, Kachexie oder Nachtschweiss werden nur selten beobachtet. In der Regel treten Nebennierenrindenzinome sporadisch auf, können jedoch mit verschiedenen genetischen Syndromen assoziiert sein (z.B. Li Fraumeni Syndrom [10], Beckwith-Wiedeman Syndrom [11], MEN1 [12] und Lynch-Syndrom [13]).

Nebennierenrindenzinome treten in zwei Altersgruppen auf, zum einen im Kindesalter und zum anderen in der 4-5 Lebensdekade [9].

Die histopathologische Diagnose des Nebennierenrindenzinoms bei Erwachsenen basiert auf dem Weiss-Score (vgl. Tab. 1) [14]. Dieser kann zusammen mit dem Tumorresektionsstatus (R0/R1) und dem initialen Tumorstadium auch prognostisch verwendet werden [15-16].

Fallpräsentation

Eine damals 57-jährige Patientin meldete sich im Dezember 2015 mit persistierenden Schmerzen im linken Oberbauch bei ihrem Hausarzt. Diese strahlten nach dorsal aus und traten oft postprandial auf. Fieber, Nachtschweiss sowie verstärkte Müdigkeit und andere Symptome einer Allgemeinzustandsverschlechterung wurden verneint. Zusätzliche gastrointestinale Symptome wie Nausea/Erbrechen oder Stuhlunregelmässigkeiten traten nicht auf. Die initial durchgeführten endoskopischen Abklärungen waren unauffällig, weshalb die Untersuchungen mit einer Computertomographie des Abdomens ergänzt wurden. Diese zeigte eine 11 cm messende Raumforderung, welche von der rechten Nebenniere ausging (Abb. 1). Laboranalytisch bestanden keine Auffälligkeiten, insbesondere sahen wir

Weiss-Score	Kernatypien, atypische Mitosefiguren, Mitoserate >5/50 HPF, Zytoplasma ≤ 25% frei von Zellen mit Vakuolen, diffuse Architektur, Nekrosen, Veneninvasionen, Sinusoidinvasionen, Invasionen in Tumorkapsel
	Vorhandensein von drei oder mehr Kriterien ist assoziiert mit Malignität (Spezifität 96%, Sensitivität 100%)

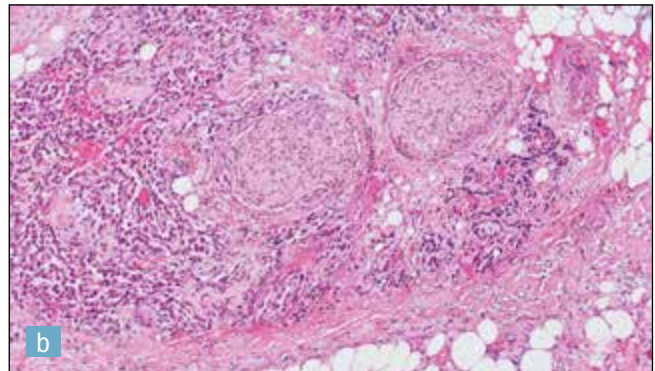
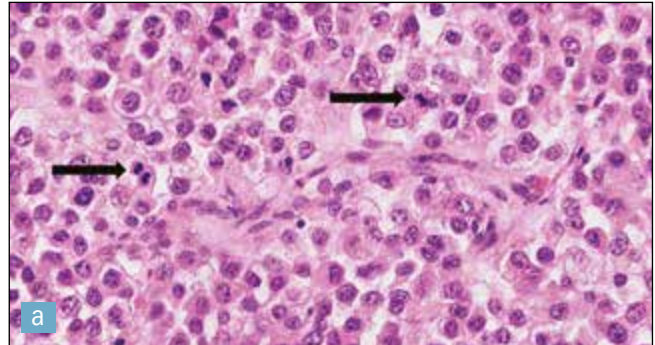
Tab. 1. Weiss-Score [14].



Abb. 1.
12/2015
Erstdiagnose.

eine unauffällige Hormonachse mit normwertigem Metanephrin, Normetanephrin und Methoxytyramin. Aufgrund der Grösse und Morphologie schien ein maligner Prozess wahrscheinlich. Differentialdiagnostisch in Frage kamen ein primäres Nebennierenkarzinom, ein Sarkom, ein Ganglioneurinom, eine Metastase oder doch ein Adenom. In der Familienanamnese konnten diverse Karzinomkrankungen eruiert werden, so litten der Vater an einem Larynxkarzinom, die Mutter an Magenkrebs, die Schwester an einem Ovarialkarzinom und der Bruder an einem Hirntumor. Bei der Schwester konnte eine BRCA1-Mutation nachgewiesen werden. Die gynäkologische Abklärung inklusive Mammographie, Mammasonographie und transvaginale Ultraschall waren unauffällig. Der Befund wurde CT-gesteuert punktiert. Die Histologie zeigte eine epitheloide Neoplasie innerhalb von myxoidem Stroma mit einem adrenokortikalen Immunphänotyp, passend zu einem myxoiden Nebennierenrindenzellkarzinom. Eine Zweitberurteilung kam zu derselben Diagnose. Weitere Bildgebungen von Thorax und Schädel zeigten keine Hinweise für eine Fernmetastasierung. Am interdisziplinären Tumorboard wurde die Indikation zur primären chirurgischen Behandlung gestellt. Hierzu

wurde die Patientin am Zentrumsspital vorgestellt. Es erfolgte eine Adrenalektomie, Nephrektomie, Pankreaslinksresektion und Splenektomie sowie eine paraaortale Lymphknotendissektion links. Histologisch erfüllte der Tumor alle Kriterien für ein Nebennierenkarzinom gemäss Weisskriterien (vgl. Tab. 2) mit myxoiden und soliden Anteilen (Abb. 2a.). Das initiale TNM-Stadium war pT3 pN1 (1/1) L1 V1 Pn1 mit ausgeprägter Tumordinfiltration in das peripankreatische Fettgewebe (Abb. 2b.) und über



*Abb. 2a. Solides Wachstum mit Mitosefiguren (siehe Pfeile).
Abb. 2b. Tumordinfiltration in peripankreatisches Fettgewebe und Perineuralscheideninfiltration.

* Vielen Dank dem Pathologieinstitut des Universitätsspitals Basel für die Zurverfügungstellung der Histologiebilder.

Tumorstadium	
I	T1, NO, MO
II	T2, NO, MO
III	T1-T2, N1, MO; T3-T4, NO-N1, MO
IV	T1-T4, NO-N1, M1

T1 Tumorgrösse ≤ 5 cm, T2 Tumorgrösse > 5 cm, T3 Tumordinfiltration in umgebendes Gewebe, T4 Tumordinvasion in umgebendes Gewebe oder Tumorthrombus in V. cava oder V. renalis, NO keine positiven Lymphknoten, N1 positive Lymphknoten, MO keine Fernmetastasen, M1 Fernmetastasen.

Tab. 2. ENSAT Tumor-Stadium [17].

DER SELTENE FALL

eine Strecke von 2 mm an den chirurgischen Resektionsrand reichend. Damit bestand eine R1-Situation und wir stellten die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie. Nach erfolgreicher Rehabilitation wurde im April 2016 die Planungscomputertomographie zur Bestrahlung durchgeführt. Dort stellte sich der Verdacht auf eine hepatische Metastasierung, welcher MR-tomographisch erhärtet (Abb. 3) und histologisch bestätigt wurde. Entsprechend wechselten wir das Behandlungskonzept auf eine palliative Chemotherapie mit Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane (EDP-M, vgl. Tab. 3). Nachdem schliesslich die Kostengutsprache durch die Krankenkasse erfolgt war, konnte Ende Mai 2016 mit der Therapie begonnen werden. Die Patientin tolerierte die Therapie ohne grössere Nebenwirkungen. Nach 3 Zyklen beobachteten wir eine stabilisierte Krankheitssituation.

Im weiteren Verlauf stellte die Patientin einen wachsenden subkutanen Knoten parascapular links fest, welcher zur Diagnostik exzidiert wurde. Es handelte sich histologisch um eine lymphofollikuläre Hyperplasie ohne Malignitäts Hinweis. Leider kam es wenig später zu einer Komplikation mit Auftreten einer Sepsis aufgrund eines postoperativen Abszesses. Die Patientin erholte sich davon jedoch zügig, sodass die Chemotherapie mit nur leichter Verzögerung im Oktober 2016 beendet werden konnte.

Bei Therapieabschluss zeigte sich die hepatische Metastasierung leicht regredient (Abb. 4), weshalb bei dieser jungen Patientin in gutem Allgemeinzustand eine Metastasektomie diskutiert wurde. Diese erfolgte im Rahmen einer atypischen Lebersegment VI/VIII-Resektion erneut im Zentrumsspital. Bei nunmehr potentiell tumorfreier Situation begannen wir eine adjuvante Therapie mit



Abb. 3.
04/2016 MR-tomographisch Verdacht auf Lebermetastasen.



Abb. 4.
11/2016 St.n. 6 Zyklen EDP-M.

Medikament	Dosierung	Verbreichungsart	Verbreichungstage
Mitotan	Zieldosierung 14 – 20 mg/ml	p.o.	Kontinuierlich, gemäss Medikamentenspiegel
Doxorubicin	40 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 2 – 4
Cisplatin	40 mg/m ²	i.v.	Tag 2 + 3
Zyklusdauer 4 Wochen			
Hydrocortison	50 mg/Tag	p.o. 20-20-10	kontinuierlich
Emend	125 mg	p.o. 1-0-0	Tag 1 + 3
Emend	80 mg	p.o.1-0-0	Tag 2, 4 – 6
Mephameson	12 mg	i.v.1-0-0	Tag 1 – 4
Aloxi	0.25 mg	i.v. 1-0-0	Tag 1 + 3
Dexamethason	4 mg	p.o. 1-0-1	Tag 5
Dexamethason	4 mg	p.o. 1-0-0	Tag 6

Tab. 3. Chemotherapieschema gemäss FIRM-ACT [18], Antiemetikaschema, Glukokortikoids substitution.



Abb. 5. Stand 11/2017, progrediente hepatische Metastasen.

Mitotane. Unter dieser Therapie blieb die Patientin bis Juni 2017 tumor-/beschwerdefrei. Wenig später musste dann CT-grafisch ein systemisches Rezidiv mit neu aufgetretenen Leber-/Lungen- und Lymphknotenmetastasen konstatiert werden. Wir diskutierten daraufhin eine «Next Generation Sequencing»-Untersuchung. Da die Patientin jedoch weitere tumorspezifische Therapien klar ablehnte, verzichteten wir auf das NGS und beschränkten uns nunmehr auf rein supportive Massnahmen. Im weiteren Verlauf traten wieder abdominale Schmerzen auf, welche bis anhin analgetisch gut eingestellt werden konnten. Im Vordergrund stand nun die psychische Belastungssituation. Im Dezember 2017 zeigte sich eine deutliche Tumorprogredienz mit Grössenzunahme der Lebermetastasen (Abb. 5), progredienten Lungenmetastasen, einer progredienten retroperitonealen Lymphadenopathie und neuen hilären Lymphadenopathien. Bis zum Einreichen dieser Fallvorstellung lebt die Patientin weiterhin zu Hause in gutem Allgemeinzustand.

Diskussion

Der geschilderte Fall kann wohl als typischer Verlauf einer seltenen Entität angesehen werden. Der Outcome bei den Nebennierenkarzinomen ist auch in den gleichen Tumorstadien oft sehr variabel, einige Tumoren können mit einer Resektion geheilt werden, während andere trotz vollständiger Entfernung fortschreiten.

Eine R0-Resektion bleibt jedoch die einzige Möglichkeit, um ein Langzeitüberleben zu erreichen. Die offene Chirurgie mit transperitonealem Zugang ist die Standardbehandlung von lokalen (Stadium I-II) und lokal-fortgeschrittenen Nebennierenrindenzinomen (Stadium III). Um eine R0-Situation bei lokal fortgeschrittenen ACCs zu erreichen, ist oft die Entfernung von benachbarten Organen (V. cava, Leber, Milz, Kolon, Pankreas und/oder Magen) notwendig [19]. Im Fall von inoperablen, lokal

infiltrierenden oder metastasierenden ACCs soll eine chirurgische Behandlung nach neoadjuvanter Chemotherapie nur in Betracht gezogen werden, falls eine radikale Resektion möglich ist.

Mehr als die Hälfte der Patienten mit radikaler Resektion erleiden ein Tumorrezidiv, öfters auch mit Fernmetastasen. Entsprechend wäre eine gute adjuvante Therapie wünschenswert.

Eine Radiotherapie wird in Fällen von inkompletter (R1)-Resektion oder Rx-Resektion vorgeschlagen (V, A) [20]. Das Chemotherapeutikum der Wahl ist seit Jahrzehnten das dem Insektizid DDT verwandte Mitotan. Unter Berücksichtigung mehrerer Kontrollstudien aus Deutschland und Italien, bestehen folgende Empfehlungen: adjuvante Chemotherapie bei R1/Rx-Resektion und/oder Ki-67 > 10% bzw. keine adjuvante Therapie bei R0-Resezierten, Stadium I/II-Karzinomen mit ≤ 10% Ki-67 der neoplastischen Zellen (V, B) [21-22].

Mitotan ist das einzige Chemotherapeutikum, welches für die Behandlung von inoperablen, lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten ACCs zugelassen ist. Es fehlen aber auch hier kontrollierte prospektive Studien [9]. Die FIRM-ACT-Studie (First International Randomized trial in advanced or Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment) verglich 2012 die gängigsten Mitotan-basierten Chemotherapie-schemata Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotan (EDP-M) und Streptozotocin und Mitotan (Sz-M) mit signifikant besserem PFS ohne gesteigerten OS-Benefit für das EDP-M Schema. Da in dieser Studie nach Krankheitsprogression die jeweils andere Chemotherapie als second-line-Therapie verwendet wurde, ist ein gewisser Benefit einer palliativen Therapie bezüglich OS trotzdem möglich. In dieser Studie konnte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von lediglich 12-14.8 Monaten beobachtet werden [18].

Mitotan hat eine relativ geringe therapeutische Breite, eine lange Halbwertszeit und eine dosislimitierende Toxizität, was das Medikamentenhandling erschwert. Der Zielbereich sollte zwischen 14-20 mg/ml sein, da eine Therapie <14 mg/ml mit geringerem PFS einhergeht und die Toxizität ab 20 mg/ml deutlich zunimmt [23-24]. Wir verwendeten das Niedrigdosis-Schema mit einer Startdosis von 1 g Lysodren/Tag. Anschliessend erfolgte alle 3 Tage eine Steigerung der Medikation bis 4 g/Tag. Zudem wurde regelmässig der Medikamentenspiegel bestimmt. Ab dem ersten Tag erfolgte zusätzlich die Substitution von Glukokortikoiden mit Hydrocortison 10 mg 2-2-1 für die gesamte Therapiedauer, da das Mitotan zur Nebenniereninsuffizienz führt. Die Patientin unseres Falles spürte eine Überdosierung sofort im Rahmen eines generellen Unwohlseins und reduzierte die Dosierung jeweils vor Konsultation selbstständig.

Lysodren® (Mitotan) ist in der Schweiz für die fortgeschrittenen Tumorstadien registriert, wird jedoch nicht in der Spezialitätenliste aufgeführt. Entsprechend muss ein Gesuch für eine Kostengutsprache eingereicht werden. In unserem Fall hat die Krankenkasse erst eingewilligt die Kosten zu übernehmen, nachdem die Patientin juristische Massnahmen angekündigt hatte.

NGS-Untersuchungen sind vor allem zu Studienzwecken hilfreich. So zeigte eine Studie, die NGS-Untersuchungen an 29 Fällen von Nebennierenrindenzinomen durchführte, lediglich in einem Fall eine Mutation mit Ansatzpunkt eines bereits zugelassenen Medikamentes. In 17 Fällen konnte eine Mutation nachgewiesen werden, für die targeted-therapies im Rahmen von Studien getestet wurden [25].

Abschliessend lässt sich sagen, dass bei der Therapie des Nebennierenkarzinoms die typischen Probleme eines Orphan-Disease auftreten. Prospektive Studien fehlen und viele Therapieentscheide müssen weiterhin nach Expertenmeinungen gefällt werden.

Literaturverzeichnis

1. Terzolo T, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 164: 851-870, 2011.
2. Cawood T, Hunt P, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 161: 513-527, 2009.
3. Herrera M, Grant C, van Heerden J, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 110: 1014-1021, 1991.
4. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 29: 298-302, April 2006.
5. Allolio B and Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2027-2037, 2006.
6. Luton J, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 322: 1195-1201, 1990.
7. Fassnacht M and Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2: 273-89, 2009.
8. Else T, Kim A, Sabolch A, et al. Adrenocortical Carcinoma. *Endocrine Reviews* 35: 282-326, 2014.
9. Fassnacht M, Libé R and Kroiss M. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 7: 323-335, 2017.
10. Kleihues P, Schäuble B, zur Hausen A, et al. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol* 1: 1-13, 1997.
11. Steenman M, Westerveld A and Mannes M. Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: common genetic pathways. *Genes Chromosomes & Cancer* 28: 1-13, 2000.
12. Waldmann J, Bartsch D, Kann P, et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective screening. *Langenbecks Arch Surg* 392: 437-443, 2007.
13. Raymond V, Everett J, Furtado L, et al. Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome-associated cancer. *J Clin Oncol* 31: 3012-3018, 2013.
14. Lau S and Weiss L. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol* 40: 757-768, 2009.
15. Libé R, Borget I, Ronchi C, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol* 26: 2119-2125, 2015.
16. Duregon E, Cappelleso R, Maffei V, et al. Validation of the prognostic role of the «Helsinki Score» in 225 cases of adrenocortical carcinoma. *Hum Pathol* 62: 1-7, 2017.
17. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 115: 243-250, 2009.
18. Fassnacht M, Terzolo M and Allolio B. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 366: 2189-2197, 2012.
19. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 25: 891-897, 2001.
20. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 115: 2816-2823, 2009.
21. Terzolo M, Angeli A and Fassnacht M. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2372-2380, 2007.
22. Berruti A, Fassnacht M, and Baudin E. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *Clin J Oncol* 28: e401-e402, 2010.
23. Haak H, Hermans J, van de Velde C, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 69: 947-951, 1994.
24. Terzolo M, Baudin A, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol* 169: 263-270, 2013.
25. Ross J, Wang K, Rand J, et al. Next-generation sequencing of adrenocortical carcinoma reveals new routes to targeted therapies. *J Clin Pathol* 67: 968-73, 2014.

Korrespondenz:

Dr. med. Philippe von Burg
Leitender Arzt, Onkologiezentrum Solothurn
Schöngrünstrasse 38, CH-4500 Solothurn
philippe.vonburg@spital.so.ch

Liebe Autorin, lieber Autor

Wir freuen uns, dass Sie einen Artikel für unsere Zeitschrift verfassen und bitten Sie, beim Schreiben Ihres Manuskripts folgende Hinweise zu beachten:

Manuskript

- | | |
|--------------|---|
| Format | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Word-Dokument unformatiert [Schwerpunkt- und Spezialartikel max. 10'000 Zeichen inkl. Leerzeichen; Krebs(forschungs)-zentren/Fallbesprechungen max. 20'000 Zeichen inkl. Leerzeichen], ohne Bilder, Tabellen oder Graphiken ➤ Bilder, Tabellen, Graphiken in separaten Dateien ➤ Anschrift mit Titel, Postadresse, E-Mail- und Telefonverbindung des Autors |
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dachzeile und Überschrift ➤ Einleitung (kurze Zusammenfassung des Artikels von max. 500 Zeichen inkl. Leerzeichen) ➤ Text mit Zwischentiteln ➤ Schlussfolgerung/Fazit |
| Illustration | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Normalerweise nicht mehr als 2 aussagekräftige Abbildungen und/oder Tabellen als separate Original-Dateien |
| Literatur | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Referenzen (max. 30) werden gemäss der Reihenfolge im Text arabisch nummeriert und im Text in eckige Klammern z.B. [1] gesetzt und am Ende des Manuskripts in einer Liste aufgeführt, z.B. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 130: 1409-1417, 2017. |
| Abgabe | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Das Manuskript bitte per E-Mail an sabina.briner@sakk.ch senden. |

Gut-zum-Druck

Nach Revision und Setzen des Manuskripts erhalten Sie Ihren Artikel zur Durchsicht und Freigabe.

- Zu beachten**
- Für besondere Anliegen wenden Sie sich bitte direkt an die Redaktion an sabina.briner@sakk.ch
 - Bei Verzögerungen oder Unklarheiten bitten wir Sie, uns so früh wie möglich zu informieren.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit!

2018

- 19.04.
Geneva, CH
14.15-18.35
- 9th SSHO 2018 – Swiss Summit on Hemato-Oncology**
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Satellite Centers (videoconference):
KSB (Baden), **USB** (Basel), **EOC** (Bellinzona), **Inselspital** (Bern), **HFR** (Fribourg), **LUKS** (Lucerne),
KSSG (St. Gallen), **Triemli + USZ** (Zürich)
ellen.beitlinger@healthbook.ch, www.ssho.ch
- 19.-21.04.
Warth b.
Frauenfeld, CH
- 22. Internationales Seminar Palliativbetreuung von Tumorkranken, Kartause Ittingen**
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch
- 17.-18.05.
Madrid, E
- 8th ESO-CNIO Familial Cancer Conference**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
dmengato@eso.net, www.eso.net
- 15.-20.06.
Belgrade, RS
- 5th ESO-ESMO Eastern Europe and Balkan Region Masterclass in Medical Oncology**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
dknupfer@eso.net, www.eso.net
- 16.-21.06.
Nauen OT
Groß Behnitz, D
- 7th ESO-SIOP Europe Masterclass in Paediatric Oncology**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
azampetti@eso.net, www.eso.net
- 27.-29.06.
Zürich, CH
- SOHC – Swiss Oncology & Hematology Congress, Technopark Zürich**
Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, CH-8001 Zürich
sobc@promedicus.ch, www.sobc.ch
- 28.-29.06.
Zürich, CH
- SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch
- 06.-07.09.
St. Gallen, CH
- 21. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis, Universität St. Gallen**
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch
- 21.-25.09.
Belfast, UK
- 3rd Masterclass on Systematic Reviews in Cancer Care, Guidelines and Research**
dknupfer@eso.net, www.eso.net
- 28.09.-02.10.
Wien, AT
- Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie**
www.dgbo-service.de
- 10/2018
- Master Online Studiengang Advanced Oncology – Anmeldeschluss 15. April 2018**
Master of Science (MSc), Lehrsprache Englisch, berufsbegleitend, online – 60 ECTS Punkte
Studienbeginn 10/2018 – Dauer 4 Semester – Kontakt: *masteroncology@uni-ulm.de*
- 06.-08.10.
Lugano, CH
- 4th ESO-ESMO Breast Cancer in Young Women International Conference (BCY4)**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 10.-13.11.
Yerevan, AM
- ESO-ASCO Masterclass in Clinical Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
dmengato@eso.net, www.eso.net
- 22.-23.11.
Zürich, CH
- SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch

2019

- 20.-23.03.
Vienna, AT
- 16th International St. Gallen Breast Cancer Conference**
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch/bcc