



Article professionnel

Article

2015

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Effects of age and stage on breast cancer survival in Switzerland

Bouchardy Magnin, Christine; Lorez, Matthias; Arndt, Volker

How to cite

BOUCHARDY MAGNIN, Christine, LOREZ, Matthias, ARNDT, Volker. Effects of age and stage on breast cancer survival in Switzerland. In: Schweizer Krebs-Bulletin, 2015, vol. Juin, n° 2, p. 152–157.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:89130>

JUNI 2015

02

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 35

SCHWEIZER KREBSBULLETIN BULLETIN SUISSE DU CANCER

Titelbild:
CHUV, Lausanne S. 167

Brustkrebs

Editorial

- 107-108 Brustkrebs Diagnostik und Therapie 2015:
Probleme – Fortschritte – Zukunft
B. Thürlimann, H.-J. Senn

Pressespiegel

- 113-116 Cancer in the media

Krebs-Politik beleuchtet

- 119 Für ein wirksames Tabakproduktegesetz / Pour une loi
efficace sur les produits du tabac
P. Imbof

Nationale Strategie gegen Krebs

- 120-121 Positive Bilanz des ersten Jahres der Nationalen Strategie
gegen Krebs 2014-2017 / Stratégie nationale contre le
cancer 2014-2017: bilan positif après une année
P. Groux
- 121 2. Schweizer Krebskongress «Qualität in der Onkologie»
J. Nadiig
- 122 Jede und jeder kann und soll sich einbringen – Interview
mit Rolf Marti

Ein kontroverses Thema: GUIDELINES

- 125-126 Guidelines: an essential tool in medicine
M. S. Aapro
- 127-128 «We need guidelines, don't we?»
M. F. Fey

Schwerpunktthema – Brustkrebs

- 131-132 Qualitätslabel für Brustzentren auf Erfolgskurs
O. Schipper
- 133-134 Aktualisierte Qualitätsstandards – auch für die organisierte
Brustkrebs-Früherkennung in der Schweiz
C. Kessler, U. Zybach
- 135-137 Care for premenopausal patients with breast cancer:
a persisting challenge
M. Rabaglio, M. Ruggeri, R. Maibach
- 138-141 Hypofractionated radiation therapy following breast-
conserving surgery for breast carcinoma
G. Studer, C. Glanzmann, C. Linsenmeier, D. Zwahlen
- 142-145 Onkoplastische Techniken im Standardrepertoire der
Brustchirurgie
F. Chiesa, S. Timi, M. Knauer
- 146-149 Breast Care Nurses in der Schweiz: Definition der Rolle,
Funktionen und Qualitätskriterien
M. Eicher, I. Bachmann-Mettler, K. Baumann et al.
- 150-151 Körperliche Integrität und körperliche Versehrtheit –
ein philosophischer Ausblick
J. Schmid
- 152-157 Effects of age and stage on breast cancer survival in
Switzerland
*C. Bouchardy, M. Lorez, V. Arndt and the NICER
Working Group*
- 158-159 Cancer du sein: les brochures de la Ligue suisse contre le
cancer / Brustkrebs: Die Broschüren der Krebsliga Schweiz

Spezialartikel

- 161-164 Novel Cancer Medicines Discovered in Singapore
A. Matter

Swiss Cancer Center: CHUV

- 167-174 The Oncology Department at the University Hospital of
Lausanne (CHUV)
G. Coukos, E. Raymond, M. Duchosal et al.

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 177-179 SAKK News
C. Herren

KFS Krebsforschung Schweiz

- 181 Über 16 Millionen Franken für die Krebsforschung
Plus de 16 millions de francs pour la recherche sur le cancer
O. Schipper
- 182 Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen
Dépôt des demandes de subsides et de bourses

KLS Krebsliga Schweiz

- 183 Neuer Ratgeber: «Wenn auch die Seele leidet»
- 184 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

OPS Onkologieflege Schweiz

- 185 Fortbildungen – formations continues 2015

SGPO Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie

- 187 «Würde und Onkologie» – 12. Fachtagung der SGPO
M. Petignat

Cooperative Groups

- 188-189 IELSG: Updates from the 18th Annual Meeting of the
International Extranodal Lymphoma Study Group
A. Stathis, R. Gianasio Gianocca, E. Zucca
- 190-191 International Breast Cancer Study Group (IBCSG)
R. Maibach
- 191-192 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)
H. Roschitzki

Der seltene Fall

- 195-199 Desmoplastic small round cell tumor: case report
B. Jeker, M. Montani, U. Camenisch, A. Kollár

Kongressberichte

- 201-203 1st International Conference on New Concepts in B-Cell
Malignancies: from molecular pathogenesis to personalized
treatment
A. Adjeiwa Mensah
- 204-210 St. Gallen in Vienna 2015 – Convention Report
B. C. Pestalozzi

Agenda

Nr. 3/2015: 17. Juli – Nr. 4/2015: 17. September – Nr. 1/2016: 14. Januar – Nr. 2/2016: 14. April

Brustkrebs Diagnostik und Therapie 2015: Probleme – Fortschritte – Zukunft

Brustkrebs als einer der «Treiber» der Entwicklung in der Krebsmedizin, ja, vielleicht der Medizin überhaupt, erhält zu Recht eine Schwerpunktausgabe des Krebsbulletins. Brustkrebs ist trotz der Behandlungserfolge in den letzten zwei Jahrzehnten weiterhin die häufigste Todesursache junger Frauen in unserem Land. Brustkrebs «schlägt» – eben anders, nämlich etwa eine Dekade früher – als die anderen häufigen Krebsarten (Big Five) zu. Es ist somit die Krankheit, welche am meisten gesunde Lebensjahre zerstört. Somit bleibt Brustkrebs nicht nur ein ungelöstes medizinisches, sondern auch ein relevantes gesellschaftliches und «public health» Problem und erfordert weitere Anstrengungen in der Forschung.

Die Versorgung der Patientinnen (und auch Patienten!) mit Brustkrebs hat sich in der letzten Dekade in den meisten westlichen Ländern, und mit etwas Verzögerung auch in der Schweiz, zunehmend in Richtung Brustzentren verschoben. Die Schweizerische Gesellschaft für Senologie hat vor elf Jahren begonnen, den Europäischen Minimalkriterienkatalog für solche Zentren (EUSOMA) auf die Schweiz zu adaptieren, und hat diesen Prozess 2008 abgeschlossen. Im Jahre 2011 wurde schliesslich, zusammen mit der Krebsliga Schweiz, das Qualitätslabel für Brustzentren geschaffen, welches für Ärzte, Patientinnen und Angehörige durchaus zu einem «Brand» geworden ist und heute sozusagen zum Standard eines Brustzentrums gehört. Das Qualitätslabel ermöglicht es Patientinnen und deren Angehörigen, mit einem Blick zu sehen, wo entsprechende, extern kontrollierte Qualität angeboten wird. Die Qualitätskriterien können mit ein bis zwei Klicks im Internet eingesehen werden: http://www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/qualitaetslabel_fuer_brustzentren.

Eine weitere, grundlegende Änderung hat sich bei der Einführung von qualitätskontrollierten Mammografie-Screening-Programmen in Kantonen der Deutschschweiz ergeben. Eine Vorbildfunktion nimmt hier das Mammographie-Screening Programm des Kantons St. Gallen ein, welches auch die Abklärungsschritte von auffälligen Befunden und deren Resultate dokumentiert und auswertet. Somit kann lückenlos Screening, Abklärung und Behandlung, sowie mit dem Krebsregister das Überleben und somit der primäre Nutzen evaluiert werden. Es wird durch private und öffentliche Anbieter unter der organisatorischen Führung der Krebsliga Ostschweiz mit strengen Qualitätskriterien durchgeführt. Der gleiche Programmbetreiber führt auch das Screeningprogramm im Auftrag des Kantons Graubünden durch – ein Beispiel sinnvoller Zusammenarbeit zum Nutzen der Bevölkerung beider Kantone. In diese Zeit fällt auch eine vom Swiss Medical Board in unserem Land und darüber hinaus aufgefrischte Mammografie-Screening-Debatte. Leider hat sich der SMB-Bericht lediglich mit den Screening-Programmen beschäftigt und das in unserem Land weit verbreitete opportunistische Screening ohne jegliche Qualitätskontrolle bewusst ausser Acht gelassen und damit direkt und indirekt unterstützt. Im Rahmen der zwischenzeitlich wieder abgeflauten Debatte wurde immerhin die Notwendigkeit von verbindlichen nationalen Qualitätsstandards für alle Programme erneut diskutiert. Hier ist man jetzt auf gutem Weg.

Ein Beitrag befasst sich mit der Rolle und Entwicklung von «Breast Care Nurses», welche ein wichtiges, in Brustzentren mit dem Schweizer Qualitätslabel obligates Angebot in der Betreuung der Patientinnen machen.

NICER hat in dieser Ausgabe eine Übersichtarbeit mit ersten Resultaten zu Stadienverteilung und Alter sowie deren Einfluss auf das Überleben publiziert. Man ist gespannt auf die angekündigten, weitergehenden Analysen der Daten.

Ein philosophischer Beitrag beschäftigt sich mit Leib und Leben sowie mit dem bei Brustkrebs gerade beispielhaften Problem der körperlichen Integrität und körperlichen Versehrtheit.

Unter der Führung der IBCSG wurde ein weltweites Programm in Angriff genommen, um nach über 100 Jahren Brustkrebsforschung endlich die Frage zu klären, ob die ovarielle Funktionsunterdrückung ein essentieller Bestandteil der Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms bei prämenopausalen Frauen ist: Ja oder nein. Gleichzeitig wurde in diesem Programm untersucht, ob die Wirksamkeit durch den Einsatz eines Aromatasehemmers statt Tamoxifen – wie in der Postmenopause – gesteigert werden kann, wenn die Ovarfunktion unterdrückt wird. Die Antworten zu dieser Studie wurden von einer Schweizer Ärztin, Olivia Pagani, in der Plenary Session am jährlichen ASCO Meeting 2014 vorgestellt und im New England Journal of Medicine publiziert: Ein schöner Erfolg der Brustkrebsforschung, diesmal unter «Schweizer Führung und Schweizer Beteiligung» dieses grossen internationalen Forschungsprojektes.

In der letzten Dekade sind zunehmend Forschungsfragen betreffend die lokoregionäre Behandlung des Mammakarzinoms in den Mittelpunkt getreten. Die komplexen Interaktionen von Chirurgie, Radiotherapie und Systemtherapie und die Notwendigkeit der Minimierung chirurgischer Eingriffe, sowie neue Operationstechniken zur Erhaltung resp. Wiederherstellung des Körperbildes, haben zu dieser Entwicklung geführt. Dazu auch zwei Beiträge in dieser Ausgabe.

Viele dieser (und noch viele zusätzliche) offene Fragen und Probleme der kurativ orientierten Erstbehandlung von Brustkrebs – mit Abstand der häufigsten malignen Tumorerkrankung unserer Schweizer Frauen – wurden kürzlich anlässlich der 14. St.Gallen International Breast Cancer Conference ausführlich dargelegt, welche Mitte März 2015 aus logistischen Gründen erstmals im benachbarten, kongressmässig idealer erschlossenen Wien stattfand. Bernhard Pestalozzi hat die wissenschaftlichen «Highlights» dieses weltweit anerkannten Meetings in seinem Beitrag meisterhaft zusammengefasst. Aufgefallen am diesjährigen Kongress in Wien ist das in Wandlung begriffene Vorgehen in der Axilla: die komplexen Interaktionen zwischen Chirurgie, Radiotherapie und Systemtherapie wurden intensiv am Kongress, wie auch bei den Fragen im Consensus Meeting, und zum Schluss in der Manuskriptausarbeitung, diskutiert. Die Anwendung allfälliger neoadjuvanter Therapien hat die Situation noch komplexer gemacht als sie ohnehin schon ist. Kein Wunder, dass dann in solchen Fragen häufig kein Konsensus gefunden wurde, sodass derzeit noch keine einfachen, definitiven Richtlinien gegeben werden können. Es bleibt also weiterhin ein Feld intensiver Forschung, um das optimale Vorgehen in der Axilla zu präzisieren.

Der allseits mit grosser Spannung erwartete «St.Gallen Breast Cancer Treatment Consensus 2015» ist inzwischen bereits auf der Website von Annals of Oncology aufgeschaltet und dort abrufbar – wohl ein einsamer publizistischer Rekord!

Wir wünschen viel Freude beim Lesen dieser Ausgabe des Schweizer Krebsbulletins!

Beat Thürlimann, Brustzentrum, Kantonsspital St.Gallen
Hans-Jörg Senn, Tumor- und Brust-Zentrum ZeTuP, St.Gallen

REDAKTION

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

SAKK

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

NICER

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

SPOG

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

KLS

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

KFS

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

ISREC

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

SASRO

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
Responsible: Dr. Damien Weber, Paul Scherrer Institut, 5232 Villigen
Tel. 056 310 58 28, Fax 056 310 35 15, Email: damien.weber@psi.ch

ONCOCAMPUS

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

OPS

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

SGPO

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

SGMO

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

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie SG Path
Verantwortlich: Prof. Dr. Achim Weber, SG Path, FMH Consulting Oberkirch, Burghöhe 1, Postfach 246, 6208 Oberkirch
Telefon 044 255 27 81, Fax 044 255 44 16, Email: achim.weber@usz.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

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

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

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

So viel kostet der Inländervorrang

Die Zuwanderung bremsen ohne Bruch mit der EU – dank einer besseren Rekrutierung inländischer Arbeitskräfte. Allein im Gesundheitswesen kostet das aber rund 200 Millionen Franken jährlich.

Steht wie aktuell eine Beschränkung der Einwanderung zur Debatte, erreicht ein bekannter Hilfeschrei die Öffentlichkeit:

«Unsere Spitäler können ohne Ausländer nicht betrieben werden», hiess es bereits im Jahr 2000, als die 18-Prozent-Initiative die Zahl der Ausländer begrenzen wollte. Zwei Jahre später betrug der Anteil der ausländischen Pflegefachkräfte in den Schweizer Spitälern 33 Prozent. Er erhöhte sich auch als Folge des Personenfreizügigkeitsabkommens auf 36 Prozent im Jahr 2008. «Der akute Mangel an Pflegepersonal in den Schweizer Spitälern ist hausgemacht», sagt dazu der frühere SP-Nationalrat und Bildungspolitiker Rudolf Strahm.

Die Schweiz hat eine über ein Jahrzehnt dauernde Ausbildungslücke hinter sich. Von 1995 bis 2005 wurden jährlich 3000 bis 4000 Pflegefachleute ausgebildet. Dies entsprach aber nur der Hälfte des jährlichen Bedarfs. «Die kantonale Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK), die primär für das Gesundheitswesen und die Spitalversorgung zuständig ist, vernachlässigte jahrelang entsprechende Ausbildungsvorgaben für die Spitäler», so Strahm.

Doch seit 2006 steigt die Zahl der Abschlüsse im Pflegebereich. So gab es von 2006 bis 2014 im Schnitt 5000 bis 6000 Abschlüsse, was sich auf den Ausländeranteil ausgewirkt hat: 2013 sank dieser wieder auf 33 Prozent. Es gibt aber grosse regionale Unterschiede: In der Genferseeregion stammen 53,7 Prozent und im Tessin 49,4 Prozent aus dem Ausland. Am tiefsten ist die Ausländerquote in der Zentralschweiz (18,4 Prozent) und im Espace Mittelland (21 Prozent). Zürich liegt mit 39,4 Prozent im Mittelfeld.

Fortschritte im Pflegebereich

Die zunehmende Rekrutierung von inländischem Pflegepersonal ist auf die gesetzliche Ausbildungsverpflichtung für nicht universitäre Gesundheitsberufe zurückzuführen. Wenn in der Gesundheitsbranche die Rede von Lehre ist, ist die Ausbildung zur Fachfrau Gesundheit, kurz Fage, gemeint. «Dank eines riesigen Efforts der Gesundheitsinstitutionen ist diese Ausbil-

dung innert weniger Jahre zur dritthäufigsten Berufslehre geworden», sagt Annette Grünig, Projektleiterin bei der GDK. Und der Aufbau würde weiter voranschreiten: 2014 wurden 4047 neue Fage-Lehrstellen besetzt, was über der Zahl der Abschlüsse von 3430 im gleichen Jahr liegt. «Die verstärkte Förderung der Ausbildung ist also seit einigen Jahren ein Thema, nicht erst seit dem 9. Februar», betont Philippe Perrenoud, Berner Gesundheitsdirektor (SP) und Präsident der GDK.

«Die Lücken und Rekrutierungsschwierigkeiten in den Spitälern bestehen heute aber nicht bei der beruflichen Grundausbildung Fage, sondern bei den Pflegefachpersonen mit Zusatzausbildung», sagt Bernhard Wegmüller, Direktor bei H+, dem Verband der Schweizer Spitäler. Die diplomierten Gesundheitsfachpersonen werden im Alter von 20 bis 25 Jahren an den Fachhochschulen oder Höheren Fachschulen ausgebildet. 2013 erlangten 2250 Personen solch ein Pflegediplom. Zusammen mit den Fage-Abschlüssen ergibt dies 5650 neue Fachkräfte. Die GDK schätzt den jährlichen Bedarf für den Pflegebereich auf 9100 Personen. «Damit bildet das Schweizer Gesundheitswesen heute bereits rund zwei Drittel ihres Bedarfs aus», so Perrenoud. Zum Vergleich: 2009 war es bloss die Hälfte. Ausgehend von diesen Zahlen, fehlen jährlich 3450 Pflegefachpersonen. Rechnet man mit Ausbildungskosten von etwa 20 000 Franken pro Person und Jahr, so müsste die Schweiz jährlich über 70 Millionen Franken zusätzlich investieren, um den Inländervorrang im Pflegebereich umzusetzen. Rudolf Strahm ist der Meinung, dass trotz des «riesigen Efforts» das Inländerpotenzial bei weitem noch nicht ausgeschöpft sei: «Aufgrund des Lehrstellenbarometers weiss man, dass 2013 und 2014 je rund 4500 ausbildungswillige Schulabgängerinnen keine Lehrstelle im Gesundheits- und Sozialpflegebereich erhalten haben.» Gäbe es also mehr Lehrstellen, würden sich laut Strahm auch mehr Schweizer zu Gesundheitsfachpersonen weiterbilden.

Platzmangel als Kostentreiber

Auch bei den Ärzten würde es den Staat viel Geld kosten, das inländische Potenzial besser zu nutzen. Im letzten Jahr haben hierzulande rund 33'000 Ärzte gearbeitet, davon gegen 10'000 mit ausländischem Diplom. Noch höher war der Ausländeranteil bei jenen rund 24'000 Ärzten, die in einem Spital angestellt sind (41,9 Prozent).

Ebenfalls im letzten Jahr anerkannte das Bundesamt für Gesundheit (BAG) 2846 ausländische Arzt diplome, während im Inland nur 836 Personen ihr Humanmedizinstudium abschlossen. Die rege Rekrutierung im Ausland steht im Kontrast zur Nachfrage im Inland. 2012 haben

sich 4536 Personen dafür angemeldet, fast doppelt so viel wie 2006, dies bei bloss 1628 Ausbildungsplätzen an den Universitäten.

Um die medizinische Grundversorgung der Bevölkerung langfristig sicherzustellen, sind laut Experten rund 1300 Abschlüsse pro Jahr notwendig – 500 mehr, als es 2013 waren. Ein Medizinstudent kostet den Staat während seiner sechsjährigen Ausbildung zwischen 500'000 und 700'000 Franken. Bei 500 zusätzlichen Plätzen ergibt dies zwischen 250 und 350 Millionen Franken, also 40 bis 60 Millionen pro Jahr. Hinzu kommen 100'000 Franken pro klinischem Weiterbildungsplatz, was bei 500 neuen Stellen weitere 50 Millionen Franken pro Jahr ausmacht. Die jährlichen Zusatzkosten belaufen sich damit insgesamt auf rund 100 Millionen Franken.

Kostentreibend wirkt zudem der Platzmangel. Bern etwa hat die Zahl der Ausbildungsplätze in den letzten vier Jahren von 150 auf 220 gesteigert. Notwendig dazu waren bloss «bescheidene» Infrastrukturinvestitionen von wenigen Millionen Franken in bestehende Gebäude, wie der zuständige Berner Regierungsrat Bernhard Pulver (Grüne) sagt. «Für einen weiteren Ausbau brauchen wir aber neue Gebäude und neue Professuren, ansonsten können wir die Ausbildungsqualität nicht halten.» Dies werde entsprechend teurer. Zu den 100 Millionen Franken kommen demnach einmalige Baukosten im Millionenbereich sowie jährliche Unterhaltskosten dazu.

Bund in der Pflicht?

Dass Handlungsbedarf besteht, bestreitet kaum jemand. Die Universitäten haben die Zahl der Studienplätze in den letzten Jahren denn auch erhöht. An den Deutschschweizer Universitäten, welche den Numerus clausus anwenden, seit 2006 um 45 Prozent. Der Bundesrat empfiehlt den Trägerkantonen, die Abschlüsse in Humanmedizin bis 2017/18 weiterzusteigern: von rund 800 auf 1100. Doch Basel, Bern, Fribourg, Genf, Lausanne und Zürich erwarten, dass sich der Bund an den Mehrkosten beteiligt. Zwar hat der Bund diesen Schritt im Rahmen der nächsten Bildungsbotschaft 2017 bis 2020 in Aussicht gestellt, die Kantone bleiben aber gleichwohl skeptisch: «Es muss sich erst weisen, ob dies effektiv und ohne Belastung anderer Bildungspositionen geschieht», sagt Basels Bildungsdirektor Christoph Eymann (LDP).

Kein Thema ist es an den Deutschschweizer Universitäten, den Numerus clausus abzuschaffen (Genf und Lausanne kennen diese Art der Zulassungsbeschränkung nicht). «Der Weg zu mehr inländischen Mediziner führt über eine Erhöhung der Studienplätze», sagt die Zürcher Bildungsdirektorin Regine Aepli

(SP). Der Test, der dem Numerus clausus in der Medizin zugrunde liege, beschränke nicht nur die Zahl der Studierenden, sondern verringere die Zahl jener, die das Studium abbrächen, so Aeppli. Dieser positive Effekt habe sich in der Vergangenheit gezeigt.

Tages-Anzeiger, 21. Januar 2015

«L'homme s'autorisera-t-il à toucher à son hérédité?»

Philippe Kourilsky, professeur honoraire au Collège de France, a participé il y a quarante ans à la conférence d'Asilomar, qui avait proposé un moratoire sur certaines techniques de génie génétique.

En 1975, vous assistiez à la conférence d'Asilomar (Californie), qui réclamait un moratoire sur les expérimentations de génie génétique. Quel était le contexte?

Une étudiante du laboratoire de Paul Berg, en Californie, avait fabriqué un plasmide [une molécule d'ADN] contenant un gène d'un virus, SV40, qui peut provoquer des cancers. Au moment d'injecter ce plasmide dans une bactérie, elle a suspendu son geste: «Et si je disséminais le cancer?» De là est né Asilomar. Paul Berg [futur Nobel de Chimie] a décidé de renoncer à cette expérience. Le comité qu'il animait, à l'Académie des sciences américaine, a réclamé un moratoire sur les expériences de génie génétique: une démarche d'autocensure scientifique jusqu'alors inédite.

Il s'agissait aussi de persuader le Sénat américain que les chercheurs pouvaient s'autogouverner... Qu'est-il ressorti d'Asilomar?

En 1975, Paul Berg réunit en Californie 140 scientifiques de tous pays ainsi que des juristes, médecins et journalistes. Après des débats agités et contradictoires, un quasi consensus a été adopté. Il est vrai que les participants avaient tous un avion à prendre! Cet accord autorisait la levée du moratoire, sauf pour les expériences jugées plus risquées pour la santé humaine. Après quatre-cinq ans, on m'a pas détecté de risque particulier. Des comités de suivi ont été mis en place. Ensuite, les choses ont divergé pour les applications en santé ou en agriculture.

On a reproché à Asilomar d'avoir mis de côté les questions éthiques.

L'éventualité de «manipuler l'homme» semblait lointaine. Par la suite, le débat éthique a

été relancé par deux avancées scientifiques majeures: le développement des souris transgéniques, dans les années 1980, et le séquençage du génome humain, de 1998 à 2002. Ces années-là, quelques «ayatollahs» ont même voulu interdire le séquençage du génome humain, au motif qu'on risquait de trouver des choses qu'il serait dangereux d'exploiter!

Que vous inspire le moratoire actuel réclamé par des chercheurs nord-américains?

C'est un peu le «rappel des réservistes»! Les deux premiers auteurs de la mise en garde dans *Science* sont David Baltimore et Paul Berg, co-organisateurs d'Asilomar. Le débat est réactivé par l'arrivée d'un outil très précis de chirurgie du gène, CRISPR-Cas9. Mais il n'est pas neuf: voilà sept ans, on avait déjà des moyens – moins faciles – de manipuler le génome des cellules germinales humaines. Quant à faire un moratoire sur ces manipulations, cela n'a aucun sens dans les pays qui l'ont déjà interdit, comme la France!

Les interrogations actuelles sont-elles si différentes de celles d'Asilomar?

Pas vraiment. Il faut faire un distinguo entre les modalités et les principes. Aujourd'hui, manipuler le génome humain des cellules germinales serait prématuré: ces techniques ne sont pas assez sûres. Elles peuvent introduire des modifications hors de la cible visée. Chez l'animal, si on les applique à un œuf juste fécond, on peut produire des individus «chimères»: seules certaines de leur cellules portent les modifications souhaitées. Troisième risque: on corrige quelque chose sans connaître tous les effets de cette correction, car les êtres vivants sont des systèmes hypercomplexes. Mais on peut parier que ces techniques deviendront de plus en plus sûres. Que ferons-nous alors? L'homme s'autorisera-t-il à toucher à sa propre hérédité?

Le code civil l'interdit en France.

Qui, mais avoir un a priori entièrement négatif sur ces questions n'est pas si facile à défendre. Sous quel motif allons-nous interdire ou tolérer la moindre modification de notre patrimoine héréditaire? Par exemple, nous n'hésiterions pas une minute face à une situation d'irradiation majeure menaçant notre survie. Par ailleurs, il existe aux États-Unis un courant «transhumaniste» assez fort, quasi inexistant en France. Dans le cadre de ce mouvement, certains chercheurs iront-ils jusqu'à cibler certains gènes propices à une vie plus longue?

Le Monde, 25 mars 2015

Unsterbliche Genmanipulationen

Neue gentechnische Methoden erlauben präzise Eingriffe in das menschliche Erbgut. Befürworter hoffen auf das Ende von Krebs und Diabetes. Kritiker befürchten die Manipulation von Embryonen.

Das Napa Valley ist zu Jahresbeginn kein schlechter Ort für eine kleine Reise. Während anderswo noch Tristesse herrscht, explodiert zwischen den Rebstöcken Kaliforniens das Leben. Die strahlend gelbe Senfblüte beginnt, und mit ihr strömen Erholungswillige, Hochzeitspaare, Weinliebhaber ins berühmte Tal. Bisweilen kommen aber auch Forscher hinzu, wie vor wenigen Wochen, als sich eine Gruppe namhafter Wissenschaftler ins idyllische Carneros zurückzog. Unter ihnen: der Nobelpreisträger Paul Berg und einer der Pioniere der Gentechnik, David Baltimore vom California Institute of Technology in Pasadena. Der Anlass des Treffens war ernst. Die Forscher mussten reden. Über ein recht junges, aber schon weit verbreitetes Verfahren, das sogenannte Genome Editing oder Genomic Engineering. Es gestattet mit nie da gewesener Präzision einen Eingriff ins Erbgut aller Lebewesen, auch in das des Menschen. Und – bislang theoretisch – auch in das Erbgut von menschlichen Keimzellen oder Embryonen, die durch künstliche Befruchtung entstehen. Ob das aber wirklich noch Theorie ist?

Daran äußern die Experten jetzt erhebliche Zweifel. Deshalb das Treffen, und deshalb warnen die Teilnehmer der Versammlung in Napa nun auch in der aktuellen Ausgabe des Wissenschaftsmagazins *Science* davor, diese Entwicklung zuzulassen. Sie fordern zum Innehalten auf. Und sie sind nicht allein. Bereits in der vergangenen Woche hatte ein Team um den amerikanischen Biochemiker und Biotechniker Edward Lanphier im Konkurrenzjournal *Nature* Alarm geschlagen: «Es ist anzunehmen, dass in Kürze Studien zur Veränderung der DNA in menschlichen Embryonen mit den Werkzeugen des Genome Editing veröffentlicht werden.» Die Autoren wollen ebenfalls ein Moratorium. Es wäre erst das vierte Mal in der Geschichte der modernen Forschung, dass Wissenschaftler sich freiwillig Grenzen setzen.

Was aber sind das für Verfahren, die zwei Dutzend anerkannte Bioethiker und Genetiker auf den Plan rufen? Im Kern geht es um drei ausgesprochen präzise Schneidewerkzeuge bakteriellen Ursprungs, deren Namen teils komplizierter sind als ihre Funktion (siehe «Drei Methoden, ein Prinzip» am Ende des Artikels). Das älteste dieser Instrumente, die sogenannte Zinkfinger-nuklease, wurde in den späten 1990er-Jahren entwickelt. Zehn Jahre später fanden Wissenschaftler der Universität Halle-Wittenberg einen weiteren Me-

chanismus in Bakterien der Paprika, aus dem wenig später die sogenannten TALENs-Gen-Scheren hervorgingen. Das dritte System, CRISPR-Cas9 genannt, ist sogar nur drei Jahre alt und gilt trotzdem schon als Methode der Wahl für die gezielte Bearbeitung von Genen. Es ist am einfachsten anzuwenden und hinterlässt dabei nicht mal erkennbare Spuren einer Manipulation.

Eingriff in die Keimbahn

Entwickelt wurde CRISPR («Krisper» ausgesprochen) von zwei Frauen: Die eine ist die Immunbiologin Emmanuelle Charpentier vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. Sie sieht die Lage ebenfalls kritisch: «Es gibt in der Tat neue Entwicklungen, die eine ethische Debatte über die Anwendungen des CRISPR-Cas9-Systems nahelegen.» Die zweite Forscherin, Jennifer Doudna von der University of Berkeley in Kalifornien, hat das Treffen in Napa initiiert und führt die Riege von angesehenen Forschern an, die in Science jetzt warnen: «Die Einfachheit der Methode erlaubt es jedem Wissenschaftler mit molekularbiologischen Kenntnissen, Genome zu verändern und Experimente durchzuführen, die zuvor schwierig oder sogar unmöglich waren.»...

Während alle Körperzellen eines Menschen früher oder später vergehen und ihre Gene damit von selbst verschwinden, erlangt eine Veränderung innerhalb der Keimbahn Unsterblichkeit. Sie bleibt und lenkt das Schicksal der Menschheit. Sie könnte auf diese Weise ihre eigene Evolution in die Hand nehmen. Das klingt erschreckend, birgt aber auch Verlockungen. Der Medizin-Nobelpreisträger Craig Mello zum Beispiel entwirft in der aktuellen Ausgabe von Nature eine positive Vision: «Ich kann mir vorstellen, dass eine veränderte Keimbahn die Menschheit vor Krebs, Diabetes und anderen altersbedingten Krankheiten schützt», sagt der 54-jährige Genetiker von der University of Massachusetts in Boston.

Tatsächlich könnten so ganze Erblinien von Menschen mit geringen Krankheitsrisiken entstehen. Zum Beispiel liesse sich das extrem hohe Risiko für Brust- und Eierstockkrebs von erblich belasteten Frauen in den betroffenen Familien für immer auslöschen. Einem Bericht des MIT Technology Review zufolge existieren dazu sogar schon erste Forschungsansätze in amerikanischen Elitelabors. Und selbst unter den Unterzeichnern des Appells in Science sind Forscher, die einen Eingriff in die Keimbahn nicht für immer ablehnen. Der Harvard-Genetiker George Church zum Beispiel spricht sich nur für eine vorübergehende Zurückhaltung in der Forschung aus - so lange, bis die Methoden wirklich ausgereift seien. ...

«Diese Fragen der Sicherheit und Effizienz des Genome Editing müssen sorgfältig untersucht und verstanden werden, bevor überhaupt eine einzige klinische Anwendung zur Zulassung kommt», betonen die Forscher in Science. Und selbst wenn die praktischen Probleme gelöst werden können, bleibt noch die Schreckensvision der Menschenzucht – also der erblichen Optimierung von Intelligenz, Aussehen und Leistungsfähigkeit des Menschen. Was bislang nur Hypothese war, könnte das Genome Editing mit CRISPR nun möglich machen. Vielleicht finden entsprechende Versuche in einem abgelegenen Teil der Welt sogar schon statt.

«Es ist auf jeden Fall richtig, jetzt darüber zu reden», sagt Ralf Kühn vom Berliner Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin. Er nutzt zwar selbst die Methoden des Genome Editing, um Krankheitsmodelle in Stammzellen zu etablieren. Von der Forschung an Embryonen distanziert sich Kühn aber vehement – obwohl er sich nicht sicher ist, dass sie weltweit zu verhindern sein wird. «Denn es gibt diese Techniken und sie werden sehr schnell immer besser werden.»

Auch Benno Röthlisberger, Medizingenetiker und Mitglied der Nationalen Ethikkommission (NEK), begrüsst die Diskussion zu den neuen Möglichkeiten. «In der Schweiz sind Eingriffe im Erbgut von Keimzellen zwar in der Verfassung verboten», sagt er. Doch in anderen Ländern sei dies nicht so. Die Wissenschaftler um Doudna und Baltimore warnen denn auch davor, auf vollendete Tatsachen zu warten. Sie schlagen einen formellen, internationalen Prozess vor, an dessen Ende ein Moratorium steht.

Tages-Anzeiger, 26. März 2015

Ungenügende Finanzierung ambulanter Palliative-Care-Angebote im Kanton Zürich – die Gesundheitsdirektion hält sich zurück

Mit einer nationalen Strategie möchte der Bund die Grundversorgung in der Palliative Care vorantreiben. Doch im Kanton Zürich tut sich wenig. Palliativmediziner fordern nun ein kantonales Engagement bei der ambulanten Betreuung am Lebensende.

Ihr Entschluss stand fest: Statt sich einer weiteren Operation zu unterziehen, wollte sie mit Exit ihr Leben beenden. Noch unklar war der 80-jährigen krebserkrankten Patientin lediglich, ob sie vor oder nach Ostern sterben sollte. Denn gerne wäre sie noch einmal am dann

stattfindenden traditionellen Jass dabei gewesen. Andererseits wusste sie nicht, wie schnell ihre Krankheit voranschreiten würde. In Andreas Weber, Leiter des ambulanten Palliative-Care-Teams am Spital Wetzikon, fand sie einen verständnisvollen Gesprächspartner. Der 54-jährige Anästhesist und Schmerztherapeut, der den Fall im Gespräch schildert, ist kein Gegner der Suizidbeihilfe: «Jeder soll selber entscheiden können, ob Exit für ihn der richtige Weg ist», sagt er.

Schmerzfrei zu Hause sterben

Gleichwohl stellte er eine dritte Möglichkeit zur Diskussion: nämlich auf die Operation zu verzichten und zu Hause zu sterben. Die Patientin winkte entschieden ab, zu gross war ihre Angst vor Schmerzen. Das medizinische Wissen sei da, um solche einzudämmen, entgegnete Weber und erläuterte ihr im Detail einen auf sie abgestimmten Notfallplan mit verschiedenen Szenarien möglicher Komplikationen und konkreten Massnahmen dagegen. Die alleinstehende Frau willigte ein, erleichtert darüber, vom Termindruck befreit zu sein.

Nach Ostern starb sie ohne Schmerzen an einem Darmverschluss. Alles verlief nach Plan: Die Spitex war informiert, Medikamente waren für den Notfall vorhanden, die spezialisierte Pflege innert Kürze vor Ort und eine Sitzwache organisiert. Die Frau war schnell sediert, wie die bewusstseinsdämpfende Wirkung von Morphin und anderen Medikamenten in der Fachsprache genannt wird. Und sie konnte schlafend sterben.

Viele Menschen im Kanton Zürich erhalten keine solche palliative Unterstützung. Dabei würden gemäss einer Erhebung des Bundesamts für Gesundheit 73 Prozent gerne zu Hause sterben. Im Kanton Zürich ist dies jedoch nur knapp 20 Prozent vergönnt – 40 Prozent sterben gemäss Statistik im Spital, weitere 40 Prozent im Pflegeheim. Ein anderes Bild zeigt sich im Zürcher Oberland, wo Webers fünfköpfiges Palliative-Care-Team mit den Patienten Gespräche zum Lebensende führt, sämtliche Kliniken berät, den Spitex medizinisches Material zur Verfügung stellt und rund um die Uhr Hausbesuche macht: Dank dieser Unterstützung sterben knapp 60 Prozent zu Hause.

Gleichwohl sind auch hier die palliativen Möglichkeiten noch kaum im breiten Bewusstsein verankert. Ringt ein Angehöriger plötzlich verzweifelt nach Luft, wird in der Regel der Notfallarzt aufgebeten. Da dieser weder die Krankheitsgeschichte noch den Inhalt einer allfälligen Patientenverfügung kennt, gelangen die Betroffenen ins Spital, wo sie behandelt werden. Nicht selten erweist sich im Nachhinein, dass die medizinischen Massnahmen nicht im Sinne

des Patienten waren. Besser Bescheid wüssten die Hausärzte. Diese sind jedoch selten rund um die Uhr erreichbar. Einige haben auch Skrupel, hohe Morphiumdosen zu verabreichen. Weber hingegen sagt: «Wir dürfen grosszügig sein mit Mitteln gegen Leiden – sofern der Sterbewunsch klar kommuniziert worden ist.» Gespräche über Sterben und Tod scheuten viele Ärzte, auch jene in den Spitälern. ...

Gesetzesänderung nötig?

Ein kantonales Modell kommt für die Gesundheitsdirektion nicht in Betracht. Denn ein solches würde dem Zürcher Gesetz zur Spitalplanung und -finanzierung widersprechen, wie sie auf Anfrage schreibt. Tatsächlich sind die Gemeinden seit 2012 nicht mehr für die Spitalfinanzierung, sondern für den Langzeitbereich (Pflegeheime und Spitex) verantwortlich. Die Gesundheitsdirektion plädiert deshalb für eine Zusammenarbeit der Kommunen bei den ambulanten Diensten auch am Lebensende. Eine solche Kooperation sei unrealistisch, sagt Roland Kunz, Chefarzt für Geriatrie und Leiter des Kompetenzzentrums für Palliative Care am Spital Affoltern. Für die 14 Bezirksgemeinden sei es unmöglich, einen gemeinsamen Nenner zu finden. Der Aufbau regionaler Angebote sei chancenlos.

Auch Kunz fordert deshalb kantonale Vorgaben und Koordinationshilfen. Zudem schlägt er vor, wenigstens einen Teil der Grundkosten kantonal zu finanzieren. Diese Möglichkeit steht für die Gesundheitsdirektion ebenfalls im Widerspruch zur Gesetzgebung. Der Kanton verpflichtet die Gemeinden auf Verordnungsebene, in der ambulanten Langzeitversorgung «eine bedarfs- und fachgerechte Palliative Care» anzubieten. Die Gemeinden seien frei, diese selbst oder über Dritte bereitzustellen; eine koordinierende Rolle nehme der Kanton bei Unklarheiten über die Zuständigkeiten ein. Die Gesundheitsdirektion verspricht aber, die Situation im Auge zu behalten und «zu helfen, sinnvolle Lösungen zu finden».

Weber findet dies zu zögerlich, und er hält fest: «Solange die Bevölkerung Palliative Care nicht als echte Alternative wahrnimmt, muss man sich nicht wundern, wenn sich die Leute grosse Sorgen über das Lebensende machen und scharenweise zu Exit gehen.»

Neue Zürcher Zeitung, 27. März 2015

In Iceland's DNA, New Clues to Disease-Causing Genes

Scientists in Iceland have produced an unprecedented snapshot of a nation's genetic make-up, discovering a host of previously unknown gene mutations that may play roles in ailments as diverse as Alzheimer's disease, heart disease and gallstones.

In a series of papers published on Wednesday in the journal *Nature Genetics*, researchers at Decode, an Icelandic genetics firm owned by Amgen, described sequencing the genomes – the complete DNA – of 2,636 Icelanders, the largest collection ever analyzed in a single human population. With this trove of genetic information, the scientists were able to accurately infer the genomes of more than 100,000 other Icelanders, or almost a third of the entire country.

While some diseases, like cystic fibrosis, are caused by a single genetic mutation, the most common ones are not. Instead, mutations to a number of different genes can each raise the risk of getting, say, heart disease or breast cancer. Discovering these mutations can shed light on these diseases and point to potential treatments. But many of them are rare, making it necessary to search large groups of people to find them. The wealth of data created in Iceland may enable scientists to begin doing that.

In their new study, the researchers at Decode present several such revealing mutations. For example, they found eight people in Iceland who shared a mutation on a gene called MYL4. Medical records showed that they also have early onset atrial fibrillation, a type of irregular heartbeat.

Gillian McVean, a geneticist at the University of Oxford who was not involved in the study, said that discovering a rare association this way «is a bit of a holy grail» for geneticists. ...

Iceland is a particularly fertile country for doing genetics research. It was founded by a small number of settlers from Europe arriving about 1,100 years ago. Between 8,000 and 20,000 people came mainly from Scandinavia, Ireland and Scotland. The country remained isolated for the next thousand years, and so living Icelanders have a relatively low level of genetic diversity. This makes it easier for scientists to detect genetic variants that raise the risk of disease, because there are fewer of them to examine.

Dr. Stefansson founded Decode in 1996 to explore the genetic landscape of his country. Over the next few years, the government set up regulations enabling Icelanders to consent to have their DNA analyzed and compared with their medical records. Initially, Decode researchers looked for a set of genetic markers known to vary from person to person. But promising links did not lead to new treatments, and in 2009 Decode filed for bankruptcy.

In 2012, the biotechnology giant Amgen bought Decode for \$415 million. The company is looking at the newly published results for clues to effective new drugs.

**International New York Times,
March 27, 2015**

Für ein wirksames Tabakproduktegesetz

Mit dem Tabakproduktegesetz steht ein weiteres krebsrelevantes Geschäft vor der parlamentarischen Debatte. Jährlich sterben in der Schweiz 9000 Personen an den Folgen des Tabakkonsums. Tabakkonsum ist die Hauptursache für Lungenkrebs. Dazu kommt eine Vielzahl anderer Erkrankungen, die durch den Tabakkonsum ausgelöst werden.

Bislang war der Umgang mit Tabak im Lebensmittelgesetz verankert. Neu soll ein eigenes Tabakproduktegesetz es ermöglichen, dass die Schweiz die internationale WHO-Rahmenkonvention über die Tabakkontrolle (Framework Convention on Tobacco Control FCTC) ratifizieren kann. Zwar hat der Bundesrat 2004 den FCTC unterzeichnet, die notwendigen Gesetzesanpassungen zur Umsetzung sind jedoch bis heute nicht erfolgt. Weltweit haben über 170 Länder den FCTC ratifiziert – in Europa fehlen nebst der Schweiz noch Andorra, Liechtenstein und Monaco.

2014 schickte der Bundesrat einen Gesetzesvorschlag in die Vernehmlassung, der zwar einige gute Vorschläge enthielt, aus Sicht von Public-Health insgesamt jedoch zu wenig weit reichte. Zahlreiche Organisationen, darunter die Krebsliga Schweiz, forderten, dass insbesondere das Marketing der Tabakfirmen stärker eingeschränkt wird. Dieses richtet sich vor allem an Jugendliche, wie eine aktuelle Studie von CIPRET-Vaud und Sucht Schweiz zeigt. Sie dokumentiert die Formen von Werbung, Verkaufsförderung und Sponsoring für Tabakwaren in der Schweiz (<http://www.beobachtung-marketing-tabak.ch/>) und hält beispielsweise fest, dass bei 39 Prozent der Verkaufsstellen Tabakwaren und/oder -werbung direkt neben den Süßigkeiten platziert waren. Die Werbung befand sich in 35 Prozent der Fälle auf Augenhöhe von Kindern (1,2 Meter) oder darunter. Besonders attraktiv für Tabakkonzerne ist zudem das Sponsoring von Open-Air-Festivals. Auf den Festivalgeländen sind die Zigarettensmarken mit Ständen, Verkaufsaktionen und Gadgets omnipräsent.

Die Krebsliga ist der Ansicht, dass die Gesundheit junger Menschen von höherem Wert ist als die wirtschaftlichen Interessen der Tabakkonzerne. Darum setzt sie sich für ein wirksames Tabakproduktegesetz ein. Welche Prioritäten wird das nationale Parlament setzen?

*Centre d'information pour la prévention du tabagisme

Patrick Imhof, Beauftragter Politik
patrick.imhof@krebssliga.ch

Pour une loi efficace sur les produits du tabac

En débattant de la loi sur les produits du tabac, le Parlement va une nouvelle fois traiter un objet pertinent pour le cancer. Chaque année en Suisse, 9000 personnes meurent des conséquences du tabagisme. Le tabagisme est la principale cause de cancer du poumon. Viennent s'y ajouter de nombreuses autres maladies déclenchées par le tabagisme.

Jusqu'à présent, les dispositions relatives aux produits du tabac figuraient dans la loi sur les denrées alimentaires. Ces dispositions en ont été détachées pour être inscrites dans la loi sur les produits du tabac. Cette loi doit permettre à la Suisse de ratifier la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac (Framework Convention on Tobacco Control FCTC). Le Conseil fédéral a certes signé la FCTC en 2004, mais les adaptations de la loi nécessaires pour la mettre en oeuvre n'ont toujours pas eu lieu. Dans le monde entier, plus de 170 pays ont ratifié la FCTC. Les absents européens sont, à part la Suisse, Andorre, le Liechtenstein et Monaco.

En 2014, le Conseil fédéral a mis en consultation un projet de loi qui n'allait globalement pas assez loin du point de vue de la santé publique. De nombreuses organisations, dont la Ligue suisse contre le cancer, ont en particulier revendiqué de restreindre plus sévèrement le marketing de l'industrie du tabac. Celui-ci se concentre particulièrement sur les jeunes, c'est ce que montre une étude du CIPRET*-Vaud et Addiction Suisse. Elle documente les formes de publicité en faveur du tabac en Suisse (<http://www.observatoire-marketing-tabac.ch/>). Elle décrit par exemple que dans 39% des points de vente, des produits du tabac et/ou des publicités pour les produits du tabac étaient placés près des bonbons. Dans 35% des cas, les publicités étaient situées au niveau ou en dessous des yeux d'un enfant. Par ailleurs, le parrainage de festivals en plein-air est particulièrement attractif. La marque de cigarettes qui parraine la manifestation est omniprésente sous forme de stands, d'actions de vente et de gadgets.

La ligue suisse contre le cancer est d'avis que la santé des jeunes est plus précieuse que les intérêts économiques de l'industrie du tabac. C'est pourquoi elle s'engage pour une loi efficace sur les produits du tabac. Quelles seront les priorités définies par le Parlement fédéral?

*Centre d'information pour la prévention du tabagisme

Patrick Imhof, responsable politique
patrick.imhof@liguecancer.ch

Positive Bilanz des ersten Jahres der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2017

Die positive Dynamik der Nationalen Krebsprogramme kombiniert mit dem politischen Auftrag, eine Nationale Strategie gegen Krebs zu realisieren, prägten das erste Jahr der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2017. Die ersten Schritte zeigten auch auf, wo in der Schweiz zusammenarbeitfördernde und wo -hemmende Rahmenbedingungen herrschen.

Das erste Jahr der NSK 2014-2017 ist abgeschlossen. Es war ein intensives Jahr, geprägt von einer grossen Bereitschaft, aus den vielen Projekten des Nationalen Krebsprogramms II in die fokussierte Nationale Strategie überzugehen.

Die Nationale Strategie kann auf dem Fundament bauen, das die beiden Nationalen Programme I und II geschaffen haben. Kernelement dieses Fundaments ist die gemeinsame Arbeit, die subsidiäre Kooperation, die dem gemeinsamen Fortschreiten der Akteure im Kampf gegen Krebs Dynamik verleiht.

Der politische Auftrag, der die Nationale Strategie ausgelöst hat, verstärkt diese Dynamik, legitimiert die langjährige Arbeit in NKP I und II auf politischer Ebene und bestärkt die Akteure in ihrer Überzeugung, im Interesse der Krebspatientinnen und -patienten sowie ihrer Angehörigen ein gemeinsames Vorgehen anzustreben.

Die Dynamik der mitwirkenden Akteure hat die Projektgruppe in Diskussionen geführt, die nicht hürdenfrei sind. Die aktuellen Resultate der einzelnen Projekte zeigen auf, dass in der Schweiz sehr unterschiedliche Rahmenbedingungen herrschen, die manchmal die Zusammenarbeit fördern, zuweilen aber auch echte Hindernisse darstellen, die den guten Willen der Akteure dämpfen.

Die Nationale Strategie ist eine lernende Organisation, die laufend Verbesserungen sucht. Die Erkenntnisse des ersten Jahres wurden genutzt, um Anpassungen vorzunehmen, wo immer sie möglich waren. Eine dieser Anpassungen ist die Schaffung der Position des Gesamtpro-

Stratégie nationale contre le cancer 2014-2017: bilan positif après une année

La première année de la Stratégie nationale contre le cancer 2014-2017 a été marquée par la dynamique positive insufflée par les Programmes nationaux contre le cancer, associée au mandat politique de mettre en œuvre une stratégie afin de mieux lutter contre les maladies cancéreuses en Suisse. Les premières démarches en vue de concrétiser cet objectif ont montré que les conditions cadres ne sont pas homogènes dans notre pays et peuvent parfois entraver la collaboration.

La Stratégie nationale contre le cancer 2014-2017 souffle sa première bougie. Une année bien remplie, marquée par la ferme volonté de passer de la multitude de projets du Programme national contre le cancer II à une stratégie nationale plus ciblée.

La Stratégie nationale peut s'appuyer sur les bases mises en place par les Programmes nationaux contre le cancer I et II. Le travail en commun, la coopération selon le principe de subsidiarité, en est l'élément clé dynamisant la progression des acteurs de la lutte contre le cancer.

Le mandat politique à l'origine de la Stratégie nationale contre le cancer renforce cette dynamique, légitime au niveau politique le travail effectué pendant de longues années dans le cadre des programmes nationaux I et II et conforte les acteurs dans leur intention d'unir leurs forces dans l'intérêt des personnes touchées par le cancer et de leurs proches.

Le groupe de projet a pu constater que si les acteurs impliqués sont dans une dynamique positive, ils rencontrent également sur leur route des obstacles. Les résultats actuels des différents projets révèlent d'énormes disparités au niveau des conditions cadres en Suisse. Si certaines favorisent la collaboration, d'autres constituent de réels obstacles susceptibles parfois de décourager la bonne volonté des acteurs.

La Stratégie nationale est une organisation cherchant constamment à apprendre et s'améliorer. Le bilan de cette première année a été mis à profit pour procéder à des adaptations. La création d'un poste de responsable de la

jektleiters, der Oncosuisse ermöglichen wird, den Auftrag vom Nationalen Dialog Gesundheitspolitik effizienter umzusetzen. Der 2. Schweizer Krebskongress am 27. August 2015 baut auf eine verbesserte Zusammenarbeit mit den Leistungserbringern auf und wird noch stärker ein gemeinsamer Anlass sein.

Wir laden Sie ein, sich an diesem Kongress ein Bild über die Aktivitäten der Strategie zu verschaffen.

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

SNC en fait partie. Elle permettra à Oncosuisse de mettre plus efficacement en œuvre le mandat qui lui a été confié par le Dialogue Politique nationale suisse de la santé. Le 2e Congrès suisse du cancer, le 27 août prochain, pourra s'appuyer sur un renforcement de la collaboration avec les fournisseurs de prestations; la Stratégie nationale y sera un partenaire à part entière.

Nous vous invitons à vous faire une idée des activités orchestrées dans le cadre de la Stratégie lors de ce congrès.

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



Nationale Strategie gegen Krebs
Stratégie nationale contre le cancer
2014–2017

2. Schweizer Krebskongress «Qualität in der Onkologie»

27. August 2015, Universität Freiburg

Am 27. August 2015 findet an der Universität Freiburg der zweite Schweizer Krebskongress statt. Der Kongress startete 2014 als gemeinsame Plattform der Leistungserbringer in der Onkologie. Das Kongressnetzwerk wurde in diesem Jahr erweitert: Vertreter der Nationalen Strategie gegen Krebs haben das Programm mitgestaltet.

Interdisziplinäre Ausrichtung

Der Schweizer Krebskongress versteht sich als Think Tank, jährliches Arbeitstreffen und Forum zur kontinuierlichen Verbesserung von Vorsorge, Behandlung, Betreuung und Forschung in der Onkologie. Die Veranstaltung wird multidisziplinär und interprofessionell gestaltet und fördert so die Zusammenarbeit und den Austausch unter den verschiedenen Leistungserbringern und Organisationen.

Breites Themenspektrum rund um Qualität

Es wurde ein attraktives Programm mit renommierten, erfahrenen Referenten aus Medizin und Gesundheitspolitik zusammengestellt. In ihren Referaten und verschiedenen Workshops sollen sie zum Hauptthema ‚Qualität in der Onkologie‘ anregend und auch kritisch zum Nachdenken inspirieren.

Lässt sich Qualität quantifizieren? Und falls ja, wie und wozu? Welchen Stellenwert hat Qualität im gesamtgesellschaftlichen Kontext, welchen in der Onkologie? Diesen und weiteren Fragen gehen zwei Inputreferate nach. Im Zentrum der Tagung stehen zehn parallel geführte Workshops, in denen die Teilnehmenden bestimmte Qualitätsaspekte vertiefen und diskutieren können. Die Palette der Themen ist breit: Wie sind Rapporte zu gestalten, um die Koordination der Behandlung für den Patienten zu verbessern? Wie lassen sich Guidelines im Praxisalltag umsetzen? Wie kann Rehabilitation und Palliativmedizin in die Behandlung von Tumorpatienten integriert werden? Führt die Zusammenarbeit von Patienten, Angehörigen und Fachpersonen in der Onkologie zu einer besseren Qualität? Verbessert die Teilnahme an Studien oder genügend finanzielle Mittel die Behandlungsqualität? Zudem werden Fragen zur Qualität der Früherkennung und der Gesundheitsförderung diskutiert. Ein weiterer Workshop schliesslich ist klinischen Registern gewidmet. Im Anschluss an die Workshops ist ein Update zur Nationalen Strategie gegen Krebs geplant.

Veränderungen aktiv mitgestalten

Wir laden Sie herzlich ein, den zweiten Schweizer Krebskongress zu besuchen und Ihr Wissen und Ihre Erfahrungen mit einzubringen. Wir freuen uns über Ihr Mitdenken und Ihre Mitarbeit. Der Kongress lebt von aktiven Teilnehmenden. Mit Kopf, Herz und Hand können wir gemeinsam etwas bewegen!

Im Namen des wissenschaftlichen Komitees
J. Nadig

Jede und jeder kann und soll sich einbringen

Interview mit Rolf Marti

Am 27. August 2015 findet der zweite nationale Krebsskongress statt. Er richtet sich an ein breites Publikum. Im Vordergrund steht der fach- und berufsübergreifende Austausch, sagt Dr. Rolf Marti, Leiter des Bereichs Wissenschaft und Entwicklung der Krebsliga Schweiz und Mitglied des wissenschaftlichen Komitees, das den diesjährigen Kongress konzipiert hat.



Herr Marti, was ist Rolf Marti

Ziel und Zweck des Krebsskongresses?

Der Krebsskongress soll alle Personen vereinen, die in irgendeiner Weise mit Krebsbetroffenen zu tun haben. Er soll das Thema in der ganzen Breite beleuchten und den Teilnehmenden einen Rundumblick verschaffen. Das übergreifende Thema ist die Qualität in der Onkologie. Sie wird mit Inputreferaten beleuchtet und in interaktiven Workshops vertieft.

Wieso steht gerade die Qualität im Zentrum?

Die Qualität ist oft ein Tabu-Thema. Überspitzt gesagt: Es sind zwar alle überzeugt, dass sie ihre Arbeit gut machen, doch niemand unterzieht sich gerne einer Prüfung. Trotzdem besteht ein breiter Konsens, dass alle Leistungen, die Krebsbetroffenen zugutekommen, bestmöglich zu erbringen sind. Der Kongress stellt entlang des gesamten Patientenpfades – von der Früherkennung bis zur Rehabilitation und Palliative Care – die Frage nach der Qualität des Angebots und wie sie gemessen wird. Von den Teilnehmenden setzen wir also eine gewisse Offenheit voraus, sich einerseits messen zu lassen – und andererseits die Kriterien offenzulegen, die bei der Beurteilung der Qualität eine Rolle spielen.

Was unterscheidet den diesjährigen zweiten Krebsskongress von seinem Vorgänger?

Der in diesem Jahr geplante Kongress ist breiter gefasst und soll neben den Leistungserbringern auch weitere Personen und Organisationen ansprechen, die Krebspatienten behandeln und betreuen. Im letzten Jahr ging es vor allem um die Behandlung, in diesem Jahr haben wir den Fokus bewusst geöffnet. Es geht auch um Fragen, die sich vor und nach der Behandlung stellen.

Was zeichnet den diesjährigen Kongress aus?

Beim Krebsskongress geht es nicht – wie oft bei anderen wissenschaftlichen Treffen – darum, irgendwelchen Superstars oder Koryphäen zu lauschen. Wir haben den Krebsskongress bewusst so konzipiert, dass der Austausch im Vordergrund steht. Dafür legen wir das Hauptgewicht auf die zehn parallel geführten Workshops. Wir bieten eine thematisch grosse Auswahl an, damit sich möglichst alle irgendwo angesprochen fühlen. Wir möchten, dass sich jede und jeder einbringen kann – und soll.

Was erhoffen Sie sich vom Kongress?

Dass beim Meinungs- und Erfahrungsaustausch neue Kontakte geknüpft werden. Und dass aufgrund dieser verstärkten Vernetzung auch neue handfeste Projekte entstehen, die zur Umsetzung der Ziele der NSK beitragen. Ich hoffe auch, dass wir dieses Jahr 300 bis 400 Teilnehmende am Kongress begrüßen dürfen, also etwa doppelt so viele wie letztes Jahr. Hoffentlich gelingt es uns dabei auch Personen zu motivieren, die sonst nichts mit Kongressen am Hut haben. Wir möchten, dass nicht nur Ärzte zusammenkommen, sondern auch Pflegende und alle anderen Fachleute, die an der Behandlung und Betreuung von Krebsbetroffenen beteiligt sind. Wir suchen den Schulterschluss mit Spezialistinnen und Spezialisten aus der Sozialberatung, aus der Gesundheitsförderung und aus der Früherkennung. Ich wünsche mir eine verstärkte Zusammenarbeit mit engagierten Leuten, die gemeinsam etwas bewegen wollen.

Guidelines: an essential tool in medicine

Matti S. Apro, Institut Multidisciplinaire d'Oncologie IMO, Clinique de Genolier

Type the words «practice guidelines cancer», or any similar combination into the search area of <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, and you will get hundreds of references, more or less relevant to what you might be looking for.



Matti S. Apro

Why are guidelines or consensus such a popular topic? There is little doubt that the rapid progress in all areas of cancer control is difficult to follow for the professional who has to apply these advances. Thus one will rely on the critical evaluation of the recent developments, done by a group of experts in order to prioritize treatments, hopefully on the basis of level I evidence. Cancer screening, surgical techniques, radiation oncology novelties, various medical treatments are topics for guidelines. And in many cases these topics are the basis for heated controversies, as studies are felt by some to be inadequate, and by others to provide more than enough evidence to justify adoption of the discussed topic. As stated by the NCCN, guidelines assist in the decision-making process of individuals involved in cancer care-including physicians, nurses, pharmacists, payers, patients, and their families-with the ultimate goal of advancing patient care in the fight against cancer. However, as discussed by our Canadian colleagues, clinicians using these recommendations and suggestions should tailor patient management according to the risks and benefits of the treatment options, patient values and preferences, and local cost and resource allocations

When reading a consensus or a guideline one should ask some questions. Is the guideline group really looking at the issues in a critical way? What is the risk of bias? How have they come to the priorities they have put forward? What has lead them to prioritize one approach compared to the others? These are legitimate questions, which are not always easily solved, as often the methodology applied is unclear. These points are commented for example in «<http://www.guideline.gov/about/inclusion-criteria.aspx>».

Applying St Gallen guidelines improves early breast cancer outcomes

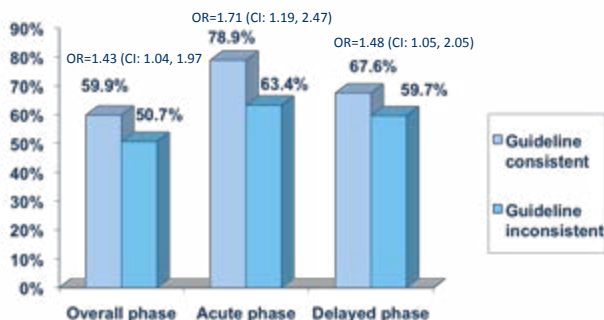
- 1541 women observed for median follow-up of 6.8 years
- Survival was 88%, 84%, and 74% in women at minimal, moderate, or high-risk of recurrence
- Virtually all women at minimal risk were treated according to the consensus (98.4% of 370)
- Adjusted hazard ratios of death were 1.0 (95% CI, 0.6 to 1.7) and 2.3 (95% CI, 1.3 to 4.0) among women at moderate risk treated according to the consensus or not, respectively
- Adjusted hazard ratios of death were 2.0 (95% CI, 1.4 to 2.8) and 2.7 (95% CI, 1.9 to 3.9), respectively among women at high-risk
- Both risk category ($P < 0.0005$) and compliance with guidelines ($P < 0.0005$) were independent significant predictors of survival

Hébert-Croteau N et al. *J Clin Oncol*. 2004;22:3685-93

Table 1

Learned societies (ESMO, ASCO, SIOG, MASCC just to name a few) and distinguished groups like NCCN have all come with their solutions to present acceptable consensus papers or guidelines. Many guidelines are published at intervals which are too long for the clinician, and some which are «revised» often contain a notable amount of opinion compared to real evidence. Often these recommendations do not take into account the somewhat complex issues of cost-benefit. On the other hand harsh criticism has been raised against agencies like NICE, which weigh in these important issues in their recommendation or not of a drug or a treatment. Guidelines which are evidence-based will be very similar one compared to the other, and more and more a set of guidelines is «recognized» by a group rather than this group «reinventing the wheel». Guidelines need often to be adapted to the reality of the country where they will be applied, and a general example is the important effort of the Breast Global Health Initiative, which recognizes that different socio-economic levels will mandate an adaptation of guidelines. Guidelines should also be accessible in the local language. This last comment is of major importance, as guidelines should be also accessible to patients, often in a «lay language», which is not a simple translation.

Following MASCC/ESMO anti-emetic guidelines improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting



- Guideline consistent chemotherapy prophylaxis significantly increases the proportion with complete response following HEC and MEC, in the overall (0-120 hours), acute (0-24 hours), and delayed phases (24-120 hours) (all $p < 0.05$)

Aapro et al, ANNALS OF ONCOLOGY, 2012

Table 2

In spite of these cautionary words, the balance is clearly tipped in favour of guidelines. Many years ago the consensus of the adjuvant breast cancer meeting in Saint Gallen was tested in clinical practice and the results showed that centers following guidelines had a better outcome for their patients, as shown in table 1. More recently, application of the guideline recommended treatment has shown an improvement of 10% in control of chemotherapy induced nausea and vomiting (table 2). And a final benefit of guidelines is that they are saving money, allowing better resource allocation.

Clinicians, or at least a majority of them, rightly feel that guidelines are useful, yet often they are not applied. Many excuses are put forward to justify non adherence, yet they should not be accepted. As an example, in a study about colorectal cancer, guideline-adherent treatment was received by 82.7% of patients. Moderate/severe comorbidity, being uninsured, having rectal cancer, older age, and increasing tumor stage were associated with increased risks of receiving nonadherent treatment. Treatment non-adherence was associated with 3.6 times the risk of death (HR, 3.55; 95% CI, 2.16-5.85) in the first year after diagnosis and an 80% increased risk of death (HR, 1.80; 95% CI, 1.14-2.83) in years 2 to 5. The detrimental effect of nonadherence declined with increasing comorbidity and varied according to age. Although medically justifiable reasons exist for deviating from Guidelines when treating patients with colorectal cancer, those who received nonadherent treatment had much higher risks of death, especially in the first year after diagnosis.

Centers of excellence can and should share their knowledge in the form of guidelines. To conclude, guidelines

are only as good as the evidence on which they are based, and this evidence is obtained only by adequate trials. And only applicable guidelines make a difference.

Additional reading

- Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening. *Thorac Surg Clin*. 2015 ;25:185-197
- Stoffel EM, Mangu PB, Limburg PJ. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk-Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Oncol Pract*. 2015 Mar 31. pii: JOP.2015.003665. [Epub ahead of print]
- Miyazaki M(1), Yoshitomi H, Miyakawa S, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2(nd) English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 22:249-73
- Djulgovic B, Kumar A, Kaufman RM, et al. Quality of evidence is a key determinant for making a strong guidelines recommendation. *J Clin Epidemiol*. 2015. 15: 52-9
- Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol*. 2015 Feb;22:49-59
- Dinan MA, Hirsch BR, Lyman GH. Management of chemotherapy-induced neutropenia: measuring quality, cost, and value. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:e1-7
- Hines RB, Barrett A Twumasi-Ankrah P, et al. Predictors of guideline treatment nonadherence and the impact on survival in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:51-60
- Echavarría MI, Anderson BO, Duggan C, Thompson B. Global uptake of BHGI guidelines for breast cancer *Lancet Oncol*. 2014;15:1421-3
- Tibau A, Bedard PL Srikanthan A, et al. Author financial conflicts of interest, industry funding, and clinical practice guidelines for anticancer drugs. *J Clin Oncol*. 2015;33:100-6
- Elsada A, Pearce F, George E, Adler A. NICE guidance on enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2014;15:1058-9
- [No authors listed] [Update on current care guideline: prostate cancer]. *Duodecim*. 2014;130(16):1666-7
- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9
- Kosimbei G, Hanson K, English M. Do clinical guidelines reduce clinician dependent costs? *Health Res Policy Syst*. 2011;9:24-29
- Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol*. 2012;23:1986-92
- Hébert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, et al. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3685-93

Correspondence:

Matti S. Aapro
IMO, Clinique de Genolier, CH-1272 Genolier
maapro@genolier.net

«We need guidelines, don't we?»

Martin F Fey, Department of Medical Oncology, Inselspital and University of Bern, Bern

Guidelines are standards, or shared experts' beliefs of what would be good and proper to do in a given clinical situation. Diligent consideration of guideline contents, hence, ought to introduce law & order into potentially individualistic and arbitrarily biased patient care, to improve outcome for the sick, and to provide a safeguard against attacks from lawyers swooping down on doctors for possible oncological malpractice. Guidelines and adherence to guidelines are backbones of much sought after cancer centre certificates. How on earth could one be critical about such a noble cause? However, if guidelines are viewed as gospel, then gospel must be challenged!



Martin F Fey

Experts writing guidelines have no conflicts of interest, have they?

Guidelines ought to be written by experts who are knowledgeable in the field and independent from unwanted influence on their judgement. Their statements should be based on scientific truth, the whole scientific truth, and nothing but the scientific truth, shunning any conflicts of interest. Is this so? For example, in 2011 an expert panel issued guidelines on behalf of the European Leukemia Net on how to treat chronic myelogenous leukaemia with tyrosine kinase inhibitors of which there are now several available in a rather competitive market¹. However, among the 14 authors, only two did not disclose any conflict of interest i.e. a commercial relationship with pharmaceutical companies marketing one or the other drug at stake. One of them was from a Norwegian Institute of Chemistry unlikely to prescribe drugs to CML patients, and the other one a haematologist. Although many colleagues emphatically claim, that their relation with industry will not in the least cloud their independent judgement (perish the thought!), one may duly question whether this is really true. Financial ties with industry are not unilateral, but reciprocal, and industry normally does not give free meals. Receiving generous sums from pharma companies (research grants to become famous, conferences where one may shine in the limelight, and personal payments for speaking at satellite symposia) does shape one's way of interpreting data from clinical drug trials. A recent paper

came to the view that author financial conflicts of interest are prevalent, and endorsement of a specific drug seems to be more common when authors have such relations with the pharmaceutical company marketing that drug².

Guidelines clarify controversial issues, do they?

Are you uncertain as to whether PSA screening for early prostate cancer is worth man's while or not? Experts should know, shouldn't they? In 2009 and 2010, the American and the Japanese Urological Association were in favour, the American Cancer Society was luke-warm, as was the European Urology Association in 2005. That same body of learned experts converted to a «rather NO» in 2010, hence to the same view propagated by the German Society of Urology one year later. At that time the Swiss Medical Board was dead against the PSA, and they had found a firm ally in the US Preventative Health Service Task Force with their negative statement issued in 2008. A survey of more recent recommendations reinforces a word of caution against wide-spread PSA screening³. Are you any wiser by now? A fresh analysis of the quality of prostate cancer practice guidelines comes to the somewhat sobering conclusion, that clinical practice guidelines from different organizations on the treatment of localized prostate cancer are of variable quality and fall short of current standards, especially in applicability and stakeholder involvement⁴.

The St. Gallen Breast Cancer Consensus Statements are regularly produced at the respective Conferences (now held in Vienna for a variety of reasons). They spread the gospel of the do's and don'ts in this field, and hence are viewed as guidelines⁵. Their problem lies in the fact that consensus statements are collected through voting among panel members rather than by structured data review. If democracy, for all its traditional uncontested political value, were an established technique for finding the truth, the Swiss with their regular voting exercises at the national, cantonal and local political level would be sure to find the truth and sooth on many issues several times a year! A survey of (vote-negative) guidelines, and (vote-positive) consensus statements, resp., in rheumatoid arthritis suggests that the quality of evidence-based guidelines may be superior to that of consensus conferences. A recent survey evaluated consensus statements and practice guidelines in oncology, and came to the same verdict^{6,7}.

The practicality of guidelines is uncontested, is it not?

A delightful paper looked at the (hypothetical) case of a 79 years old woman with hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, osteoarthritis, and chronic obstructive pulmonary disease⁸. In order to comply with all published recommendations (for her benefit, of course) the poor woman would have been asked to get up at 7 a.m. every morning (including Sunday) to take alendronate, and sit up over 30 min for that, whilst checking her feet for sequelae of her diabetes (not an easy task, if you care to try it out). At 8

a.m. she was required to swallow calcium, vitamin D, a diuretic pill, lisinopril for her blood pressure, glyburide for her blood sugar, aspirin and metformin (both apparently also help to keep cancer away), naproxen and omeprazole, whilst trying to find time to eat her breakfast, with a low intake of dietary unsaturated fat and cholesterol, of course. After a guideline-structured lunch, she had some guideline-free spare time in the afternoon. Dinner (again on a low fat and cholesterol basis) would be topped up by yet more metformin, calcium and vitamin D, as well as lovastatin and naproxen. Keeping up with such a daily programme requires stamina, and a somewhat rigid belief in the benefits of modern medicine. Not all will comply!

In a more general way of looking at the problem, one ought to investigate the four steps to implement the practical use of guidelines. Doctors need to be *aware* of them, *agree* with them, *adopt* them in daily practice and *adhere* to them over time. Compliance with these four steps goes down the drain step-wise in the very same order as I listed them, as nicely shown in a systematic review on the use of guidelines⁹. This statement is of course not so much a criticism of the guidelines as such, but rather of the attitude of clinicians towards them. However, guidelines, if eventually useful, must be put into practice, and that is where things turn out to be more complicated than what we like to believe.

Guidelines improve quality of patient care, do they?

A lovely British proverb has it that «The proof of the pudding is in the eating». When we expect that adherence to guidelines necessarily improves the quality of cancer care, we ought to look into the evidence behind that presumption.

The prognosis of patients with colo-rectal cancer treated in compliance with NCCN guidelines seems to be better than the outlook of patients who received non-adherent treatment¹⁰. Similar findings were reported for other tumour types. However, no benefit for survival was identified among patients with non-small cell lung cancer¹¹. A fair proportion of them did not get lymph node sampling as requested by guidelines, but the outcome was the same (perhaps because lymphadenectomy has no impact on survival, as possibly true in other cancers?). One gains the impression that for all their problems, guidelines may introduce some stringency into clinical practice, which in turn conveys possible benefit to patients, but a well structured literature review would be warranted to back up this conclusion.

Guidelines are always up-to-date, aren't they?

ESMO take care to spruce up their «Clinical practice guidelines» at regular intervals. As I write this article I have a draft of a revised ESMO guideline on my computer desk top to review, and a firm yet gentle reminder in my mail box from the subject editor of the ESMO working group to remind me that my review is due in one week. This is how it should be. Not all bodies issuing guidelines adopt such a stringent long-term maintenance of their

publications. ASCO for one do produce guidelines, of high quality content, but at irregular intervals and much less comprehensively than what ESMO practice. Regular reviewing of guideline contents is to my mind mandatory, and a tool of quality assurance in its own right.

My appraisal is pretty derogatory, isn't it?

I do not advocate the practice of evidence-independent arbitrary «I know best what's good for my patient anyway» cancer medicine, in total disrespect of well established standards, and I am not at all against guidelines as a matter of personal principle or belief. Guidelines may be seen as a map or a global positioning system (GPS) guiding one through the jungle of original publications.

However, critical inspection of any issue in our complicated field is a requirement to maintain good clinical practice, and this approach should not stop short of examining holy cows or grails in oncology, including guidelines. AGREE II (Appraisal of Guidelines, REsearch and Evaluation) is a generic instrument to assess the process of guideline development and reporting of this process in the guidelines (AGREE is not applied to consensus conferences!)¹². Assessment of cancer guideline quality with this technique recently came to the conclusion that there is significant variation in clinical practice guideline development processes and their scientific content. When recommendations between guidelines are incoherent or conflicting, there seems to be no reliable resource to guide high-quality evidence-based cancer care. The quality and consistency of clinical practice guidelines are thus in constant need of improvement¹³.

References

1. Blood 2011; 118: 1208-15
2. J Clin Oncol 2015; 33: 100-6
3. Eur Urol 2014; 65: 124-37
4. J Urol 2014 Nov 4. pii: S0022-5347(14)04811-3. doi: 10.1016/j.juro.2014.10.105. [Epub]
5. Ann Oncol 2013; 24: 2206-23
6. Arthritis Rheum 2008; 59: 1625-38
7. PLoS One 2014 Oct 17;9(10):e110469. doi:10.1371/journal.pone.0110469
8. JAMA 2005; 294: 716
9. Postgrad Med J 2011; 87: 670-9
10. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13: 51-60
11. Cancer 2011;117:134-42
12. CMAJ 2010. DOI:10.1503/cmaj.090449
13. Cancer 2015; 121: 783-789

Personal COI declaration: I have recently become a Novartis shareholder, and I have yet to find out how this might cloud my judgement.

Correspondence:

Prof. Martin F Fey, Department of Medical Oncology
Inselspital and University of Bern, CH - 3010 Bern
martin.fey@insel.ch (to be used for comments, friendly and otherwise)

Qualitätslabel für Brustzentren auf Erfolgskurs

Das Qualitätslabel der Krebsliga Schweiz und der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie ist bisher zwölf Brustzentren verliehen worden. Dadurch erhält bereits die Hälfte der neu an Brustkrebs erkrankten Frauen in der Schweiz die bestmögliche Behandlung und Betreuung.

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter, und Mark Witschi,
Leiter Geschäftsstelle Q-Label, Krebsliga Schweiz

Das Qualitätslabel der Krebsliga Schweiz (KLS) und der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie (SGS) ist im Jahre 2011 lanciert worden. Das Label definiert, welche Voraussetzungen eine gute Behandlung und Betreuung ermöglichen und bietet daher betroffenen Frauen eine Orientierungshilfe an. Bei den Brustzentren stösst es auf wachsendes Interesse: Bisher ist das Schweizer Qualitätslabel bereits zwölf Mal verliehen worden. Die zertifizierten Zentren behandeln – zusammen mit drei weiteren Zentren, welche ein anderes anerkanntes Label (der Europäischen Brustkrebsvereinigung oder der Deutschen Krebsgesellschaft) haben – gut die Hälfte der in der Schweiz neu erkrankten Frauen. Das bedeutet, dass rund 3000 der jährlich 5500 neu an Brustkrebs erkrankten Frauen hierzulande die bestmögliche Behandlung erhalten.

Angepasste Qualitätskriterien

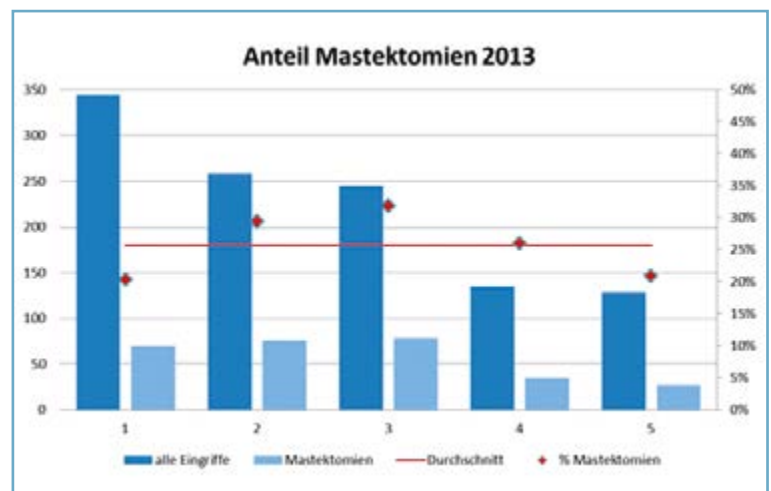
Denn das Qualitätslabel zeichnet Brustzentren aus, die rund hundert verschiedene Qualitätskriterien erfüllen. Entscheidend ist zum Beispiel, dass die Brustkrebspatientinnen von einem erfahrenen und interdisziplinären Team behandelt und betreut werden, das sich in seiner Arbeit an aktuellen Leitlinien für Diagnostik und Therapie richtet. Weitere Kriterien betreffen etwa die Verfügbarkeit bestimmter technischer Einrichtungen, die Teilnahme an klinischen Studien sowie die Information und die Nachsorge der Patientinnen.

Im letzten Jahr hat eine Arbeitsgruppe der SGS die Qualitätskriterien überarbeitet – und einige Anpassungen vorgenommen. So ist beispielsweise neu vorgeschrieben, dass das Brustzentrum jeder Patientin zwei Konsultationen bei einer spezialisierten Fachperson für Onkologiepflege, einer so genannten Breast Care Nurse, anbieten muss. Der Breast Care Nurse soll dabei ein Raum für Gespräche zur Verfügung stehen, der die Intimität der Patientin schützt. Zudem soll sich die Breast Care Nurse auch kontinuierlich weiterbilden.

Stetiger Fortschritt

Auch für 2015 planen verschiedene Brustzentren, sich zertifizieren zu lassen. Die Nachfrage am Qualitätslabel ist ungebrochen gross. Das Ziel bleibt weiterhin, dass in naher Zukunft alle Brustkrebspatientinnen in der Schweiz Zugang zu zertifizierten Zentren haben und damit von einer optimalen Versorgungsqualität profitieren können. Die KLS und die SGS sind überzeugt, dass dies mit gutem Willen und grossem Einsatz von allen Seiten möglich ist. Doch auch bereits zertifizierte Brustzentren können sich in ihren Dienstleistungen stetig weiter verbessern. Ein wichtiges Instrument zur Messung des Fortschritts ist die gemeinsame Datenbank. In der so genannten Swiss Breast Center Data Base (www.sbcdb.ch) werden die Daten der Brustzentren erfasst und anhand eines sogenann-

Abb: Anzahl Eingriffe und Anteil Mastektomien in fünf Brustzentren der Schweiz. Es wurden nur diejenigen Zentren berücksichtigt, deren Daten vollständig in der Datenbank erfasst sind.



ten Benchmarks verglichen. Die Auswertung erfolgt teil-anonymisiert, das heisst jedes Zentrum kann die eigene Leistung mit der durchschnittlichen Leistung vergleichen. Dabei gilt: Dieser Vergleich ist umso aussagekräftiger, je vollständiger die eingegebenen Daten sind.

Korrekte und vollständige Daten tun not

Leider fehlen noch viele Daten aus dem Jahr 2013. Eine ausgiebige Analyse ist deshalb noch nicht möglich. Trotzdem zeigt eine erste Auswertung der Daten, dass Mastektomien zwischen 20 und 35 Prozent aller onkologischen Eingriffe ausmachen (Abbildung). Diese Spannweite ist mit internationalen Daten vergleichbar. Sie lässt weder auf eine Unter- noch auf eine Überversor-

gung schliessen, sondern bestätigt das aktuell gängige Vorgehen bei Brustkrebsfällen.

Newsletter und weitere Informationen:
www.krebsliga.ch/q-label

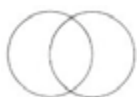
Korrespondenz:

Dr. med. Mark Witschi
Leiter Geschäftsstelle Q-Label
Krebsliga Schweiz
q-label@krebsliga.ch



FÜNFTES SYMPOSIUM INTEGRATIVE ONKOLOGIE UND FORSCHUNG

SchwerpunkttHEMA Integrative Kinderonkologie



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

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

Vorträge

Integrative Kinder- und Jugendmedizin: Modeerscheinung oder Notwendigkeit?

Prof. A. Längler, Universität Witten/Herdecke

Trends und Highlights in der Integrativen Onkologie

Dr. A. Templeton, Kantonsspital St. Gallen

Moderne Kinderonkologie: Gibt es überhaupt Bedarf für Komplementärmedizin?

Dr. J. Greiner, Ostschweizer Kinderspital

Der ganzheitliche Blick: Medizin, Naturwissenschaften und die Pädiatrische Onkologie

Prof. G. Henze, Charité Universitätsmedizin Berlin

Meet the Experts

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

Projekt-Workshops

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

Weitere Informationen:

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

Aktualisierte Qualitätsstandards – auch für die organisierte Brustkrebs-Früherkennung in der Schweiz

Claudia Kessler, Dr. med. MPH, FMH Prävention und Gesundheitswesen, Konsultantin der Krebsliga Schweiz
 Ursula Zybach, Ing. ETH, Geschäftsführerin Denk-Art 13 GmbH, ehemalige Bereichsleiterin Prävention und Früherkennung der Krebsliga Schweiz



Claudia Kessler



Ursula Zybach

Am 14. November 2014 konnte dem Bundesamt für Gesundheit BAG ein Vorschlag über «Qualitätsstandards für die organisierte Brustkrebs-Früherkennung in der Schweiz» eingereicht werden. Das Dokument enthält verbindliche Mindeststandards für diesen Bereich, die schweizweit Gültigkeit erhalten sollen. So werden zum Beispiel jährliche Mindestlese- respektive Untersuchungszahlen für alle an Programmen beteiligten Radiologinnen und Radiologen sowie für MTRA-Fachpersonen vorgeschlagen.

Gibt es einen Grund, warum das Mammografie-Screening bei einer Frau in der Deutschschweiz nach anderen Qualitätsstandards vorgenommen werden sollte, als bei ihrer Cousine in der Westschweiz oder ihrer Freundin im Nachbarkanton? Möchten Ärztinnen und Ärzte, bei denen Frauen Rat suchen, nicht sicher sein, dass die Screening-Untersuchung, welcher sich ihre Patientin eventuell unterziehen wird, von qualifiziertem Fachpersonal durchgeführt wird – Fachpersonal, das gemäss den aktuell geltenden Richtlinien ausgebildet ist, über die nötige Erfahrung und Anwendungsroutine verfügt und seine Arbeit auf aktuelle nationale Richtlinien abstützen kann?

Fragestellungen wie diese haben dazu geführt, dass in der Nationalen Strategie gegen Krebs, welche 2013 im Rahmen des «Dialogs Nationale Gesundheit von Bund und Kantonen» verabschiedet wurde, folgendes Ziel gesetzt wurde: «Die Verordnung über die Qualitätssicherung bei Programmen zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammografie (SR 832.102.4, 1.6.1999) ist an die aktuellen Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung bei der Brustkrebsvorsorge und -diagnose angepasst» [1]. Diese Aktualisierung erleichtert auch die von swiss cancer screening verfolgte Harmonisierung der Programmlandschaft in der Schweiz.

Einheitliche Qualitätsstandards finden in der Vernehmlassung Unterstützung

In Absprache mit dem Bund hat 2012 eine breit abgestützte Arbeitsgruppe unter der Federführung der Krebsliga Schweiz ihre Arbeit aufgenommen. Basierend auf den aktuell geltenden europäischen Richtlinien (4. Ausgabe aus dem Jahr 2006 [2]) sollte ein Vorschlag für nationale Qualitätsstandards erarbeitet werden. Diese sollten die überholte Verordnung aus dem Jahr 1999 ersetzen.

Die einberufene Arbeitsgruppe umfasste die wichtigsten Fachgesellschaften, Verbände, Patientenorganisationen, Vertreter und Vertreterinnen aus Screening-Programmen sowie Expertinnen und Experten aus Wissenschaft und Public Health. Die an diesem Prozess beteiligten Organisationen und ihre Vertreterinnen und Vertreter werden im Anhang der Qualitätsstandards (S 24) aufgelistet, siehe unter www.krebsliga.ch/mammografie.

Dass dieses Anliegen von besonderer Bedeutung ist, zeigte zu Beginn des Jahres 2014 auch ein breit angelegtes Vernehmlassungsverfahren unter Fachgesellschaften, Verbänden, Patientenorganisationen, Kantonen und Behörden. Das Konsultationsergebnis ergab eine klare grundsätzliche Rückmeldung: einheitliche und aktuelle Qualitätsstandards für das Mammografie-Screening in der Schweiz werden unterstützt, denn nur die Wahrung hoher Qualitätsstandards erlaubt es, durch Screening die intendierte präventive Wirkung zu erzielen und das Nutzen- / Schadenverhältnis – ein inhärentes Phänomen jedes Screening-Programmes – zu optimieren.

In einem Kontext, in dem nicht nur betroffene Frauen sondern zum Teil auch ihre Ärztinnen und Ärzte durch die Publikation des umstrittenen Berichts des Swiss Medical Boards [3] verunsichert sind, kommt diesen Qualitätsanliegen aus Sicht der Konsultierten eine besondere Bedeutung zu.

Ein intensiver, partizipativer Prozess mit dem Ziel der Harmonisierung

Die europäischen Richtlinien, von denen als Grundlage ausgegangen wurde, stellen Empfehlungen dar, welche für den Bedarf der einzelnen Länder an die jeweiligen Gesundheitssysteme angepasst werden können. In einem ersten Schritt wurde das 416-seitige europäische Richtlinienndokument im Hinblick auf seine Relevanz für die Schweiz zusammengefasst. Die Essenz wurde übersetzt übernommen, wobei jeweils mit den Mitgliedern der Arbeitsgruppe geprüft wurde, ob die Vorgaben im Schweizerischen Kontext sinnvoll umgesetzt werden können, respektive ob es für den hiesigen Bedarf eigene oder zusätzliche Vorgaben brauche. Dabei wurde stets darauf geachtet, dass die Qualitätsanforderungen gegenüber Partikularinteressen oder Besitzstandswahrung den Vorrang erhielten. Klares Ziel war die Verbesserung und Harmonisierung der Qualität und nicht die Abbildung des Status Quo.

Es folgte ein zweijähriger partizipativer Prozess, welcher im Auftrag der Krebsliga Schweiz von einer neutralen Gutachterin fachlich begleitet wurde. In intensiven Diskussionen und dank zahlreicher Expertenkonsultationen gelang es schliesslich, in allen kontroversen Fragen Lösungsvorschläge zu erarbeiten, welche von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe mitgetragen werden können. Mit den knapp 50, zum Teil ausführlichen Rückmeldungen aus dem Vernehmlassungsverfahren konnte sichergestellt werden, dass Anliegen und Positionen eines erweiterten Stakeholderkreises in die Finalisierung des Dokuments einbezogen wurden.

Lokale Umsetzung – nationales Qualitätsniveau

Am 14. November 2014 konnte dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) ein Vorschlag für «Qualitätsstandards für die organisierte Brustkrebs-Früherkennung in der Schweiz» eingereicht werden. Das Dokument enthält auf 16 Seiten jene Standards, welche für die Schweiz als verbindliche, minimale Qualitätsstandards für diesen Bereich vorgesehen sind. Neu wurden jährliche Mindestleserespektive Untersuchungszahlen für alle an Programmen beteiligten Radiologinnen und Radiologen sowie Fachpersonen für MTRA eingeführt. Zudem wurden organisatorische Fragen, Abläufe und Zuständigkeiten geklärt, aber auch das Zusammenspiel zwischen Screening und den weiteren Abklärungen von positiven Befunden geregelt. Einzelheiten sind dem Dokument unter www.krebsliga.ch/mammografie zu entnehmen.

Der erarbeitete Vorschlag stellt eine gute Basis dar, um das Mammografie-Screening zukünftig in Programmen mit weiterhin lokaler Prägung in der Umsetzung aber national

einheitlichem, hohem Qualitätsniveau anbieten zu können. Um sicher zu stellen, dass die hiesigen Programme mit den Entwicklungen im übrigen Europa Schritt halten, sollen die Standards zudem periodisch den Neu-Auflagen der europäischen Richtlinien angepasst werden.

Der Entwurf für die Qualitätsstandards wird nun vom BAG und der Eidgenössischen Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen (ELGK) geprüft. Im Anschluss sollen dem Departement des Innern geeignete Umsetzungsmassnahmen vorgeschlagen werden.

Heute haben Frauen ab dem 50. Lebensjahr in zwölf Kantonen der Schweiz die Möglichkeit, alle zwei Jahre ihre Brust im Rahmen eines Programmes mammografisch untersuchen zu lassen. In der Zweijahres-Periode 2010/2011 nahmen in sieben Kantonen und im Berner Jura rund 120 000 Frauen diese Möglichkeit wahr, was zirka der Hälfte der eingeladenen Zielgruppe entspricht [4]. Seit 2009 ist das Mammografie-Screening in der Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV, verankert. Die Kosten für die eigentliche Untersuchung werden – ohne Belastung der Franchise – vom Krankenversicherer übernommen. Die Kantone finanzieren die Programmorganisation. Basierend auf der aktuellen Evidenzlage und den geltenden internationalen Empfehlungen (Weltgesundheitsorganisation, Europäische Kommission, etc.) empfiehlt die Krebsliga Schweiz gemeinsam mit anderen Fachorganisationen und Verbänden die organisierte Brustkrebsfrüherkennung im Rahmen von Screening-Programmen. Das Ziel einer flächendeckenden Ausweitung der organisierten Brustkrebs-Früherkennung auf alle Kantone der Schweiz wird auch vom Bundesamt für Gesundheit mitgetragen¹.

Referenzliste

1. K. Kramis, B. Ruckstuhl, and M. Wyler, «Nationale Strategie gegen Krebs 2014-2017», 2014.
2. «European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition», European Commission, 2006.
3. Fachgremium SMB, «Systematisches Mammographie-Screening», Swiss Medical Board, 2013.
4. J. Bulliard, M. Zwahlen, and J. Fracheboud, «Monitoring-Bericht Mammografiescreening in der Schweiz, Daten 2011», im Auftrag von swiss cancer screening, 9/2014.

Korrespondenz:

Patrick Imhof
Krebsliga Schweiz
Effingerstrasse 40, Postfach 8219, CH-3003 Bern
Tel. +41 (0)31 389 93 17
patrick.imhof@krebsliga.ch
www.krebsliga.ch/mammografie

1. Siehe dazu BAG, «Früherkennung von Brustkrebs» unter <http://www.bag.admin.ch/aktuell/00718/01220/index.html?lang=de&msg-id=51934>, accessed 25.11.2014

Care for premenopausal patients with breast cancer: a persisting challenge

Manuela Rabaglio^{1,2}, Monica Ruggeri¹, Rudolf Maibach¹

¹ IBCSG Coordinating Center, Effingerstrasse 40, Bern

² Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern

About every fifth woman newly diagnosed with breast cancer (BC) is below the age of 50 and can be considered premenopausal. The development of treatment strategies in BC has traditionally focused on the much larger population of postmenopausal patients. The International Breast Cancer Study Group IBCSG has included premenopausal patients in several of its early adjuvant trials, maintaining a continuous commitment to improve outcome in young patients.

Trial V showed that in the premenopausal population longer duration of chemotherapy have significantly greater DFS and OS compared with the perioperative chemotherapy alone group and early initiation of chemotherapy may be better than delayed commencement for premenopausal patients with ER-absent tumors. Amenorrhea was associated with a better outcome [1,2].

Trial VIII showed that chemotherapy alone and goserelin alone provided similar outcomes, whereas chemotherapy followed by goserelin provided a statistically non-significant benefit compared with either modality alone, due largely to the results for the younger patients (< 40) [3]. Quality of life (QoL) results showed that patients who received Goserelin alone showed a marked improvement or less deterioration in QoL measures over the first 6 months than those treated with CMF. By 36 months there were no differences except hot flushes [4].

Trial 11 showed that in nodal positive, hormone-sensitive, premenopausal patients the addition of chemotherapy (ACx4) to endocrine therapy alone with ovarian function suppression (OFS) and tamoxifen did not improve outcome. However the trial was closed prematurely due to low accrual, thereby limiting the power of the comparison [5].

Towards the end of the '90 the IBCSG conducted a trial investigating the efficacy of high-dose chemotherapy vs

standard therapy in high-risk pre-menopausal or young post-menopausal women (≤ 65). At 12 years median follow-up, the dose-intensive (DI-EC) regimen shows a better DFS compared with standard dose chemotherapy (SD-CT) for all patients and the ER-positive subpopulation, leading to the hypothesis that efficacy of DI-EC may relate to its endocrine effects. Despite greater initial toxicity, quality-adjusted survival was similar or better with DI-EC compared with SD-CT [6]. Because of the introduction of new treatments (taxanes, targeted treatments), the development of dose-intensive regimens was abandoned.

In 2003, IBCSG started a suite of complementary trials for adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early BC. The SOFT and TEXT trials investigate the role of OFS for women who remain premenopausal and are treated with tamoxifen, and the role of aromatase inhibitors for women treated with OFS. SOFT and TEXT have been analyzed and presented last year. The long awaited results in brief:

The SOFT trial studies the role of OFS by monthly injections of the GnRH agonist triptorelin, surgical removal of both ovaries, or radiation of the ovaries. The results shows that over the whole trial population, OFS did not significantly correlate with outcome. However, in the cohort of women who had a sufficient risk of recurrence to warrant adjuvant chemotherapy and who had premenopausal estradiol levels despite chemotherapy, ovarian suppression in addition to tamoxifen reduced the risk of breast-cancer recurrence, as compared with tamoxifen alone. Not all women enrolled in SOFT received chemotherapy; this is a decision by the doctor and patient together, taking into consideration factors like age and tumor pathology. The trial shows that women who are older (average age 46 years), closer to natural menopause onset, and having a BC pathology with a more favorable prognosis did very well; more than 95% were free from BC recurrence after 5 years with tamoxifen alone. No benefit from OFS could be detected in this group [7].

Patient-reported quality of life assessed throughout the trial helps to put the treatments into perspective. Mood, physical well-being, and global quality of life did not differ between the treatment groups. Although women treated with tamoxifen plus OFS initially reported worse hormone-related symptoms and sexual functioning than those receiving tamoxifen alone, after 2 years most differences between treatment groups were no longer apparent. The data of the TEXT trial were combined with the two arms of the SOFT trial consisting of OFS plus endocrine treatment in order to compare the efficacy of tamoxifen with the efficacy of the aromatase inhibitor exemestane. In premenopausal women use of an aromatase inhibitor

like exemestane requires suppression of estrogen produced by the ovaries. The analysis of the two studies combined show that treatment with exemestane plus OFS reduces the risk of developing any invasive cancer by 28%, and reduces the risk of developing invasive BC recurrence by 34%, compared to treatment with tamoxifen plus OFS [8].

These results provide a new treatment option for young women with hormone-sensitive BC. They demonstrate that an aromatase inhibitor, previously recommended only for postmenopausal women, is also effective for premenopausal women when combined with ovarian function suppression. In the two treatments studied, the quality of life reported by the patients is similar overall, as is the frequency of severe side effects. The side effects reported in this premenopausal population are similar to those in postmenopausal women in which tamoxifen and aromatase inhibitors are widely prescribed.

The results of SOFT and TEXT found their way into the St. Gallen Consensus (21 March 2015 in Vienna, [9]): All premenopausal women with endocrine responsive BC should receive an adjuvant endocrine treatment with tamoxifen for 5-10 years. Additional ovarian function suppression (OFS) should be considered for younger women (≤ 35) or with risk factors (≥ 4 positive lymph nodes, grade 3, or adverse result of multi-gene test, if available) as well as for women remaining premenopausal after chemotherapy. In case OFS is given the use of an aromatase inhibitor instead of Tamoxifen can be discussed in patients with unfavorable risk factors.

POEMS (SWOG S0230/IBCSG 34-05) is a SWOG-coordinated phase III randomized trial to evaluate whether LHRH analog administration (goserelin) with chemotherapy for early stage BC would reduce premature ovarian failure (POF) in premenopausal patients with stage I-IIIa ER/PR-negative BC. The investigators concluded that LHRH analog administration with chemotherapy was associated with less POF and more pregnancies. In an exploratory analysis, goserelin use in premenopausal ER-negative BC was associated with improved DFS and OS [10].

IBCSG participated in the fertility survey IBCSG 29-03/ BIG 3-98 coordinated by the EORTC among early stage BC patients younger than 35 years to evaluate the acceptance of chemotherapy in the context of infertility risk. The authors concluded that for the majority of young patients with BC, cure remains their first priority; for this, they are willing to accept a considerable decrease in future fertility, and only less than 10% will forego chances of cure to preserve fertility [11].

Despite the extensive literature on BC, few data are still available about issues unique to younger women with BC. Young women with BC face a variety of unique medical and psychosocial issues as a result of their diagnosis and treatment. In particular, infertility, premature menopause, and sexual dysfunction following treatment are of great concern for these patients and may contribute to the greater distress observed in this population.

IBCSG's Program for Young Patients

Conducting prospective clinical studies on these topics is challenging, given the relatively small numbers of young women with BC and the emotional and preference-laden issues involved. Results cannot be achieved without a global commitment by both patients and investigators.

In 2009, the IBCSG, within the BIG–NABCG Endocrine Working Group collaboration, committed to the ambitious Program for Young Patients (PYP) aimed to provide healthcare professionals information to better understand and manage their specific needs, designing possible targeted solutions. Currently the PYP includes two studies:

IBCSG 43-09 HOHO is the Young Women's Breast Cancer Study, and HOHO stands for «Helping Ourselves Helping Others». It is a longitudinal cohort study of 300 young women with BC (early or advanced) in selected institutions in Switzerland and Italy. Patient surveys and medical record review are utilized. Women are surveyed every 6 months for the first 3 years after diagnosis, then yearly thereafter for an additional 7 years (for a total follow-up of 10 years following diagnosis). The study is ancillary to of the original project developed by investigators at the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) in US which is currently ongoing in the same patient population in Eastern Massachusetts. The original US instruments have been adapted to be used in the socio-demographic and psychological context of Europe.

The main objective of the study is to characterize the population of BC patients ≤ 40 years at diagnosis and in follow-up regarding disease and psychosocial outcomes (e.g., presentation and disease characteristics, fertility and menopausal issues, and long term outcome). The study is ongoing and has accrued 257 patients up to end of March 2015, 69 of them by Swiss sites.

Young BC patients often face the disease before having addressed their family planning. The best available retrospective evidence suggests that pregnancy after BC does not negatively impact disease outcome in patients with endocrine sensitive BC and is safe for the offspring but no definitive information is available to recommend a safe interval from BC diagnosis to pregnancy [12]. The

IBCSG 48-14 POSITIVE study will investigate endocrine therapy (ET) interruption to enable conception for young women between 18 and 42 years of age with endocrine responsive early BC who received adjuvant ET for 18 to 30 months and wish to attempt pregnancy. The main objectives are:

- To assess the risk of BC relapse associated with temporary interruption of endocrine therapy to permit pregnancy
- To evaluate factors associated with pregnancy success after interruption of endocrine therapy.

The study will also allow for the testing of biologic correlates of pregnancy and disease outcome. In addition, a psycho-oncology companion study will explore psychological distress, fertility concerns and decisional conflicts. A total of 500 patients are planned to be recruited into the trial in approximately 4 years. To reach this accrual, a consortium of more than 70 investigators and 21 countries worldwide has been built.

The trial is currently being activated in Switzerland (9 out of 13 planned sites are open and already enrolled 2 patients until the end of March), Australia (1 patient) and Italy. Other countries are scheduled for activation soon (Spain, Greece, Belgium, Hungary). The activation in North America by Alliance Group is anticipated for June 2015.

Patients' opinion was deemed crucial to successfully plan the development and sustainability of the whole plan. Before launching the project, the consortium decided to test the extent of patients' interest in the research question. A survey to explore young patients' interest in a study addressing pregnancy after BC was therefore launched and conducted worldwide from September 2012 to March 2013.

The data provide additional evidence that maternity desire, especially at diagnosis, is common in young women and should be adequately addressed by healthcare providers [13].

References

1. Ludwig Breast Cancer Study Group. Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 320:491-496, 1989
2. Ludwig Breast Cancer Study Group. Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. Inadequacy of a single perioperative cycle. *N Engl J Med* 319:677-683, 1988
3. Aebi S and Castiglione-Gertsch M. Adjuvant endocrine therapy for the very young patients. *The Breast* 12:509-15, 2003
4. Bernhard J, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin compared with either modality alone: the impact on amenorrhea, hot flashes, and quality of life in premenopausal patients—the International Breast Cancer Study Group Trial VIII. *J Clin Oncol* 25:263-270, 2007
5. Thürlimann B, et al. Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast Cancer Res Treat* 113:137-144, 2009
6. International Breast Cancer Study Group. Multicycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. *J Clin Oncol* 24:370-378, 2006
7. Francis PA, Regan MM, et al, for the SOFT investigators and the International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 372:436-446, 2015
8. Pagani O, et al; the TEXT and SOFT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 371:107-118, 2014
9. http://www.oncoconferences.ch/mm/mm001/SG-BCC_2015_Vienna_Consensus_Voting_Results_Answers_in_.pdf
10. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL Jr, Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KSGoserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy.; POEMS/S0230 Investigators. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):923-32
11. Senkus E, Gomez H, Dirix L, Jerusalem G, Murray E, Van Tienhoven G, Westenberg AH, Bottomley A, Raponi J, Bogaerts J, Di Leo A, Nešković-Konstantinović Z. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology* 23:173-182, 2014
12. Azim HA, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):73-9
13. Pagani O., et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *The Breast* (2015), in press

Correspondence:

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

Hypofractionated radiation therapy following breast-conserving surgery for breast carcinoma

Studer Gabriela¹, Glanzmann Christoph¹,
Linsenmeier Claudia¹, Zwahlen Daniel²

¹Radiation Oncology, University Hospital Zurich, Zürich, Switzerland

²Institute for Radiotherapy, Cantonal Hospital Graubünden, Chur, Switzerland

Other affiliations: Member SAKK Project Group Breast Cancer, Member SAKK Project Group Urogenital Tumors, Vice-President SAKK Graubünden, President Swiss Society of Radiation Oncology SRO, Consultant Department of Radiation Oncology University Hospital Zurich

1. Introduction

Postoperative radiotherapy (RT) following breast conserving surgery is the standard treatment in most patients, reducing the rate of local recurrence (LR) and improving overall survival [1–4]. The most common RT regimen consists of 25x2.0 Gy=50 Gy/5 weeks to the whole breast +/- 5x 2.0 Gy boost (standard or conventional fractionation RT). Despite of a considerable amount of prospective randomized long term data on hypofractionated RT schedules (HRT: doses >=2.5- ~3.2 Gy/fraction), the clinical implication and acceptance of HRT is still limited [5].

This contribution aims to address the most debated questions in whole breast HRT based on available facts.

2. Some basics in RT fractionation

Fractionation sensitivity: the biological effect of a defined dose, applied in one or a few minutes, increases with increasing total dose applied during this session. This fractionation sensitivity is in many but not in all normal tissues higher than in many tumors: resulting in a relative higher sparing effect in many normal tissues using doses per fraction <=2.0 Gy: standard or conventional fractionation RT (CRT) has a higher sparing effect in normal tissue than in tumor.

Using higher doses per fraction (hypofractionated RT (HRT)), the total dose has to be reduced to achieve the same effect as with CRT, resulting in a reduced total treatment time (TTT, acceleration relative to CRT). In ran-

domized trials in head neck cancer, acceleration increased the tumor control rate, usually explained by compensating the effect of repopulation: tumor cells surviving a fraction go into mitosis after some time. Extending the TTT can result in a loss of effectivity of about 0.7 Gy/day in the tumor, but not in normal tissue. There is also evidence that some tumors have similar fractionation sensitivity as normal tissues. According to current research certain subgroups of the same tumor type have a steeper increase of sensitivity with the fractional dose than the normal tissue, depending on molecular profiles and other characteristics. If the high dose can be sufficiently limited to the tumor tissue, high fractional doses can have significant advantages (e.g. radiosurgery). In palliative RT, usually lower total doses are applied and HRT is often advantageous.

Many publications after 1970 reported higher toxicity of HRT regimes in high dose curative treatment. In consequence, HRT regimes have been abandoned in most centers. However, detail analysis of those reports show that the total dose of HRT has not been reduced sufficiently or not at all compared to CRT – in part explained by using an incorrect algorithm based on an older model for the calculation of isoeffective doses underestimating the risk of late effects of HRT in normal tissues.

Also the currently used linear-quadratic model for the calculation of isoeffective doses of different fractionation regimes gives only approximate values, depending on model parameters, with large confidence intervals. The most important base of our RT regimens is empirical.

In several centers, HRT of the whole breast (WB HRT) or chest wall after mastectomy with doses per fraction of ~2.5-3.2 Gy and about 20% reduced total dose compared to CRT, +/- HRT or CRT boost, is used since many decades without evidence of inferior local control (LC) or of higher toxicity including cosmetic aspects in several retrospective and some nonrandomized prospective series. Between 1986- 2002, four randomized trials compared WB HRT (n=7095) [6-8] with WB CRT (25x 2.0 Gy/5 weeks) +/- CRT boost. Ten year results of all four trials have been published, Table 1. In all trials, 10-year locoregional (LR), distant recurrences, breast cancer specific and overall survival were very similar (except in the group treated with 13 x 3.0 Gy/5 weeks with slightly higher LR recurrence rate and in the group treated with 13 x 3.2 Gy/5 weeks with a slight but significant lower distant recurrence rate and a higher tumor-specific and overall survival compared to the CRT group).

Also the normal tissue effects as well as the cosmetic results are very similar, in the START B trial, the rates of some normal tissue effects are even significantly lower after HRT 40 Gy/15 fractions/3 weeks.

3. WB HRT:

There are controversial discussions whether the trial findings can be generalized on all patients.

3.1 Concerns about age <50 years

The Canadian trial stratified eligible patients according to age: <50 vs ≥50 years (n=157/148 patients, ~110 with 10y FU). The hazard rates for LR in patients <50 years was 0.77 in favour of HRT (not significant (NS)).

In an unplanned subgroup analysis of the START trials (1389 patients <50 years in 10 year FU): the hazard ratio of LR relapse in patients <50 years was between: 0.79 and 0.88 (NS). In a population-based retrospective analysis of 15-year outcome in patients between 20-39 years of age using multivariate analysis of many factors, rates of LRC, distant control, CSS and overall survival were very similar in patients after mastectomy (n=349) or tumorectomy (n=616) and RT; fractionation did not impact the outcome (75% HR, 25% CRT). These data support the application of the 15 fractions regime WB HRT also in patients <50 years.

3.2 Concerns about high grade tumors

In the ten year FU data of the Canadian trial, a significant higher LR rate has been found in patients with high grade tumors after HRT. In a later publication on 989/1234 patients of this trial for whom formalin fixed paraffin embedded blocks were available, a statistically NS influence of grading according to the Nottingham system (central

review), the molecular subtype and several molecular biomarkers was found between HRT and CRT. Conclusion was: «...suggesting, that patients all grades and molecular subtypes may be safely treated with HRT» [9]. Unplanned subgroup analysis of the START trials did also not found outcome differences according to the grading (grade 3: n=1272): hazard rate for LR recurrence: 0.86 (in favour of HRT, NS).

In another population based analysis from Vancouver of 1335 grade 3 cases, the 10-year LR rate was 6.9% and 6.2% after HRT or CRT (after boost dose WB CRT in 45.2%, after HRT: in 28.3%, i.e. in significantly less patients!).

In conclusion: in high grade tumors HRT can be applied, and may even be better than CRT.

3.3 Concerns about breast size

One of the eligibility criteria in the Canadian study was breast size (cut off: beam entry point along the central axis <25 cm). In the START trials patients with large breasts were underrepresented (14.3% and 17.2%).

The STARTs as well as the Canadian trial applied 2-dimensional RT planning in many patients. One of the reasons for excluding patients with larger breast sizes was the participation of centers using Cobalt-60 or 4 MeV accelerators, as these techniques resulted in larger dose inhomogeneity («hot spots») in larger breasts. The START trials found in

Table 1. Prospective randomized trials on whole breast hypofractionated radiation therapy (WB HRT)

TRIAL (year), [ref]	N	FU (years)	Prescription Dose Whole Breast RT	Local Recurrence	Induration	Teleangiectasia	Breast Edema	excellent or good Cosmetic Outcome	Chemotherapy	Boost
Whelan „Ontario Trial“ (2010), [7]	1234	10	control: 25 x 2 Gy = 50 Gy 16 x 2.66 = 42.5 Gy (3 weeks)	6.7% 6.2%	10.4% 11.9%	–	–	71.3% 69.8%	11%	0%
Yarnold (2005), Owen (2006), [8] „START Pilot Study“	1410	10	control: 25 x 2 Gy = 50 Gy 13 x 3.3 Gy = 42.9 Gy (5 weeks) 13 x 3.0 Gy = 39 Gy (5 weeks)	12.1% 9.6% 14.8%	28.6% 40.8% 20.4%	13.8% 14.3% 8.6%	12.6% 20.3% 10.8%	–	14%	75% (7 x 2 Gy = 14 Gy)
START A (2013), [6]	2236	10	control: 25 x 2 Gy = 50 Gy 13 x 3.2 Gy = 41.6 Gy (5 weeks) 13 x 3.0 Gy = 39 Gy (5 weeks)	6.7% 5.6% 8.1%	27.1% 28.2% 21.6%	7.2% 7.1% 3.0%	13.5% 11.8% 7.3%	–	35%	61% (5 x 2 Gy = 10 Gy)
START B (2013), [6]	2215	10	control: 25 x 2 Gy = 50 Gy 15 x 2.67 Gy = 40 Gy (3 weeks)	5.2% 3.8%	17.4% 14.3%	5.8% 4.2%	9.0% 5.1%	–	22%	43% (5 x 2 Gy = 10 Gy)
FAST Trial *	915	3	control: 25 x 2 Gy = 50 Gy 5 x 6 Gy = 30 Gy (5 weeks) 5 x 5.7 Gy = 28.5 Gy (5 weeks)	1% 0% 0.5%	9.5% 17.3% 11.1%	–	–	73.1% no change on photos	0%	0%
IMPORT low* (running)	2018	–	control: 15 x 2.66 Gy = 40 Gy Test arm 1: 15 x 2.4 Gy = 36 Gy Test arm 2: no WB RT	no results yet	no results yet	no results yet	no results yet	no results yet	no results yet	control: none Test arm 1: 15 x 2.66 Gy SIB Test arm 2: 15 x 2.66 Gy PB
IMPORT high* (running)	2568	–	control: 15 x 2.66 Gy = 40 Gy Test arm 1: 15 x 2.4 Gy = 36 Gy Test arm 2: 15 x 2.4 Gy = 36 Gy	no results yet	no results yet	no results yet	no results yet	no results yet	no results yet	control: 8 x 2 Gy = 16 Gy Test arm 1: 15 x 2.66 Gy / 3.2 Gy ccb Test arm 2: 15 x 2.66 Gy / 3.4 Gy ccb

*: the fractionation train is moving on – there has been no stop after '50/2Gy vs 40/2.67Gy': different HRT schedules, different RT volumes
SIB: simultaneously integrated boost, ccb: concomitant boost, PB: partial breast

an analysis of 4672 patients breast size not being predictive for inferior cosmetic outcome or normal tissue tolerance. With modern techniques, dose inhomogeneity can be reduced to $\leq 105\%$ of prescription dose also in large breasts.

NICE guideline 2009/2012: «Careful treatment planning is required for all patients to avoid potential hotspots in the breast but this may be particularly important with HRT schedules. Patients with breast reconstruction/augmentation of large breast size may have a better cosmetic result using CRT of 50 Gy in 25 fractions, although 3D RT planning may make HRT regimens equivalent.»

3.4 Concerns about pN+/N0

An unplanned subgroup analysis of the START trials did not show significant differences for LR recurrence rates after 40 Gy/15 and 50 Gy/25 fractions (Hazard rate N0 (n=4318): 1.10, N+ (n=1421): 0.8).

In the Canadian trial, patients with N+ were excluded, in the START trials this subgroup was underrepresented. However, the absolute number of patients with N+ in the START trials including the pilot trial was 1610. In START A there was 1/750 patient after 13x 3.2 Gy=41.6Gy with brachial plexopathy (BP), and no patient after 40 Gy/15 fractions (no hot spots of $>105\%$ were allowed in the START protocol). In a retrospective analysis of the Christie Hospital in Manchester where this regime is used since decades, there was no patient with grade 3/4 BP [10], and also in our one experience (long term retrospective analysis [11]) there was no patient with BP grade 3/4. Some patients in historic collectives used to present with dysaesthesia after older surgical techniques of axillary clearance already before RT. Taken these data together, 40 Gy/15 fractions/3 weeks is as safe as 25 x 2.0 Gy = 50 Gy/5 weeks.

3.5 Concerns about HRT and adjuvant chemotherapy (aCT)

Unplanned subgroup analysis of the START trials did not show significant outcome differences in patients with adjuvant CT after HRT (Hazard rate: LR recurrence / any moderate or marked physician-assessed normal tissue effects: no aCT (n=4346) 1.09/0.83, with aCT (n=1480) 0.81/0.88).

At Vancouver BCC center treating large numbers of patients with breast cancer, WB HRT is in use since the 1970ies. With the introduction of aCT, RT total dose has been somewhat reduced due to the lack of knowledge whether there was an interaction with aCT. After no interaction has been observed, the previous dose has been again used and aCT does not impact the fractionation decision. There exists an outcome data base since 1989 (I Olivotto, personal com. 2011).

3.6 Concerns about HRT and heart

Sparing the heart is not a question of fractionation but of the exclusion of the heart from the beam, which is possible in nearly all patients using modern RT techniques.

Using the commonly applied model calculations, the 2 Gy biologically equivalent dose of 40 Gy/15 fractions is between 45-47.5 Gy (not considering the shorter TTT). In line with this, a retrospective case series of Vancouver did not show any difference in the 15-year cumulative incidence of hospitalization for cardiac causes after HRT (2221) or CRT (485) in patients with left or right sided breast cancer after a median FU of 13.2 years [12].

Also the ten year FU of the START trials did not show differences in the rate of ischemic cardiac disease after CRT vs 40 Gy/15 fractions: 0.5% vs 0.4%.

3.7 Concerns about duration of FU

There are 2675 patients with a FU of at least ten years in the four randomized trials. The rate of change of fibrosis related effects between five and ten years of FU in the START/ pilot HRT arms is identical to the CRT [14].

It is known, that adverse effects after RT can develop lifelong [14]. The critical question is whether the outcome after five or ten years is representative of the later life span. Figure 1 [13] shows, that in the pilot trial the relative risk of ten different late endpoints in the HRT arm do not increase between five and ten years after RT, on the contrary, «all except one of the data points fall below the identity line, consistent with a relatively earlier onset of late effects after more intense treatment as previously observed for other data sets». Also in the EORTC trial of boost/no boost the relative risk of induration at five years in the boost compared to the no boost group was comparable to that at ten years [14].

More definitive estimation of cardiac or neurological adverse effects need a longer FU (>10 years, see above: heart, N0-N+).

3.8 Economic consequences (calculated for CH)

HRT is estimatedly applicable in ~60-75% of all breast tumor patients (~5500 new patients/y minus ~10% M+ minus ~20% mastectomy = ~60-70%: ~3500/y) with ~10 fractions/patient less, translating into ~ 4700 therapist hours less (~8 min./session x 10 = 80min. x 3500 = ~4700hs). In addition, 2 weekly consultations less à ~10min. result in ~1200 spared physician hours (20 min. x 3500 = 70'000/60 = 1166 hs).

In conclusion, WB HRT achieves at least equivalent therapeutic efficacy and tolerance, beside its patients' comfort and cost effectiveness as compared to CRT.

References

1. Clarke, M., et al., Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005. 366(9503): p. 2087-106.
2. Sautter-Bihl, M.L. and R. Sauer, Once more confirmed: adjuvant radiotherapy and improved local control provide a significant survival benefit for early breast cancer patients. *Strahlenther Onkol*, 2006. 182(4): p. 199-201.
3. Sautter-Bihl, M.L., et al., One life saved by four prevented recurrences? Update of the Early Breast Cancer Trialists confirms: post-operative radiotherapy improves survival after breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol*, 2012. 188(6): p. 461-3.
4. Sedlmayer, F., et al., DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: Radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol*, 2013. 189(10): p. 825-833.
5. Jaggi R, Griffith KA, Heimbürger D, Walker EM, Grills IS, Boike T, Feng M, Moran JM, Hayman J, Pierce LJ; Michigan Radiation Oncology Quality Consortium. Choosing wisely? Patterns and correlates of the use of hypofractionated whole-breast radiation therapy in the state of Michigan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Dec 1;90(5):1010-6.
6. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013, 14(11):1086-94.
7. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010, 362(6):513-20.
8. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, Haviland J, Bentzen SM, Yarnold JR: Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006, 7(6):467-71.
9. Bane AL1, Whelan TJ, Pond GR, Parpia S, Gohla G, Fyles AW, Pignol JP, Pritchard KI, Chambers S, Levine MN. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy. *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):992-8. doi: 10.1093/annonc/mdu090. Epub 2014 Feb 20.
10. Livsey JE1, Magee B, Stewart AL, Swindell R. Axillary recurrence following conservative surgery and radiotherapy in early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000;12(5):309-14.
11. Studer, G, Stocker, DN, Loewenich, KF and Glanzmann C: 40/42Gy in 13 Fractions: A Safe Dose for the Brachial Plexus. *J Nucl Med Radiat Ther* 5:1, 2014.
12. Chan EK, Woods R, McBride ML, Virani S, Nichol A, Speers C, Wai ES, Tyldesley S. Adjuvant hypofractionated versus conventional whole breast radiation therapy for early-stage breast cancer: long-term hospital-related morbidity from cardiac causes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 15;88(4):786-92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.243.
13. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jan 1;79(1):1-9. (see: Figure 1).
14. Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Mueller RP, Kurtz J, Morgan DA, Dubois JB, Salamon E, Mirimanoff R, Bolla M, Van der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Bartelink H; EORTC Radiation Oncology Group. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *Eur J Cancer*. 2008 Nov;44(17):2587-99.

Conflict of interest: none

Correspondence:

PD Dr. med. Daniel R Zwahlen, MBA
Institute for Radiotherapy
Cantonal Hospital Graubünden
Loestrass 170, CH-7000 Chur
daniel.zwahlen@ksgr.ch

Onkoplastische Techniken im Standardrepertoire der Brustchirurgie

Federica Chiesa, Stefan Riml und Michael Knauer
Brustzentrum St. Gallen

Im multimodalen Behandlungskonzept des Mammakarzinoms spielt die Chirurgie eine zentrale Rolle. Ziel der operativen Behandlung ist die Entfernung des Tumors im Gesunden. Bei mehr als zwei Drittel aller Patientinnen kann dies mittels einer brusterhaltender Operation erreicht werden. Die brusterhaltende Therapie (BET) ist heute meistens die erste Wahl nicht nur bei kleinen Mammakarzinomen, sondern immer wenn die komplette Tumoresektion und ein gutes ästhetisches Resultat gewährleistet werden können. Leider besteht zwischen diesen beiden Absichten ein permanentes Zielkonflikt: desto grösser das Exzisionsvolumen, desto schlechter ist meistens das kosmetische Resultat. Heutzutage ist es möglich, das kosmetische Ergebnis zu optimieren, indem einerseits bei der Tumorektomie nur «so wenig wie nötig» Gewebe entfernt wird und andererseits grössere Defekte mittels Plastisch Chirurgischer Techniken gedeckt werden können.

Ausmass der Resektionsränder

Die Grösse der Sicherheitsabstände, mit denen die Resektion eines Mammakarzinoms durchgeführt werden sollte, war über lange Zeit kontrovers. Seit den letzten St. Gallen Konsensuskonferenzen 2013 und 2015 wird die Definition «no ink on tumor» ohne Angabe von Millimetern als R0-Resektion breit akzeptiert, da sich gezeigt hat, dass ein weiterer Sicherheitsabstand die Lokalrezidivrate nicht weiter reduziert.¹ Das heisst, es genügt – sowohl für das invasive Karzinom als auch für das duktales Carcinoma in Situ – dass mikroskopisch kein Kontakt zwischen dem gefärbten Präparaterand und dem Tumor besteht. Die Determinanten für das Lokalrezidivrisiko sind viel mehr die Tumorbilogie und die adjuvanten Strahlen- und Systemtherapien als der Resektionsrand.²

Nicht zu viel gesundes Brustgewebe um die Läsion zu entfernen, ist insbesondere bei nicht oder schlecht palpablen Tumoren eine Herausforderung für den Chirurgen. Eine optimale prä- und intraoperative Markierung des Exzisionsvolumens ist hier unentbehrlich. Dafür ist die enge Zusammenarbeit mit der Radiologie ausschlaggebend: Mammographische, kernspintomographische- und so-

nographische Markierungen gehören zu den alltäglichen Herausforderungen im Zeitalter der Frühdiagnose von Brustkrebs. Ebenfalls sehr hilfreich kann die intraoperative mammographische- oder sonographische Überprüfung des Präparats sein.

Onkoplastische Techniken

Viele Patientinnen mit Mammakarzinom wünschen eine BET in Fällen, in denen mit den operativen Standardtechniken der BET (Tumorektomie, Segmentresektion und Quadrantektomie) ein inakzeptables kosmetisches Ergebnis zu erwarten wäre, z. B. wenn die Brust sehr klein oder der Tumor gross oder multifokal ist. Daher ist es für BrustchirurgInnen wichtig, mit verschiedenen onkoplastischen Techniken vertraut zu sein, um nicht unnötig viele Mastektomien durchzuführen. Die Kombination der traditionellen onkologischen Resektionen mit plastisch-chirurgischen Operationsverfahren ermöglicht sehr oft die kosmetisch zufriedenstellende Deckung von grösseren Volumendefekten. Es sind meistens relativ einfache zusätzliche Verfahren, die nicht unbedingt eine plastisch-chirurgische Ausbildung benötigen. Die enge multidisziplinäre Planung und allenfalls gemeinsame Durchführung solcher Operationen sind trotzdem essentiell. Die Schnittführung wird in der Regel präoperativ im Stehen eingezeichnet und man muss im Vorhinein berücksichtigen, dass im Fall einer R1-Resektion sekundär eine Nachresektion im Sinne einer Mastektomie mit Wiederaufbau eventuell nötig sein wird. Ferner ist seit dem 01.01.2015 in der Schweiz die operative Angleichung der Gegenseite zur Vermeidung von Volumenasymmetrien nach Mammakarzinom-Operationen zu einer Pflichtleistung der Krankenkassen geworden. Dennoch werden in den meisten Fällen diese angleichende Operation zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen, da es schwer einzuschätzen ist, wie die Bestrahlung die Kontur und das Volumen der erkrankten Brust verändern wird. Es ist somit selbstverständlich, dass die interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Operationsplanung ausschlaggebend für den Erfolg der onkoplastischen Brustchirurgie ist.

Die Wahl der passenden onkoplastischen Technik hängt von der Tumorlokalisation in der Brust ab, vom Volumen der geplanten Tumorektomie und von der Brustgrösse und -form ab. Die am häufigsten eingesetzte Technik ist die intramammäre glanduläre Rotation. Hier wird nach Tumoresektion das verbliebene Restbrustdrüsengewebe von der Haut oder vom Muskel mobilisiert, intramammär verschoben und in den Defekt einrotiert. Mit dieser relativ einfachen Technik kann man bei den meisten Patientinnen ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielen.

Bei besonders hyperplastischen oder ptotischen Mammæ ist es möglich, den erzeugten Volumendefekt mittels einer Bruststraffung zu decken (tumoradaptierte Mammareduktion). Es können dabei alle bekannten klassischen Reduktionstechniken eingesetzt werden. Die Schnittführung und die geplante Durchblutung der Mamille werden selbstverständlich an die erforderliche onkologische Resektion angepasst.

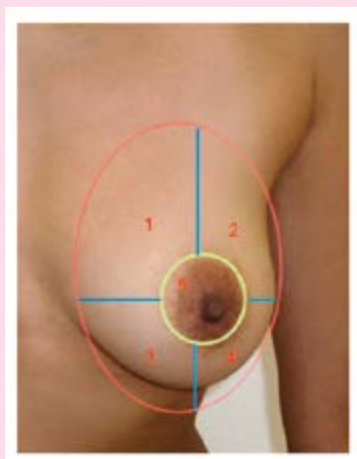
In den anderen Fällen ist es möglich, die Brust mittels kleiner tumoradaptierter Bruststraffungen wie z.B. die so genannte Batwing- oder Donut-Mastopexie zu remodellieren. Bei der Donut-Mastopexie werden um die Areola zwei konzentrische kreisförmige Einschnitte durchgeführt. Die dazwischenliegende Epidermis in der Form eines Donuts wird entfernt und nach der Tumorexzision und intramammären Remodellierung wieder zusammengeheftet. Das Resultat ist eine ist eine geliftete, formschöne Brust.

Die Risiken der onkoplastischen Chirurgie sind im Allgemeinen mit denen der anderen Brustoperationen gleichzusetzen. Spezifische Komplikationen liegen in möglichen Sensibilitätsstörungen des Mamillen-Areola Komplexes. Zusätzlich bei grossflächiger Mobilisation des Parenchyms, können die Durchblutung der Gewebelappen unzureichend sein und Parenchymnekrosen entstehen.

Wie durch Rezai et al. beschrieben, hängt die Patientenzufriedenheit nach onkoplastischer brusterhaltende Operation nicht vom BMI, Resektionsvolumen, Tumorlokalisation, Typ der angewandten onkoplastischen Technik oder vom Alter ab.³ Solche onkoplastischen Techniken können demnach gut auch bei älteren Frauen eingesetzt werden, um onkologisch korrekt aber ohne Brustdeformitäten zu operieren. Gemäss einer Meta-Analyse von Losken et al. ist die Lokalkontrolle nach brusterhaltenden onkoplastischen Operationen vergleichbar mit einer Standard BET, die Patienten Zufriedenheit aber signifikant höher.⁴

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass onkoplastische Operationstechniken heute nicht mehr ausschliesslich wenigen Patientinnen vorbehalten sind, sondern zum Standardrepertoire eines interdisziplinären Brustzentrums gehören. Durch sorgfältige interdisziplinäre Planung von Radiologie, Senologie und Plastischer Chirurgie kann die Rate der brusterhaltenden Operationen mit zum Teil einfachen Techniken weiter gesteigert werden und unnötige Mastektomien mit entsprechenden körperlichen und psychischen Einschränkungen werden noch mehr reduziert.

Auswahl der onkoplastischen Technik anhand der Tumorlokalisation in der Brust



1 und 2: Intramammäre (dermo)glanduläre Rotation, Donut- oder Batwing-Mastopexie, bei grösseren Defekten Tumoradaptierte Mammareduktion

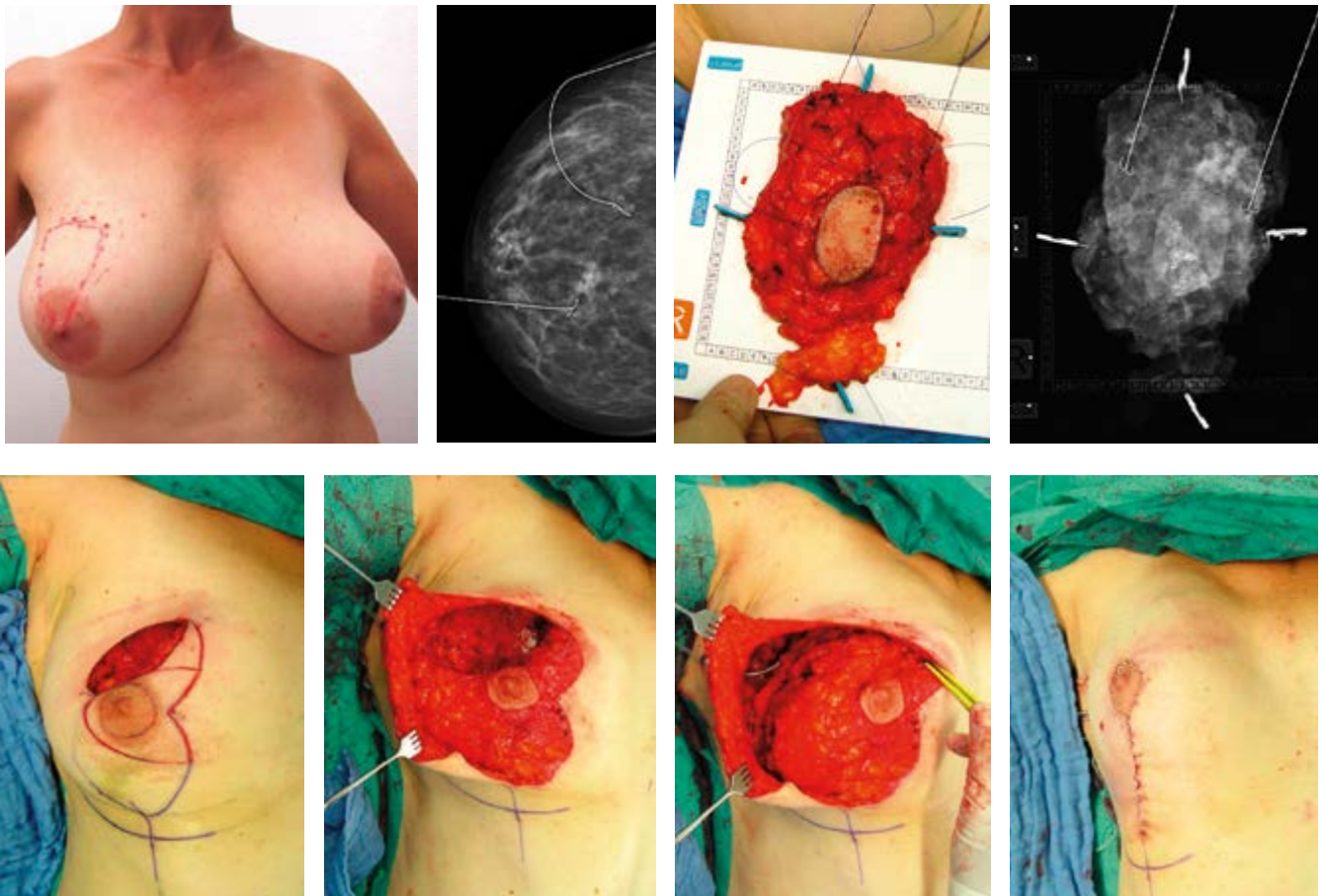
3 und 4: Tumoradaptierte Mammareduktion, intramammäre dermoglanduläre Rotation.

5: Donut Mastopexie, Batwing Mastopexie, bei grösseren Defekten Tumoradaptierte Mammareduktion oder Resektion Nipple-Areola-Komplex mit Erhalt der Restbrust

Adaptiert von Rezai et al. 2015



Fall 1: Multifokales invasives Mammakarzinom NST, pT2 (m), pN3a (7/14). Präparatgrösse: 14x7,5x2cm
Technik: Tumoradaptierte Mammareduktionsplastik rechts, Angleichung der Gegenseite ist nach abgeschlossener Bestrahlung geplant.



Fall 2: Ausgedehntes Duktales Carcinoma in Situ Mamma rechts, pTis (10cm), pN0sn. Präparatgrösse: 15x9,5x3cm
Technik: präoperative stereotaktische Drahtmarkierung, Tumoradaptierte Mammareduktionsplastik rechts, Präparateradiographie. Angleichung der Gegenseite ist nach abgeschlossener Bestrahlung geplant.



Fall 3: Invasiv-duktales Mammakarzinom links oben innen, pT1b N0 (0/1sn)

Technik: Segmentresektion und Donut-Mastopexie. Durch zwei kreisförmige Schnitte und Deepithelisierung kann der Tumor im Dekolleté reseziert werden ohne Narbe in diesem Bereich.



Fall 4: Invasiv duktales Mammakarzinom pT2 pN1. Präparatgröße: 5 x 4,5 x 5cm

Technik: Tumoradoptierte Mammareduktionsplastik rechts, Angleichung der Gegenseite erfolgte nach abgeschlossener Bestrahlung auf Wunsch der Patientin.

Literatur:

1. Houssami N et al.: The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014 21(3):717-30
2. Voduc KD et al.: Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010 28(10):1684-91
3. Rezai M et al.: Systematization of Oncoplastic Surgery: Selection of Surgical Techniques and Patient-Reported Outcome in a Cohort of 1,035 Patients. *Ann Surg Oncol* 2015 (Epub ahead of print)
4. Losken A et al.: A Meta-Analysis Comparing Breast Conservation Therapy Alone to the Oncoplastic Technique. *Ann Plast Surg* 2014 72(2):145-9

Korrespondenz:

Dr. Federica Chiesa
Kantonsspital St.Gallen
Brustzentrum
OA mbF Brustchirurgie
CH-9007 St.Gallen
federica.chiesa@kssg.ch

Breast Care Nurses in der Schweiz: Definition der Rolle, Funktionen und Qualitätskriterien

Manuela Eicher, Irène Bachmann-Mettler, Katrin Baumann, Monika Biedermann, Béatrice Bonnin, Irene Brenneisen, Therese Grädel-Fankhauser, Lucia Manganiello-Danesi, Bénédicte Panes-Ruedin, Francine Python, Sarah Stoll, Sabine Van den Bosch, Maria Weibel

Manuela Eicher, MScN, PhD, Haute Ecole Spécialisée de Suisse Occidentale (HES-SO), Haute Ecole de Santé Fribourg

Irène Bachmann-Mettler, Co-Projektleitung, Pflegeexpertin Onkologie, Zürich

Katrin Baumann, Breast Care Nurse, Brustzentrum, Kantonsspital Winterthur

Monika Biedermann, Breast und Cancer Care Nurse, Brust- und Tumorzentrum, Frauenklinik, Inselspital Universitätsspital, Bern

Béatrice Bonnin, IRCS, Hôpital du Jura, Delémont & Porrentruy

Irene Brenneisen, Breast Care Nurse und Patientencoach, Brust-Zentrum Zürich

Therese Grädel-Fankhauser, Breast Care Nurse Brustzentrum Bern, Engeriedspital/Lindenhofgruppe

Lucia Manganiello-Danesi, BCN, Centro di Senologia della Svizzera Italiana (CSSI) sede di Bellinzona e Lugano, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Svizzera

Bénédicte Panes-Ruedin, infirmière clinicienne référente pour le cancer du sein, Centre du Sein, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Francine Python, Infirmière référente cancer du sein, Centre du sein GSMN, Clinique de Genolier

Sarah Stoll, MAS Onkologie, Fachberaterin Cancer Survivorship, Krebsliga Ostschweiz & Fachleiterin Pflege Breast Care, Brustzentrum St. Gallen

Sabine Van den Bosch, BCN, Centro di Senologia della Svizzera Italiana (CSSI) sede di Bellinzona e Lugano, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Svizzera

Maria Weibel, Breast und Cancer Care Nurse an der Frauenklinik/ Brustzentrum Mittelland, Kantonsspital Aarau

Dank: Die Autorinnen danken der Krebsliga Schweiz für die finanzielle Unterstützung dieses Projektes. Dank gilt ebenfalls allen Personen für die Rückmeldungen zum Konzept, insbesondere dem Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie.

Einleitung

Breast Care Nurses (BCN) haben sich mittlerweile in der Schweiz als Mitglieder des multidisziplinären Teams in den meisten Brustzentren etabliert. Sie übernehmen unterschiedliche Funktionen entlang des Patientenpfades, dies nach Absprache mit den Vorgesetzten und der Zentrumsleitung. Durch die individuelle Organisation der

einzelnen Brustzentren sind die Tätigkeiten der BCNs innerhalb der multidisziplinären Teams sehr unterschiedlich. Somit lassen sich ihre Funktionen nicht im Detail für die gesamte Schweiz standardisieren. Grundsätzliche Funktionen müssen jedoch für alle BCNs gelten, um eine adäquate, zumindest minimal definierte Versorgung der Patientinnen sicherzustellen.

Mit Unterstützung der Krebsliga Schweiz wurde von 2012-2014 ein Projekt durchgeführt um die Aufgaben und die Ausbildungsniveaus der BCN in der Schweiz zu definieren. Diese bildeten die Grundlagen für die Weiterentwicklung der Qualitätskriterien für die Zertifizierung der Brustzentren durch das Q-Label der Krebsliga Schweiz und der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie (http://www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/qualitaetslabel_fuer_brustzentren/). Das Konzept kann als Grundlage der Rollen- und Funktionsbeschreibung der BCN in den Institutionen genutzt werden.

Methode

Es wurden zwei Arbeitsgruppen bestehend aus allen Autorinnen dieses Artikels gegründet (deutsch- und französischsprachig) und von Juni 2012 bis Dezember 2012 zunächst ein Entwurf eines Konzeptes der BCN auf Deutsch erarbeitet. Basierend auf bestehenden Konzepten aus Europa, Australien, USA¹⁻⁹, sowie Empfehlungen zur Erarbeitung von Qualitätsindikatoren (http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf) erarbeiteten wir die Definition der a) Rolle der BCN im Brustzentrum und den jeweiligen Qualifikationsstufen, b) der Funktionen der BCN im Brustzentrum sowie c) der Struktur- und Prozesskriterien zur Evaluation der Qualität BCN. Nach erfolgter Übersetzung auf Französisch wurde das Konzept durch die französischsprachige AG von Januar 2013 bis April 2013 diskutiert und überarbeitet. In einer zweisprachigen elektronischen Vernehmlassung wurden im Juni 2013 Schweizer Brustzentren und Experten zum Thema Breast Care Nursing und Qualitätsentwicklung in Brustzentren eingeladen, zu dieser Version Stellung zu nehmen. Insgesamt nahmen 34 Personen an dieser Umfrage teil. Es folgte eine Überarbeitung der Konzepte / Finalisierung der Kriterien. Um einen Vorschlag zur Überarbeitung der Qualitätskriterien des Q-Labels der KLS / SGS machen zu können, wurde dann eine elektronische Priorisierung der Kriterien durch Autorinnen dieses Artikels vorgenommen, gemeinsam diskutiert und für einen formellen Antrag finalisiert.

Resultate

Wir stellen hier exemplarisch einige zentrale Elemente des Konzeptes vor. Ende 2014 wurde das Konzept BCN Stufe 1 publiziert (<http://www.breastcarenurse.ch/index.php/bcn-konzept-2013>) und die daraufhin angepassten Qualitätskriterien des Q-Labels sind ab 01.01.2015 gültig.

Rolle der BCN

Das Post Basic Curriculum der EONS^{4,6} differenziert drei Dimensionen der Rolle der BCN:

1. BCNs beteiligen sich entsprechend den Behandlungspfaden an definierten Stellen im Behandlungsprozess (Diagnose, Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge, Survivorship)

an der Erfassung des physischen und psychosozialen Status von Menschen, die von einer Brustkrebskrankung betroffen sind (Erstdiagnose, Rezidiv-akute und chronische Phasen). Sie bieten geeignete Interventionen an und/oder weisen in Absprache mit dem behandelnden Arzt die Betroffenen an die richtigen Stellen (z.B. Pflegende der Onkologie, Radioonkologie, Palliativpflege sowie weitere Fachpersonen und Unterstützungsangebote wie Patientenvereinigungen) weiter.

2. BCNs bieten Menschen, die von Brustkrebs betroffen sind, und deren Familien pflegespezifische Information, Schulung und Beratung an.

Tabelle 1: Qualifikationsstufen der Breast Care Nurse in der Schweiz (ausgehend vom EONS post-basic curriculum für breastcancernursing), deren Berufsbezeichnung, die Anforderungen an Aus- und Weiterbildung, die Tätigkeit / Anstellung und zentralen Kompetenzen

Stufe	Berufsbezeichnung Titel	Aus- und Weiterbildung Tätigkeit Anstellung	Zentrale Kompetenzen
Stufe 1	Breast Care Nurse	Dipl. Pflegefachfrau/Bachelor Pflege und zusätzlich: • Kommunikationstraining (mind. 3 Tage, z.B. KLS) • Mindestens 1'125 Stunden Weiterbildung in Onkologiepflege / Senologie (dies entspricht beispielsweise einem Diploma of Advanced Studies in Onkologiepflege mit 35 ECTS oder einem Nachdiplomstudium in Onkologiepflege kombiniert mit einem Kommunikationstraining der Krebsliga Schweiz) • Mind. 3600 Stunden praktische Tätigkeit in der Pflege von Frauen mit Brustkrebs (inklusive onkologische Therapien) Anstellung als BCN mit entsprechender Stellenbeschreibung	• Pflegerische Expertise in komplexen klinischen Situationen mit Patienten und Familien • Fachführung / Evidenz umsetzen • Forschung unterstützen • Stations- / Teambezogenes Qualitätsmanagement (QM) • Schulungen und Weiterbildungen von Kollegen • Netzwerk- und Öffentlichkeitsarbeit • Mitarbeit an Leadership-Projekten und Initiative in der interprofessionellen Zusammenarbeit • Aktive Teilnahme an ethischen Entscheidungsfindung
Stufe 2	Pflegeexpertin / Advanced Practice Breast Care Nurse - APN BCN	Dipl. Pflegefachfrau/Bachelor Pflege und zusätzlich • Kommunikationstraining (mind. 3 Tage, z.B. KLS) • Master Nursing Science mit einem min. von 90 ECTS • Mind. 3600 Stunden praktische Tätigkeit in der Pflege von Frauen mit Brustkrebs Anstellung als Pflegeexpertin APN BCN mit entsprechender Stellenbeschreibung	Zusätzlich zu Stufe 1: • bereichsbezogenes / departementsbezogenes QM • Mitarbeit an der Entwicklung von Guidelines und Qualitätsstandards • Beteiligung an Pflegeforschung zur Entwicklung der Evidenz für klinische Fragestellungen • Leadership und interprofessionelle Zusammenarbeit • Mitarbeit in ethischen Entscheidungsfindungen

3. Sie sind fester Bestandteil des multidisziplinären Teams und übernehmen dabei eine zentrale Rolle in der Sicherstellung der Koordination von Behandlung und Pflege.

Tabelle 2: Exemplarischer Auszug der Aufgaben und Kompetenzen der Breast Care Nurse Stufe 1, Beispiel A) klinische Tätigkeit, 2. Anamnese / Assessment (S=Strukturkriterium, P=Prozesskriterium) (alle Kriterien finden sich unter: <http://www.breastcarenurse.ch/index.php/bcn-konzept-2013>)

Aus- und Weiterbildung und zentrale Kompetenzen der BCN

Analog den Vorgaben des Royal College of Nursing 10 und des EONS post-basic curriculum for breast cancer nursing 46 ergeben sich für das Schweizerische Gesundheitswesen zwei Kompetenzstufen um die Rolle einer BCN entsprechend ihrem Ausbildungsstand zu unterscheiden: auf Stufe 1 die BCN und auf Stufe 2 die Pflegeexpertin APN BCN. Diese Kompetenzstufen sind in Tabelle 1 im Hinblick auf die Berufsbezeichnung, die Anforderungen an Aus- und Weiterbildung, die Tätigkeit / Anstellung und zentralen Kompetenzen dargestellt. Bis 2014 hatte

A. Klinische Tätigkeit

Die BCN ist die kontinuierliche prozessübergreifende pflegerische Bezugsperson für die Patientin und deren Angehörigen von der Phase eines Krebsverdachts über die Diagnose, Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und Survivorship. Sie hört zu, erstellt eine Pflegeanamnese, informiert, berät und leistet kontinuierliche emotionale und soziale Unterstützung. Dabei richtet sie sich nach Methoden der Wissenschaft, insbesondere der Pflege und Pflegewissenschaft. Methoden der Ressourcenorientierung, der fachspezifischen patientenorientierten Information und der ergebnisoffenen Beratung sind dabei zentral.

Jede Patientin und bei Bedarf auch deren Angehörige werden während des Erstkontakts im Brustzentrum über das Angebot der BCN informiert. Falls angezeigt, ist diese Information schon bei einer Verdachtsdiagnose abzugeben.

Das Angebot richtet sich nach den Bedürfnissen der Patientinnen / der Angehörigen. Es erfolgt in persönlichen Konsultationen in Abhängigkeit der Therapien und des Behandlungspfades.

Auch bei weiteren diagnoserelevanten Informationen (Rezidiv, Metastasierung) sollte die BCN unmittelbar verfügbar sein. Die einzelnen Beratungen werden individuell mit der Patientin geplant, in Abhängigkeit von der Entwicklung der Krankheit und dem Wunsch der Patientin.

Grundsätzlich kann die klinische Tätigkeit in die acht Bereiche Emotionale Unterstützung, Anamnese, Information, Beratung / Coaching, Prozessbegleitung, Koordination, Vermittlung und Informationsfluss unterteilt werden.

2. Anamnese / Assessment

Falls die Patientin das Angebot annimmt erhebt die Breast Care Nurse die pflegerische Anamnese und ein erstes Assessment und legt mit der Patientin zusammen den Informations-, Beratungs- und Unterstützungsbedarf fest, z.B. ergänzend mittels

- Belastungsscreening (z.B. Distress-Thermometer)
- Erhebung des Unterstützungsbedarfs (z.B. Supportive Care Needs Survey)
- Generellem Symptomassessment
- Spezifischem Symptom-Assessment (z.B. Fatigue Scale, Schmerz-Skala)
- Erhebung der familiären und weiteren Systeme (z.B. Calgary Family Assessment)
- Spezifische körperliche Untersuchung (z.B. Wundkontrolle)
- Adhärenz-Screening (z.B. für orale Therapien)

P 2.1

- Bei jeder Patientin sind in der Patientendokumentation Informations-, Beratungs- und Unterstützungsbedürfnisse durch die BCN dokumentiert.

P 2.2

- In der Patientendokumentation ist mindestens ein Anamnese-/Assessmentgespräch dokumentiert.

S 2.3

- Die BCN hat ein Instrument zur Verfügung, das die Einschätzung des Informations- Beratungs- und Unterstützungsbedarfs ermöglicht.

S 2.4

- Der BCN steht eine Infrastruktur zur Verfügung, die eine angemessene Patientenkommunikation und Kommunikation mit allen am Patientenprozess beteiligten Personen erlaubt.

keine tätige Breast Care Nurse eine Ausbildung auf Master of Science-Niveau absolviert. Somit war es nicht möglich ein BCN-Konzept für beide Stufen zu entwickeln.

Aufgaben der BCN

Auf Basis bestehender Konzepte wurden vier zentrale Aufgabenbereiche für Schweizer BCNs auf Stufe 1 definiert die a) Klinische Tätigkeit, b) Ausbildung, c) Management, d) Forschung. Die Definitionen dieser Aufgabenbereiche und entsprechenden Struktur- und Prozesskriterien sind ausführlich im BCN-Konzept beschrieben (<http://www.breastcarenurse.ch/index.php/bcn-konzept-2013>). Tabelle 2 illustriert den Aufgabenbereich a) Klinische Tätigkeit am Beispiel Anamnese/Assessment.

Diskussion

Im internationalen Vergleich sind erweiterte Rollen, in denen Pflegende sich an der Erfassung des physischen und psychosozialen Status beteiligen, Information, Schulung und Beratung im Rahmen von Konsultationen anbieten, Patienten durch den Behandlungsprozess navigieren und diesen koordinieren in der Schweiz noch relativ neu. Im Rahmen der Zentrenbildung in der Onkologie entstehen auch in der Schweiz zunehmend solche Rollen spezialisierter Pflege. Das Konzept der BCN Stufe 1 versteht sich als eine erste Etappe auf dem Weg zu einer nationalen Standardisierung dieser Rolle, um zu vermeiden, dass Betroffene völlig unterschiedliche Angebote von BCNs in verschiedenen Zentren erhalten. Dies aber auch, um in Zukunft, im Rahmen von Qualitätsinitiativen oder Versorgungsforschungsprojekten mehr über den tatsächlichen Mehrwert des Einsatzes von Breast Care Nurses erfahren zu können.

Referenzen

1. Carnwell R, Baker SA. A patient-focused evaluation of breast care nursing specialist services in North Wales. *Clin Eff Nurs* 2003;7:18-29.
2. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, Marotti L, Perry N, Redmond K, et al. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43(4):660-75.
3. Eicher M, Aebi S, Biederman M, Günthert A, Keller T, Mueller M, et al. Breast Care Nurse - Rollen, Kompetenzen und Funktionen. Newsletter der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie 2010;2.
4. Eicher M, Kadmon I, Claassen S, Marquard S, Pennery E, Wengstrom Y, et al. Training breast care nurses throughout Europe: the EONS postbasic curriculum for breast cancer nursing. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1257-62.
5. Eicher MR, Marquard S, Aebi S. A nurse is a nurse? A systematic review of the effectiveness of specialised nursing in breast cancer. *Eur J Cancer* 2006;42(18):3117-26.
6. Fenlon D, Classen S, Eicher M, Kadmon I, Marquard S, Pennery E, et al. Post basic curriculum for Breast Care Nursing. Brussels: European Oncology Nursing Society, 2009.
7. Gerlach A, Wiedemann R. [Breast Care Nurses - nursing experts for breast cancer care. A path to «Advanced Nursing Practice» in Germany?]. *Pflege* 2010;23(6):393-402.
8. Haward R, Amir Z, Borrill C, Dawson J, Scully J, West M, et al. Breast cancer teams: the impact of constitution, new cancer workload, and methods of operation on their effectiveness. *Br J Cancer* 2003;89(1):15-22.
9. Yates P, Evans A, Moore A, Heartfield M, Gibson T, Luxford K. Competency standards and educational requirements for specialist breast nurses in Australia. *Collegian* 2007;14(1):11-5.
10. Royal College of Nursing. Clinical Standards for working in a breast speciality: RCN guidance for nursing staff. London: Royal College of Nursing, 2007

Korrespondenz:

Dr. rer. medic. Manuela Eicher
Doyenne recherche appliquée et développement/
Haute école de santé Fribourg, HES-SO
Route des Cliniques 15
CH-1700 Fribourg / Freiburg
Tel. +41 (0)26 429 60 55
manuela.eicher@hefr.ch

Körperliche Integrität und körperliche Versehrtheit – ein philosophischer Ausblick

Jelscha Schmid, Universität Basel, Basel

Es kann zur medizinischen Praxis gehören, dass sie den kranken Körper zuerst versehren muss, um ihn schliesslich zu heilen. Solche Versehrungen werden teils ohne viel Bedenken in Kauf genommen (z.B. das Entfernen des Blinddarms), manchmal jedoch betreffen sie Bereiche unseres Körpers, welche für unsere Identität und unser Selbstgefühl von grosser Bedeutung sind. Gerade mit der Thematik des Brustkrebses wird oft eine Versehrung der zweiten Art verbunden, das Verlieren oder das Rekonstruieren einer Brust scheint im Unterschied zum Herausoperieren eines Blinddarms wesentliche Auswirkungen auf unser Selbstbild und Selbstverständnis zu haben. Wie lässt sich dieser Umstand aus einer philosophischen Perspektive erklären?

In philosophischen Debatten, besonders im Bereich der Phänomenologie, werden in der Regel verschiedene Körperkonzepte unterschieden. Die prominenteste Unterscheidung ist in diesem Zusammenhang die zwischen dem Körper und dem Leib.¹ Edmund Husserl erklärte diese prägende Unterscheidung über das Beispiel unserer rechten Hand, welche unsere linke berührt. Wenn wir mit unserer rechten Hand die linke berühren, so nehmen wir die linke Hand als physisches Objekt, welches gewisse Eigenschaften hat, wahr. Wir fühlen sie als *Körper*. Fokussieren wir dann jedoch unsere Aufmerksamkeit auf die linke Hand, fühlen wir, wie wir berührt werden, wir fühlen die Empfindungen unserer linken Hand. Diese gefühlte linke Hand exemplifiziert das, was Husserl mit *Leib* benennt. Als *Leib* können wir unseren gefühlten, erfahrenden, gelebten Körper verstehen.² Meinen *Leib* spüre ich auch dann, wenn ich ihn gerade nicht ansehe, betaste oder ihn mir über die Erinnerung seines Aussehens (über bildliche Repräsentation) vorstelle.³ Manchmal wird diese Unterscheidung auch durch «einen Körper haben» (*Körper*) und «ein Körper sein» (*Leib*) eingeführt. Obwohl es zunächst nicht offensichtlich sein mag, sind beide Körperkonzepte, *Leib* und *Körper*, normative Konzepte. Normativ sind sie, weil sie ein gewisses Ideal voraussetzen, welches angestrebt werden soll. Wie *Körper* auszusehen und zu funktionieren haben, ist über gewisse Normen, die ihrerseits kulturell variieren, festgelegt. Biologie und Medizin de-

finieren «funktionale Normwerte», welche verschiedene Regelgrösse feststellen, an welche der menschliche Körper sich optimaler Weise annähern sollte.⁴ Diese Normen beeinflussen weiter auch, wie ich meinen *Körper* empfinde, wie ich ihn als meinen *Leib* erfahre. Was für ein Konzept wir von unserem *Leib* haben, hängt etwa davon ab, wie wir ihn im öffentlichen Raum gegenüber anderen Leibern, gegenüber sozialen (z.B. Schönheitsideale), aber auch natürlichen Normen (z.B. das Herz, dass Blut pumpen sollte) erfahren und empfinden. Gerade im sozialen Raum lernen wir meist über Interaktionen mit anderen Menschen über den Status unseres Körpers, indem wir ihre Reaktionen auf diesen kennen- und einzuschätzen lernen.

Bei einer körperlichen Versehrung ist es nun zuerst so, dass der *Körper* verändert wird. Eine solche Veränderung wie etwa eine Mastektomie führt dazu, dass der Körper nicht mehr der Norm entspricht, er ist anders als ein «normaler» Körper und er ist auch anders als mein gefühlter *Körper*, anders als mein *Leib*. Ein chirurgischer Eingriff kann den Körper zu einem fremden Körper machen, der veränderte Körper verliert seine Eigenheit, verliert etwas davon, was ihn zu unserem Körper macht.⁵ In der zuvor eingeführten Terminologie bedeutet dies, dass zwischen unserem Körper und unserem Leib ein Bruch entsteht, eine Differenz, die uns entfremdet. Es kann sein, dass wir etwas an unserem *Körper* nicht mehr empfinden, es also nicht mehr Teil unseres *Leibs* ausmacht, es kann sogar sein, dass unser ganzer *Körper* seine *Leiblichkeit* verliert. Im Gegensatz dazu kann es auch sein, dass meinem *Körper* ein Teil dessen fehlt, was ich immer noch als Teil meines *Leibs* empfinde (z.B. Phantomschmerzen). Diese Differenzierung kann innerhalb des Konzepts der körperlichen Integrität verstanden werden. Im Begriff der Integrität ist der Begriff der «Ganzheit» (lat. *integrum*) sowie der Begriff der «Intaktheit» oder «Unberührtheit» (lat. *in-tangere*)⁶ enthalten. Die Philosophin Jenny Slatman definiert körperliche Ganzheit als eine Identifikation von *Leib* und *Körper*. Dies bedeutet seinen *Körper*, den man «hat», zu dem *Leib* machen, der man «ist».⁷ Mit Ganzheit ist somit ein Verhältnis der Einheit zwischen physischem und erfahrendem Körper/Leib gemeint. Wird eben dieses Verhältnis

durch Eingriff und Versehrung gestört, kommt es zur Erfahrung einer Diskrepanz oder sogar einer Fremdheit. Die Überwindung dieser «gestörten Ganzheit»⁸ liegt darin, ebendiese Ganzheit in einem Prozess der Re-evaluation und schlussendlichen Re-identifikation mit dem eigenen Körper wiederherzustellen. Im Prozess der Re-evaluation spielt nicht nur, wie oft von medizinischen und auch gesellschaftlichen Modellen suggeriert, die Wiederherstellung der körperlichen Ganzheit oder Intaktheit eine Rolle, sondern auch die Evaluation der Leiberfahrung der PatientInnen. Die Wiederherstellung einer bloss körperlichen Intaktheit über eine Brustrekonstruktion muss nicht bedeuten, dass eine Patientin sich wieder «ganz» fühlt, und ihr der eigene Körper wieder vertraut ist. Wie zuvor beschrieben, ist körperliche Integrität, körperliche Ganzheit nicht nur durch körperliche Intaktheit gewährleistet, sondern zudem und vielmehr durch eine Identifikation mit dem eigenen Körper, so dass er zum eigenen Leib wird. Erst wenn der Körper, den man hat, zu dem Leib werden kann, der man ist, stellt sich eine tatsächliche körperliche Integrität ein, welche dem Körper diese spezifische Eigenheit, die ihn zu *meinem* macht, zukommen lässt. Trotzdem, so auch Slatman, soll rekonstruktiven Eingriffen nicht ihre Wirksamkeit und Relevanz abgesprochen werden. Gerade in gewissen feministischen Diskursen⁹ wird diskutiert, ob der Brustrekonstruktion eigentlich ein männlich geprägtes Idealbild des weiblichen Körpers zugrunde liegt, welches wiederhergestellt werden soll, um Frauen wieder dem patriarchischen Normgefüge anzupassen. Aus diesem Grund sprechen sich einige radikale Feministen gegen Rekonstruktion und für eine Re-identifikation mit dem gezeichneten und verletzten Körper aus. Beide Positionen scheinen teils recht zu haben, verbleiben aber jeweils in einer Einseitigkeit. Es scheint einerseits zu stimmen, dass der Körper und seine Intaktheit für die Konstitution des Leibes essentiell sind, es scheint aber andererseits genauso wichtig zu sein, sich mit diesem Körper zu identifizieren. Mit dieser Identifikation ist gemeint, den eigenen Körper als Leib zu erfahren und ihn auch in denjenigen Aspekten, in welchen er durch sozialen Normen bewertet wird, zu einem eigenen Körper zu machen. Ozum Uçok zeigt in seinem Aufsatz zur Erscheinung von Brustkrebserkrankten, wie man durch den gezeichneten Körper im öffentlichen Raum plötzlich *sichtbar* (engl. *visible*) wird, aus der Menge der «Normalen» heraussticht.¹⁰ Auch mit einem solchen Bruch zwischen sozialem Normgefüge und dem eigenen Körper muss umgegangen werden, und das Verhältnis reflektiert werden. Unser Körper ist nie unseren eigenen Normen überlassen, unsere kulturelle und gesellschaftliche Situiertheit bestimmt massgeblich, wie wir unseren Körper verstehen und unseren Leib konstituieren und empfinden. Das Abfallen von diesen, für unseren Körper und Leib konstitutiven Normen kann dazu führen, dass diese (Körper und Leib) uns als teilweise fremd erscheinen. Erst

über eine Reflexion der uns bestimmenden Normen und der Weise, *wie* sie und *was* sie an unserem Körper und Leib bestimmen, kann das Veränderte an Körper und Leib als *verstandene Fremdheit* wieder angeeignet, und wieder vielleicht als Eigenheit empfunden werden.

Über den Aufsatz hinweg hat sich gezeigt, dass wir unseren Körper gleichermaßen als physisches Objekt, und als empfindenden, gelebten Leib verstehen müssen. Bei einer Erkrankung und daraus folgenden chirurgischen Versehrung fallen genau diese zwei Konzepte auseinander: Währenddem ersichtlich ist, dass der Körper verletzt und verändert ist, kann diese Veränderung nicht in den Leib aufgenommen werden, wird als fremd oder nicht inkommensurabel empfunden. Zum Prozess der Heilung gehört es dann, wie Mäder bemerkt, den veränderten Körper zur eigenen Norm zu machen.¹¹ Der veränderte und als verletzt empfundene Körper muss schliesslich als gesund und «ganz» evaluiert werden, um ihn wieder gänzlich als Leib, den man ist und lebt, zu verstehen und zu empfinden.

1. Die folgenden Überlegungen sind dem folgenden Aufsatz nachempfunden. Jenny Slatman, «The Phenomenology of Bodily Integrity in Disfiguring Breast Cancer», *Hypatia*, Vol. 27, (Spring 2012): 281-300.
2. Slatman, 286.
3. Herrmann Schmitz, *Der Leib, der Raum und die Gefühle*, (Bielefeld und Locarno: Sirius Edition, 2007), 15-23.
4. Slatman, 288.
5. Bernhard Waldenfels, *Grenzen der Normalisierung*, Studien zur Phänomenologie des Fremden, (Frankfurt am Main: Suhrkamp, 1998), 119.
6. Slatman, 281.
7. Slatman, 294. Siehe auch Jenny Slatman, 2011: «The Meaning of Body Experience Evaluation in Oncology», *Health Care Analysis* 19, Nr. 4 (December 2011): 295-311.
8. Slatman, 288.
9. Siehe etwa: Audre Lorde, *The cancer journals*, (New York: Spinsters Ink, 1980).
10. Ozum Uçok, «The Meaning of Appearance in Surviving Breast Cancer», *Human Studies* 28, Nr. 3 (November 2005): 299.
11. Mäder, M. «Körperliche Integrität», *Bioethika Forum* 7, Nr. 2 (2014): 59.

Korrespondenz:

Jelscha Schmid, B.A.
Universität Basel
Philosophisches Seminar
Steinengraben 5, CH-4051 Basel
jelscha.schmid@unibas.ch

Effects of age and stage on breast cancer survival in Switzerland

Christine Bouchardy¹, Matthias Lorez², Volker Arndt², and the NICER Working Group[§]

¹Geneva Cancer Registry, Institute of Global Health, Faculty of Medicine, University of Geneva

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

Keywords: Breast cancer, Relative Survival, Age, Stage, Switzerland

INTRODUCTION

Breast cancer is a public health priority in Switzerland as it represents the most common cancer in women. Each year, about 5'250 women develop breast cancer and 1'350 die from it¹. After increasing for several decades, the incidence rate became stable, and since 2003-2007, started to decrease as in other European countries and in the USA. With screening generalization and the progress made in treatment, the mortality has been constantly declining and survival improving. Switzerland ranks among the European countries with the best breast cancer prognosis².

Several factors are linked to breast cancer survival. Screening by mammography increases the precocity of diagnosis, thus improving the prognostic of the disease. The screening bias linked notably to an early diagnosis can also artificially increase survival. Stage and age at diagnosis are two major prognostics factors. The effects of stage at diagnosis on survival could differ according to age, and vice versa the impact of age on survival could depend on the stage of the disease. The two factors can also have different effects on short- and long-term (≥ 10 years) survival.

This study aims, for the first time in Switzerland, to assess concomitantly the effects of age and stage on short- and long-term relative survival rates using data from the Swiss population-based cancer registries.

METHODS

This study is based on cancer data of the National Core Dataset (NCD) managed by the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) for the purpose of national cancer monitoring in Switzerland³.

For this report, we used data from seven registries: Basel-Stadt and Basel-Landschaft (BS/BL), Fribourg (FR), Geneva (GE), Graubünden and Glarus (GR/GL), Ticino (TI), Valais (VS), and Zurich (ZH). Data from other cantons were not included if they did not provide survival data (Neuchâtel, Jura and Vaud), or information on tumour extent before 2009 (Appenzell Ausserrhoden, Appenzell Innerrhoden, and St. Gallen), or if they started cancer registration after 2008 (Lucerne, Nidwalden, Obwalden, Uri, Zug, and Thurgau).

Cases included in the study were all incident invasive primary breast cancers (International classification of disease in Oncology [ICDO] code: C50) diagnosed in women between 2003 and 2012, resident in the population covered by the seven cancer registries. The cantons BL, BS, and FR covered this time period only partially. The vital status was actively and/or passively followed-up until the end of the year 2012. We excluded all cases diagnosed at death (N=20) or with a death certificate as the only source of information (N=135). Case finding via death certificates was infrequent, <1% in each cancer registry. Patients with multiple primary tumours (16%) were included. Excluded were 258 cases because no active follow-up has been performed. Recent active follow-up was lacking for 5'137 cases (i.e. last date of follow-up <12.2012 with vital status alive). The vital status of these cases was set lost to follow-up using the date of last contact. Because we did not assume survival up to 31.12.2012 in the absence of reported death (i.e. based on passive follow-up), our survival estimates will be conservative. Using the assumption of survival in the absence of reported death could overestimate survival due to incomplete registration of deaths. The final study included 22'976 cases representing 98% of all breast cancer patients. Completeness of case ascertainment for breast cancer was estimated with the mortality-incidence ratio (MIR).

The stage of breast cancer was classified according to the Tumour Node Metastasis [TNM] classification based on pathological, and when absent, on clinical information⁴. We regrouped stages in five groups: stage I, II, III, IV, and unknown. When no information was available for metastasis, we assumed that there was none.

For survival analysis, we selected all 21'721 patients who had a follow-up between 2008 and 2012⁵. The relative survival (RS) was derived for consecutive time intervals of increasing length after diagnosis during which the mortality hazard ratios were assumed to remain constant. Temporal divisions were 0.05, 0.2, 0.4, 0.6, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, and 10 years. RS was calculated as the ratio of the observed survival of cancer cases and the expected survival of persons in the general popula-

tion after matching for age, sex, calendar year of death, and cantonal pool⁶. Expected cancer survival was estimated using the Ederer II method applied to all-cause mortality tables for the cantons combined⁷. All-cause death probabilities, transformed from age-, sex- and calendar year-specific death rates, were interpolated and smoothed using the Elandt-Johnson formula⁸. RS ratios were estimated using the «strs» command (version 1.4.0) written for the Stata Statistical Software^{9,10}. RS estimates were age-standardized using the International Cancer Survival Standards (ICSS) weights for breast cancer 11. Confidence intervals at 95% (95% CI) were estimated by applying the delta method to a transformation of the cumulative hazard. For age-standardized RS, 95% CI were estimated as described¹¹.

RESULTS

The cohort included 22'976 breast cancer patients recorded between 2003 and 2012 by seven population-based registries which covered approximatively 45% of the Swiss population. Table 1 presents the distribution of breast cancer patients by stage according to period of diagnosis, age and cancer registry. The registry of ZH, the largest in Switzerland, accounted for 40% of breast cancer patients. The median age at diagnosis was 63 years. It remained relatively stable during the study period. The age

at diagnosis was slightly lower (60-62 years) in French-speaking cantons (GE, FR, VS) than among the German and Italian-speaking ones (63-65 years). The median age at diagnosis increased with stage: 61 years for stage I, 63 years for stage II, 64 years for stage III, and 68 years for stage IV breast cancer (Table 1). Also, patients with missing stage (median age 81) were much older than patients with known disease extent.

Overall, 39% of women presented a stage I breast cancer, 35% a stage II, 15% a stage III, and 6% a stage IV. The proportion of women with a missing stage was low overall (5%), and varied between registries from 3.3% in GE to 7.5% in BS/BL. Stage distributions were generally more favourable for women aged 50-69 years (the 'screened age group'), who presented the largest proportion of stage I disease (46%). Older women were more likely to have metastatic disease than younger women (8% for age 70+ years versus 4% for age 0-49 years). We observed a slight increase over time for age-standardized rates of stage I disease (36 per 100'000 in 2003 to 43 per 100'000 in 2012) and a slight decrease of stage III (17 per 100'000 in 2003 to 10 per 100'000 in 2012) and unknown stage (5 per 100'000 in 2003 to 3 per 100'000 in 2012). The stage I breast cancers were more frequently observed in French-speaking cantons than in the German and Italian-speaking ones: 45% - 48% for GE, VS, FR versus 31% - 40% for ZH, BS/BL, TI, GR/GL.

Table1: Distribution of primary malignant breast cancer patients by year of diagnosis, age at diagnosis, Swiss cantonal cancer registry, and stage.

	Stage I				Stage II				Stage III				Stage IV				Stage missing				All patients		
	Median age	N	%	rate*	Median age	N	%	rate*	Median age	N	%	rate*	Median age	N	%	rate*	Median age	N	%	rate*	Median age	N	%
Year of diagnosis																							
2003	60.9	747	35.3	36.3	62.5	750	35.4	34.9	62.4	373	17.6	17.0	66.5	99	4.7	4.3	81.1	148	7.0	4.7	62.7	2117	9.2
2004	60.8	826	38.7	39.6	61.5	757	35.4	35.0	62.5	331	15.5	14.6	68.2	107	5.0	4.4	80.5	116	5.4	3.8	62.2	2137	9.3
2005	60.7	820	38.5	38.4	62.3	760	35.6	33.8	65.3	318	14.9	13.4	67.9	112	5.3	4.7	82.4	122	5.7	3.5	62.9	2132	9.3
2006	60.4	907	38.9	39.7	62.8	766	32.8	31.6	63.5	365	15.6	14.5	64.1	132	5.7	5.3	79.6	164	7.0	4.8	62.9	2334	10.2
2007	61.2	941	40.2	40.6	63.2	782	33.4	31.2	64.1	362	15.5	14.0	66.5	147	6.3	5.5	82.0	111	4.7	3.0	63.2	2343	10.2
2008	62.3	927	37.3	38.5	62.5	914	36.7	36.9	64.7	405	16.3	15.7	70.2	120	4.8	4.3	82.1	122	4.9	3.2	63.7	2488	10.8
2009	61.1	898	38.1	37.2	63.3	891	37.8	34.4	65.4	327	13.9	12.1	67.0	150	6.4	5.5	81.0	93	3.9	2.7	63.3	2359	10.3
2010	61.1	1003	38.8	41.4	62.9	947	36.6	36.8	63.5	340	13.2	12.8	68.5	167	6.5	5.9	80.8	127	4.9	3.5	62.8	2584	11.2
2011	62.4	936	41.7	41.1	63.3	779	34.7	32.7	63.4	293	13.0	12.3	69.4	139	6.2	5.4	82.1	99	4.4	2.9	63.5	2246	9.8
2012	62.6	995	44.5	43.0	62.5	758	33.9	31.6	65.5	256	11.4	10.2	69.8	145	6.5	5.5	76.4	82	3.7	2.6	63.9	2236	9.7
Age at diagnosis																							
0-49	45.1	1954	40.6		44.6	1826	37.9		44.3	738	15.3		44.7	193	4.0		42.9	106	2.2		44.7	4817	21.0
50-69	61.0	4928	45.5		60.9	3710	34.2		60.9	1420	13.1		61.6	546	5.0		62.5	238	2.2		61.1	10842	47.2
70+	75.9	2118	28.9		77.6	2568	35.1		79.3	1212	16.6		78.7	579	7.9		84.4	840	11.5		78.1	7317	31.8
Cantonal cancer registry (Years of diagnosis)																							
ZH (2003-2012)	61.3	3239	35.6		62.9	3377	37.1		62.8	1526	16.8		67.4	500	5.5		80.4	457	5.0		63.1	9099	39.6
GE (2003-2012)	61.2	1735	48.2		62.6	1155	32.1		62.3	404	11.2		66.7	186	5.2		80.5	120	3.3		62.3	3600	15.7
BS/BL (2003-2010)	63.0	735	30.6		63.9	976	40.6		65.6	378	15.7		67.2	133	5.5		80.6	181	7.5		64.7	2403	10.5
TI (2003-2012)	62.8	1119	39.9		63.8	971	34.6		65.5	351	12.5		68.6	193	6.9		78.1	174	6.2		64.4	2808	12.2
VS (2003-2012)	61.0	963	44.8		60.3	709	33.0		65.6	286	13.3		72.4	93	4.3		83.3	100	4.6		62.2	2151	9.4
GR/GL (2003-2012)	60.5	572	37.0		63.5	481	31.1		65.0	269	17.4		68.5	140	9.0		83.5	85	5.5		64.2	1547	6.7
FR (2006-2012)	58.6	637	46.6		60.2	435	31.8		63.4	156	11.4		65.6	73	5.3		82.8	67	4.9		60.3	1368	6.0
All patients	61.3	9000	39.2		62.7	8104	35.3		63.8	3370	14.7		67.5	1318	5.7		81.1	1184	5.2		63.1	22976	100

*: Age-standardized rate (EU-Standard population) per 100'000

Years since diagnosis	Age at diagnosis	Stage I			Stage II			Stage III			Stage IV			Stage missing			All patients		
		Relative survival [%]	95% CI		Relative survival [%]	95% CI		Relative survival [%]	95% CI		Relative survival [%]	95% CI		Relative survival [%]	95% CI		Relative survival [%]	95% CI	
1	Age-standardized	100.4	100.1	100.6	99.8	98.2	100.0	95.9	94.5	96.9	76.3	73.0	79.2	90.2	86.3	93.0	97.1	96.6	97.5
5		99.1	98.3	99.8	91.1	89.5	92.5	72.5	69.8	75.0	27.3	23.6	31.1	65.6	60.0	70.7	85.6	84.6	86.5
10		94.5	82.3	98.4	75.8	70.2	80.5	42.7	36.1	49.2	9.3	5.0	15.4	49.6	41.4	57.3	69.6	66.6	72.4
1	0-49	99.9	99.3	100.0	99.9	99.3	100.0	99.0	97.1	99.7	89.2	81.3	93.9	98.1	86.5	99.8	99.3	98.9	99.6
	50-69	100.1	99.8	100.3	99.7	99.1	100.0	97.6	96.0	98.6	80.3	75.1	84.5	93.1	86.2	96.7	98.5	98.1	98.8
	70+	101.4	100.5	102.0	99.8	98.5	100.7	92.4	89.5	94.9	66.6	60.9	71.7	84.7	79.7	89.0	94.7	93.7	95.6
5	0-49	98.6	97.5	99.3	94.3	92.4	95.8	78.9	74.2	82.9	38.7	28.6	48.7	88.5	73.9	95.3	91.4	90.1	92.5
	50-69	97.9	96.9	98.7	93.7	92.2	95.0	77.5	73.9	80.6	32.0	26.3	37.9	67.9	58.0	76.0	89.7	88.7	90.6
	70+	102.5	99.8	104.9	87.6	84.3	90.7	63.9	58.8	68.8	20.1	14.9	26.1	58.7	51.6	65.9	79.4	77.4	81.4
10	0-49	95.6	91.6	98.0	88.8	84.7	92.0	55.7	44.4	65.6	13.3	6.0	23.7	80.2	60.5	91.1	82.3	79.0	85.2
	50-69	95.4	92.5	97.7	78.0	72.5	82.8	51.4	42.8	59.5	8.3	2.7	18.1	63.0	51.9	72.6	77.9	75.1	80.5
	70+	89.2	78.6	98.9	71.1	61.4	80.5	29.5	19.3	41.5	14.0	7.4	23.2	21.3	10.4	37.3	58.6	53.1	64.0

Table 2: Age-standardized and age-specific relative survival estimates for breast cancer in women, with 95% confidence intervals, stratified by years since diagnosis, and stage. Cases were selected by time of death or survival between 2008 and 2012 and pooled from seven cancer registries.

The survival analyses were based on 21'721 breast cancer patients representing 64'938 patient-years. The mean follow-up time was 1'625 days or 4.4 years (range 1 to 4'430 days). Overall, 5'350 patients were set lost to follow-up (which includes cases with incomplete active follow-up; see Methods) and 4'360 deaths were observed during the survival study period. The Table II presents the RS according to time since diagnosis, age, and stage. The RS of breast cancer patients was strongly associated to both stage and age at diagnosis. This is illustrated in Figure 1. The overall age-adjusted RS was 97% after 1 year (short-term survival), 86% after 5 years (medium-term survival), and 70% after 10 years (long-term survival).

The effect of stage

For non-metastatic breast cancer, stage had not a strong effect on 1-year RS. For stage I to III and age < 70 years, the 1-year RS was close to 100%. After 5 years, the effect of stage became more apparent. RS remained high and relatively close for stage I and II diseases (around 95%), but dropped to 78% for stage III disease. At 10 years, the difference by stage was even more evident. RS remained relatively close for stage I and II breast cancers (at least for women before the age of 70 years). Stage III breast cancer showed distinctly lower survival pattern (Table 2, Figure 1). For metastatic breast cancer the age-standardized RS was 76% at 1 year, 27% at 5 years, and 9% at 10 years. For missing stage, the RS curve was close to what observed for stage III breast cancer.

The effect of age

The relevance of age at diagnosis on survival was very clear when considering the difference in RS between age 0-49 years and 70 years and more. The age related differences become wider with increasing the follow-up time: the absolute difference of RS (all patients) between the oldest and the youngest age-groups was 4% at 1 year, 11% at 5 years, and 22% at 10 years survival. Also the RS differences by age increased with advancing stage: for the 5-year-RS the difference between the oldest and the youngest age groups was 4% for stage I, 7% for stage II, 15% for stage III, and 19% for stage IV.

The effect of age on RS was small for stage I breast cancer at 1, 5, and 10 years after diagnosis. For stage II the effect of age was observed mainly on long term RS, while for stage III, age affected short-, medium- and long-term RS. For metastatic breast cancer, the effect of age was evident for 1 and 5 years-RS with no clear pattern at 10 years. For missing stage the effect of age was observed whatever the delay after diagnosis, with 59% age-related survival gap at 10 years after diagnosis (Table 2).

RS among young women aged < 50 years was very close and even better to that observed for women aged 50-69 years whatever the stage and the delay since diagnosis (Table 2).

Elderly patients clearly experienced worse RS. This was true for stage I long-term RS, for stage II medium- and long-term RS, for stage III short-, medium-, and long-term RS, and for metastatic BC short- and medium-RS with no clear pattern for long-term RS.

For missing stage, RS was close to that observed for stage III breast cancer except among women < 50 years for whom RS of missing stage was between stage II and stage III breast cancer (Table 2, Figure 1).

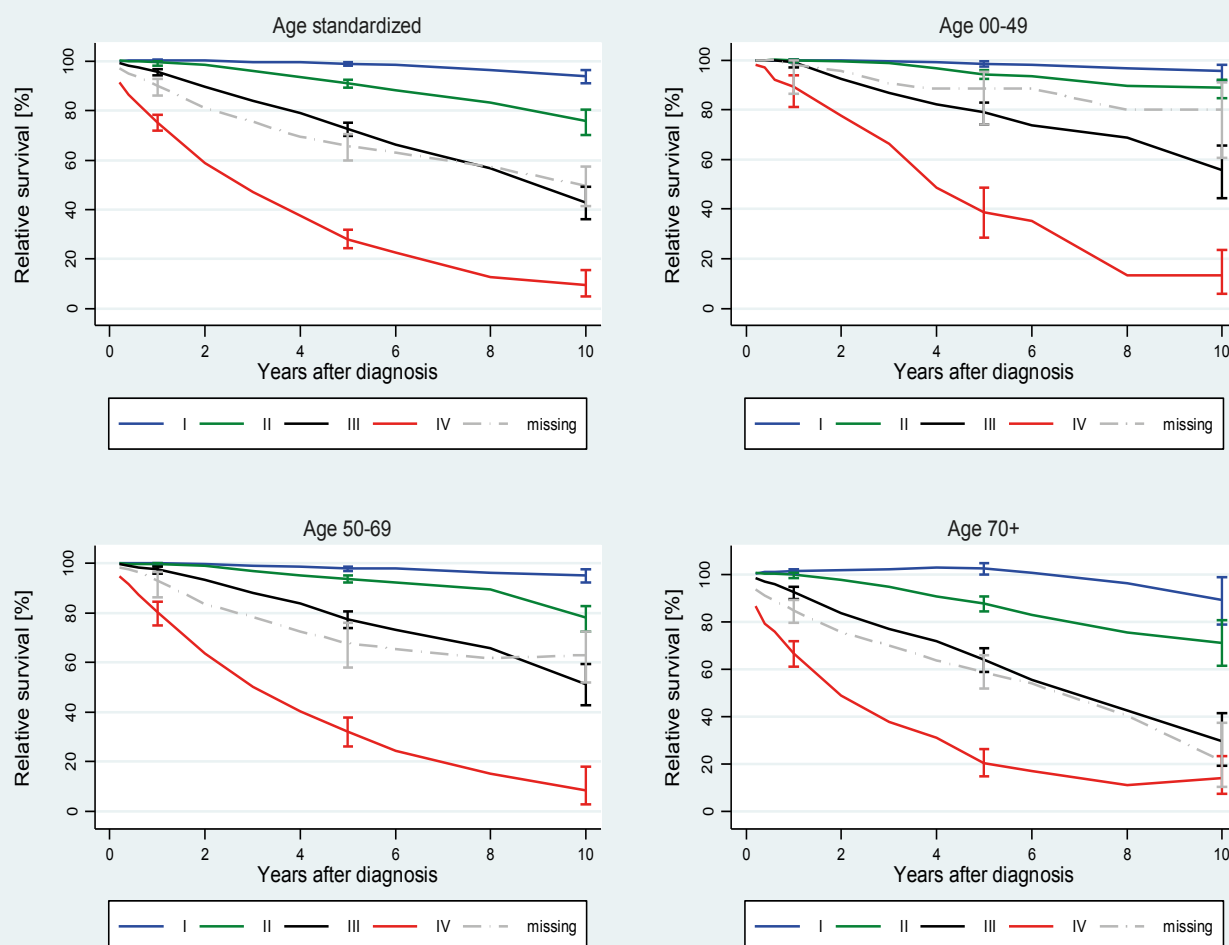
DISCUSSION

This Swiss population-based study on invasive breast cancer shows the effects of age and stage on short-, medium-, and long-term RS after invasive breast cancer. We found that overall 40% of patients were diagnosed at stage I disease. This proportion was higher in the French-speaking cantons which have all implemented mammography screening and where mammography screening coverage is higher than in the German and Italian-speaking cantons¹². Stage I breast cancer shows excellent survival even at long term and in each age-group studied. The survival for stage II breast cancer, although lower, is relatively close to that observed for stage I. In counterpart, patients diagnosed with stage III and IV disease have clearly worse prognosis whatever the age at diagnosis. In addition to stage, age has also an important effect on RS. We observed that survival in young women (<50 years) is now similar and often better than among women aged 50-69 years. In contrary and as ex-

pected, the elderly patients present poorer survival in particular for advanced stage and long-term follow-up.

Breast cancer survival in Switzerland is high as compared to the rest of Europe. The EUROCORE-5 study, which analysed survival of cancer patients diagnosed up to 2007 in 29 European countries/regions, estimated the mean 5-year RS for breast cancer to be 82%. Switzerland, whose data were based on six Swiss cancer registries, had a RS of 85%, the highest rate of all¹³. In the present study, which includes more patients in a more recent period of time (2008-2012), the age-standardized 5-year RS including all stages was 86%.

Figure 1. Relative survival curves with 95% confidence limits at 1, 5, and 10 years after the diagnosis of breast cancer by age- and stage-groups. Age standardized RS is based on age-specific weights for breast cancer defined by the International Cancer Survival Standards (ICSS).



Early detection of breast cancer is mainly due to the generalisation of breast cancer screening. In Switzerland there is a great disparity in mammographic screening use between the French-speaking and the German and Italian-speaking regions¹². In particular, since the beginning of the year 2000, the French-speaking cantons, have all implemented population breast cancer screening programs according to the international recommendations of quality and efficacy controls while few German and Swiss Italian cantons started screening programs only recently. In this study, the proportion of early stage (stage I) is higher in French speaking population. Despite marginal controversies on screening efficacy and adverse effects, mammography screening is still internationally recommended as effective at least for women aged 50 to 69 years¹⁴. Swiss disparities in diagnostic precocity should be avoided by national screening strategies of high quality.

In our study, we found that elderly women with breast cancer have particularly poor prognosis as compared with younger women. This has been already observed in Geneva, in Switzerland, as well as in numerous other countries in Europe and the USA¹⁵⁻¹⁷. This lower survival is attributed to late detection, incomplete investigation including staging assessment and a substantial under-use of optimal treatment. The proportion of both later stage at diagnosis and unknown stage were particularly high in elderly breast cancer patients. Among the reasons at the origin of under-treatment of elderly patients were the higher prevalence of comorbidities, the lowered life expectancy, the absence of data on treatment efficacy in clinical trials, and the increased adverse effects of treatment. But under-treatment among elderly patients were also linked to subjective beliefs such as putative lower benefits of treatment, a less aggressive nature of cancer, lower patient's compliance due to social marginalization, and physician's preference¹⁷. The under-treatment in older cancer patients is responsible of a non-negligible number of preventable cancer deaths. Treatments have to be adapted to the older patient's general health status, but should also offer the best chance of cure in Switzerland as well as in other countries.

Breast cancer in young women is thought to be more aggressive and to have worse prognosis but results from clinical research have been neither consistent nor definitive. In our study, we report that women younger than 50 years old have equal and even better survival than older women which confirms the results of a previous report from the Geneva Cancer Registry¹⁸. In this study young women were more likely to receive aggressive therapy, in particular chemotherapy. The study concluded that young age per se is not an independent prognostic factor when accounting for breast tumour characteristics and treatment.

This observational study on breast cancer survival has several limitations. First, it is based on seven cancer registries which have different facilities to access clinical information for staging and survival assessment. We regrouped all the cancers registries despite the fact that some heterogeneity certainly exists between cantons in terms of quality, access to screening, and optimal treatment and survival^{19,20}. We investigated the completeness of case ascertainment for breast cancer using the mortality-incidence ratio (MIRs). MIRs were determined for consecutive 5-year intervals from 1987 to 2011 for each cancer registry and provided no evidence for under-registration. We also observed that the proportion of unknown stage is low and quite similar between registries. But patients with missing stage show low RS estimates in the range of patients with stage III disease, indicating they are not randomly distributed across registries, age and stage. Patients with missing stage also showed large age-related survival gaps (59% in the case of 10-year RS), indicating that reasons for missing stage at different age at diagnoses might be very heterogeneous. It is thus likely, that stage-specific RS values are biased to a degree which is difficult to assess, though expected to be small because of the low proportion of such cases. Also, several factors could not be taken into account in our analysis in particular the way of detection (screening versus other), characteristics of tumour, treatment, comorbidities, and socioeconomic status which have all been shown to have a strong impact on breast cancer survival.

This analysis is a first step towards more detailed survival analyses of breast cancer survival in Switzerland. Further studies are needed to analyse in more detail the determinants of survival of breast cancer in Switzerland taking into account quality of cancer registration as well as other prognostic factors such way of discovery and treatments. Only then will it be possible to interpret the results more precisely in order to implement adequate public health actions.

Reference List

1. Bouchardy C, Lutz JM, Pury P, Kühni C, Wyss N, Strippoli MP. Cancer in Switzerland : Situation and development from 1983 to 2007. The "Swiss Statistics" series published by the Federal Statistical Office (FSO). Neuchâtel: Federal Statistical Office (FSO); National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER); Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR), 2011. 1-92p
2. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45:931-91
3. NICER - National Institute for Cancer Epidemiology and Registration. <http://www.nicer.org/>. Access date 20-4-2015
4. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. 2009 ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. 1p

5. Brenner H, Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer* 1996;78:2004-10
6. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961;6:101-21
7. Ederer F, Heise H, Bethesda M. Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. End Results Evaluation Section. National Cancer Institute, 1959.
8. Elandt-Johnson RC, Johnson NL. John Wiley & Sons I. *Survival Models and Data Analysis*. New York: 1980. 1-480p
9. Dickman PW, Coviello E. Estimating and modeling relative survival. *The Stata Journal* 2015;15:186-215
10. StataCorp LP. *Data Analysis and Stata Statistical Software*. 2011;Release 12. College Station, TX (USA), StataCorp.
11. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer* 2004;40:2307-16
12. Wanner P, Raymond L, Bouchardy C. Geographical disparities in self-reported use of mammography and breast self-examination according to the Swiss Health Survey. *Ann Oncol* 2001;12:573-4
13. De Angelis R, Sant M, EURO CARE Working Group, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 - a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34
14. Chiolerio A, Rodondi N. Lessons from the Swiss Medical Board recommendation against mammography screening programs. *JAMA Intern Med* 2014;174:1541-2
15. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003;21:3580-7
16. Joerger M, Thurlimann B, Savidan A, Frick H, Rageth C, Lütolf U, Vlastos G, Bouchardy C, Konzelmann I, Bordoni A, Probst-Hensch N, Jundt G, et al. Treatment of breast cancer in the elderly: A prospective, population-based Swiss study. *Journal of Geriatric Oncology* 2013;4:39-47
17. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 2007;25:1858-69
18. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schafer P, Sappino AP, Kurtz J, Neyroud-Caspar I, Bouchardy C. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer* 2005;41:1446-52
19. Fisch T, Pury P, Probst N, Bordoni A, Bouchardy C, Frick H, Jundt G, De Weck D, Perret E, Lutz JM. Variation in survival after diagnosis of breast cancer in Switzerland. *Ann Oncol* 2005;16:1882-8
20. Ess S, Joerger M, Frick H, Probst-Hensch N, Vlastos G, Rageth C, Lütolf U, Savidan A, Thurlimann B. Predictors of state-of-the-art management of early breast cancer in Switzerland. *Ann Oncol* 2011;22:618-24

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

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

Correspondence:

Matthias Lorez
NICER, c/o University of Zürich
matthias.lorenz@nicer.org

Cancer du sein: les brochures de la Ligue suisse contre le cancer

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme en Suisse après le cancer du poumon. Il n'est donc pas étonnant que les publications consacrées à ce cancer et aux questions qu'il soulève du point de vue médical, physique et psychique figurent parmi les plus demandées à la Ligue suisse contre le cancer.

Que ce soit dans le cadre de son programme de prévention du cancer du sein ou dans celui de son assortiment de brochures d'information et de guides, la Ligue contre le cancer élabore constamment de nouveaux produits en s'appuyant sur les connaissances scientifiques les plus récentes. En parallèle, elle actualise régulièrement les publications existantes. Les brochures sont élaborées avec le concours de spécialistes externes; elles sont aussi soumises à des personnes touchées par le cancer pour relecture. L'automne dernier, la Ligue contre le cancer a publié une brochure de plus de 80 pages sur le cancer du sein, qui s'accompagne d'un livret d'exercices destiné aux femmes ayant subi une opération du sein. Cette brochure est disponible en allemand pour l'instant; elle est en cours de traduction.

Des brochures élaborées avec soin

Grâce au travail des ligues cantonales et régionales contre le cancer et à son service d'information et de conseil – la Ligne InfoCancer –, la Ligue contre le cancer dispose d'une vaste expérience dans l'accompagnement des personnes touchées et de leurs proches. Lors des entretiens-conseils, les explications sur la façon dont se déroulent les examens,

l'établissement du diagnostic et les traitements occupent une place importante. Ces questions sont également traitées avec minutie dans les brochures consacrées au cancer du sein. Celles-ci abordent par ailleurs la façon d'affronter la maladie, les changements physiques et les éventuelles répercussions sur la sexualité; elles comportent aussi des questionnaires interactifs. Les informations et les suggestions contenues dans les brochures de la Ligue contre le cancer visent à aider les personnes touchées et leurs proches à mieux faire face à la situation.

Les brochures sur la prévention du cancer du sein portent avant tout sur les facteurs de risque et le dépistage. La Ligue suisse contre le cancer recommande et soutient les programmes de dépistage par mammographie. Elle a rassemblé les principales données sur le sujet dans une feuille d'information.

Comment passer commande

Les professionnels, les personnes touchées et autres intéressés peuvent commander les diverses publications de la Ligue contre le cancer gratuitement:

- sur internet: www.liguecancer.ch/brochures
- par téléphone: 0844 85 00 00
- par courriel: shop@liguecancer.ch
- auprès des ligues cantonales et régionales contre le cancer: www.liguecancer.ch
- Toutes les brochures peuvent également être téléchargées sur le site internet www.liguecancer.ch



Brustkrebs: Die Broschüren der Krebsliga Schweiz

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und, nach Lungenkrebs, die zweithäufigste Krebstodesursache bei Frauen in der Schweiz. Kein Wunder, stehen Publikationen zu Brustkrebs in all seinen medizinischen, physischen und psychischen Zusammenhängen auch bei der Publizistikabteilung der Krebsliga Schweiz weit oben auf der Nachfrageliste.

Sowohl in Zusammenhang mit ihrem Präventionsprogramm «Brustkrebs» als auch im Rahmen ihres Sortiments an Informations- und Ratgeberbroschüren erarbeitet die Krebsliga stetig neue Produkte, die sich am aktuellen wissenschaftlichen Stand orientieren. Gleichzeitig unterzieht sie bestehende Publikationen regelmässigen Aktualisierungen. Die Erarbeitungen der Broschüren werden von externen Fachpersonen begleitet, auch Krebsbetroffene lesen diese gegen. Erst im Herbst kam eine über 80 Seiten starke Broschüre «Brustkrebs - Mammakarzinom» heraus; dazu gehört ein kleines Booklet mit Übungen für Frauen nach einer Brustoperation.

Sorgfältig erarbeitet

Die Krebsliga hat durch die Arbeit der kantonalen und regionalen Krebsligen sowie durch den Informations- und Beratungsdienst «Krebstelefon» grosse Erfahrung in der Begleitung von Krebsbetroffenen und ihren Angehörigen. Viel Raum nehmen in den Beratungsgesprächen Erläuterungen ein, welche die Untersuchung, die Diagnose und

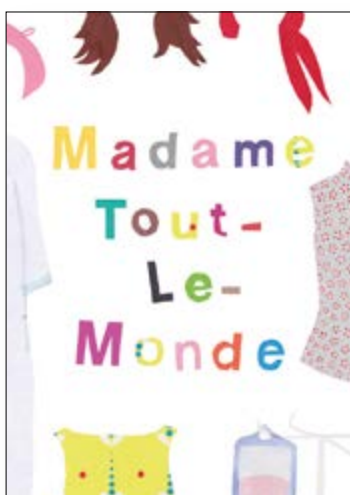
den Therapieprozess bei Krebserkrankungen genauer erklären. Auch in den Brustkrebs-Broschüren wird diesen Fragen sorgfältig nachgegangen. Daneben werden der Umgang mit der Krankheit, mit einem veränderten Körperbild, mit allfälligen Veränderungen in der Sexualität thematisiert und Unterstützung mit interaktiven Fragebogen angeboten. Das Wissen und die Anregungen, welche die Broschüren der Krebsliga vermitteln, sollen Menschen mit Krebs und ihre Nächsten dabei unterstützen, mit ihrer neuen Lebenssituation umzugehen.

Die Präventionsbroschüren zu Brustkrebs fokussieren vor allem auf die Risikofaktoren und die Früherkennung. Die Krebsliga Schweiz empfiehlt und unterstützt Mammografie-Screening-Programme. In einem Faktenblatt hat sie die wichtigsten Informationen dazu zusammengetragen. (cs)

So bestellen Sie die Krebsliga-Broschüren

Diese und andere Publikationen der Krebsliga können Fachpersonen, Betroffene und Interessierte kostenlos beziehen:

- www.krebsliga.ch/broschueren
- Telefon 0844 85 00 00
- shop@krebssliga.ch
- Bei den kantonalen und regionalen Krebsligen www.krebsliga.ch
- Alle Broschüren stehen Ihnen auch auf der Webseite www.krebsliga.ch als Download zur Verfügung.



Die Broschüren der Krebsliga zu Brustkrebs bieten nicht nur Informationen über Risikofaktoren, Früherkennung, Krankheit und Therapiemöglichkeiten, sondern auch Rat und Hinweise zum Umgang mit der Krankheit und deren Folgen.

Novel Cancer Medicines Discovered in Singapore

Alex Matter, Experimental Therapeutics Centre and D3, A*STAR, Singapore

This year, Singapore celebrates 50 years of nation building. This tiny island state with a land-size of 710 km² (58 times smaller than Switzerland), in the midst of Southeast Asia, has made significant economic progress since its independence in 1965. Its population, comprising mostly of Chinese (75%), Malays (14%) and Indians (9%), has grown 3-fold since 1960 to 5.4 million in 2013, of which 28.8% are non-resident. English is the main working language among Singaporeans, which greatly facilitates communication among the different communities as well as with the rest of the world. Despite having no natural resources, Singapore's economy has developed rapidly – its per capita GDP in 2013 is about US\$ 55,000¹, putting it on par with developed countries like Canada and the U.S. The economy is open yet robust – having weathered the challenges of the global economic downturn, Singapore's GDP has increased 3-fold over the last decade. A highly educated workforce, strong fiscal health, political stability, well-developed infrastructure, and a business-friendly environment are just a few factors that have contributed to the country's success.

Singapore is transforming its economy into a knowledge-based one in which the biomedical field plays an important role. Already, high-end manufacturing of pharmaceuticals, biologics and medical devices accounts for 8.2% (worth over S\$23 billion) of Singapore's total manufacturing output in 2013². Furthermore, over 7,100 researchers now carry out biomedical R&D in more than 50 companies, universities, and the public research institutes under the Agency for Science, Technology and Research (A*STAR) and the Ministry of Health (MOH). Collectively, over S\$1.5 billion is spent annually on biomedical research³.

Singapore's achievements were largely engineered by a consequent R&D policy, which was implemented over more than two decades. Three ministries, namely the Ministry of Trade and Industry, Ministry of Education and Ministry of Health, continue to work together in a concerted fashion to accomplish key objectives: create high-value jobs, generate economic benefits, and generate societal benefits for Singaporeans such as improved healthcare and better quality of life. From the start, it was clear that the public and private sectors needed to work hand-in-hand to create competitive products and services. This could only be achieved through a seamless value chain, extending from basic research to translational R&D and finally to marketable products. Building this value chain required simultaneous development of universities, research institutions and companies capable of delivering innovation.

Singapore dealt with the above challenge in its own unique way, with A*STAR, a government-sponsored research organisation playing a critical role. 11 of A*STAR's

Die Singapur Skyline, mit (von links nach rechts) – Marina Bay und dem Bankenkomplex im Hintergrund – im Vordergrund Asian Civilization Museum, Parlament und oberster Gerichtshof

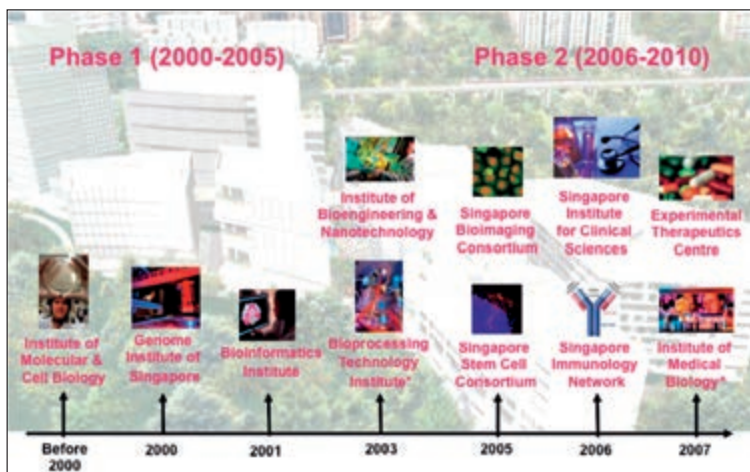




Biopolis am One-North, Buona Vista in Singapur – Teil der ersten Phase von sieben Gebäuden mit 185'000 m², entworfen von der berühmten Architektin Zaha Hadid, erbaut vom Juni 2003 – bis März 2004. Diese Gebäude wurden später ergänzt durch mehrere weitere grosse Laborgebäude, die insgesamt mehr als 2000 Forschern Platz bieten für ihre Arbeit. Es finden sich auch ein gutes Dutzend Restaurants und Cafés, sowie ein Auditorium für Meetings bis zu 500 Personen.

30 research institutions are devoted to biomedical research, and are grouped together under the Biomedical Research Council (BMRC).

Figure 1 shows when these institutions were formed:



These BMRC-associated institutions are co-located in the «Biopolis» campus, which is situated close to the major hospitals and universities. Together, they house about 2,500 scientists (including a large contingent of foreigners from 70 countries) who have at their disposal virtually all the technologies found in the most advanced international laboratories. Research funding is provided in 5-year cycles, with two thirds of the funds available as core grants, and the remaining disbursed via competitive grants.

The rest of this article will focus on one of the latest arrivals – the *Experimental Therapeutics Centre (ETC)*. Founded in 2007, ETC's core mission is to conduct translational research, bridging basic and clinical research through the discovery of potent, selective and efficacious preclinical development candidates (PDCs) that are suitable for preclinical development and subsequent clinical trials. Five years after ETC was formed, a new facility called «D3» (*Drug Discovery & Development*) was created. D3 gave Singapore the ability to advance selected PDCs coming from ETC or other institutions into the drug development phase. Although D3 is staffed by a very small team of experts, it has access to and taps upon a large pool of specialised consultants. It also outsources majority of its GMP and GLP-type activities to reputable service-providers overseas (e.g. in India, China, European countries). Once a complete file is assembled, it is submitted to health authorities in Singapore and elsewhere to obtain the authorisation to conduct early clinical trials, opening the way to test a drug candidate for tolerability, pharmacokinetic parameters and biomarker evidence of efficacy. Ideally, a *Proof-of-Concept (PoC)* endpoint is reached whereby a safe, well-tolerated dose and schedule of the drug candidate achieve adequate pharmacokinetic parameters, present biomarker evidence of target engagement and provide some early clinical efficacy endpoints. The above activities require the help of many other local institutions that are key components of Singapore's drug discovery and development value chain:

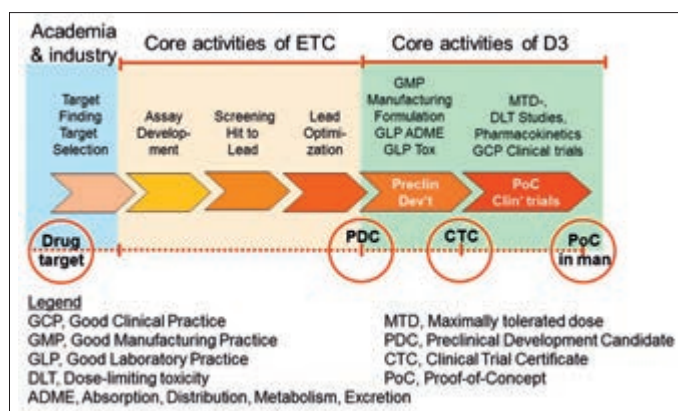
- *National University of Singapore (NUS)* and *Nanyang Technological University (NTU)* are the two major comprehensive research universities in Singapore.
- *National Cancer Centre Singapore (NCCS)* and *Cancer Science Institute (CSI)* are specialised cancer research institutions associated with Singapore General Hospital and National University Health System respectively.
- *Duke-NUS Graduate Medical School* is a joint university campus founded by Duke University and NUS, and has a strong cancer research focus.
- *Lee Kong Chian School of Medicine* at the Novena Campus is a newly established partnership between NTU and Imperial College London.

- *Three Investigational Medicines Units (IMUs)* at the major hospitals can perform Phase I studies with healthy volunteers and patients.
- *Five major research platforms belonging to BMRC in the fields of:*
 - Molecular Genetics at the Genome Institute of Singapore (GIS)
 - Bioimaging at the Singapore Bioimaging Consortium (SBIC)
 - New Targets & Disease Models at the Institute of Molecular & Cell Biology (IMCB)
 - Supercomputing for Complex Systems Modeling at the Bioinformatics Institute (BII) and Institute of High Performance Computing (IHPC)
 - Immunomonitoring Platform at the Singapore Immunology Network (SIgN)
- *Two genomics platforms:* CTRAD at NUS and POLARIS at GIS.
- *Companion Diagnostics in Cancer* (CDIC) is a biomarker development platform that unites a consortium comprising several institutions.
- *Singapore Clinical Research Institute* (SCRI) has the infrastructure/resources to perform GCP-quality clinical trials, from Phase I to Phase IV.
- *Exploit Technologies Pte. Ltd.* (ETPL) is the commercialisation arm of A*STAR.

Singapore also has infrastructure that is supportive of the activities at ETC/D3 including:

- An effective, forward-looking drug regulatory agency – Health Sciences Authority (HSA)
- A robust intellectual property system that offers strong patent protection
- Stable and long-term R&D funding

Figure 2 shows ETC and D3's activities in relation to the drug discovery and development process:



ETC has about 110 FTEs (including around 20 outsourced FTEs) while D3 currently has about 10 FTEs. About 50% of ETC's resources are devoted to biochemistry, cell biology, assay development, high throughput screening⁴, pharmacology and analytics including nuclear magnetic resonance, crystallography, isothermal calorimetry, thermofluor, surface plasmon resonance. The other 50% are dedicated to medicinal chemistry and computational chemistry.

Any project entering ETC's pipeline will be done in collaboration with an external partner that brings the deep disease knowledge, the biochemistry and pathophysiology regarding the drug target and scientific tools to the table. It is not necessary to have an IP-protected target but the competitive situation must be plausible, i.e. targets for which compounds are in advanced clinical trials or are known to be under study by one or several companies are usually rejected. It must be emphasized that ETC does not perform target finding or target selection. However, it will subject a new target to a thorough due diligence i.e. closely examine the scientific rationale, medical need, IP and competitive position as well as the investigator's track record. The business model that is usually applied is simple and is based on the principle of «shared risks – shared rewards», which lowers the entry hurdles for both partners. Generally, no upfront payments are given to the external partners. However, their efforts and investments in the preceding research to characterize the novel drug target are fully accounted for when tallying the «shared risks» and determining the «shared rewards».

Once a target is adopted for a drug discovery project, a series of activities are initiated step-wise including assay development, screening, hit-to-lead finding and lastly, lead optimisation. This is done following a flow chart that defines with quantitative criteria a series of filters that a compound must be able to cross. It is common that during lead optimisation one to two thousand compounds are synthesized until an optimal balance of all characteristics is obtained in one or two compounds. These are then declared PDCs and delivered to D3.

D3 will bring the PDCs to a transitional phase where upscaling at the 100-200 gram scale is done, additional physicochemical parameters (e.g. solubility and stability under various conditions) are tested, and bioavailability in several species (e.g. mouse, rat and dog) is determined. This is followed by a dose-range toxicity study in rats. If study results support further development, a full scale preclinical development is undertaken, which comprises formulation studies and GLP (Good Laboratory Practices) toxicity and ADME (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion) studies. These preclinical studies are reported in great detail and comprise the data file which, complemented by the Investigator Brochure, Trial Proto-

col, Informed Consent form and other documents builds the documentation to be submitted to the health authorities with the request to authorize clinical trials. If this is achieved, a subsequent authorisation must come from the Institutional Review Board (IRB) which looks at the dossier from an ethical perspective. With both authorisations in hand, patient enrolment for the study can begin.

The underlying strategy of all D3 projects is to test in man a molecular hypothesis for which there is sufficient evidence through extensive preclinical studies. In many cases the drug target will form an element (mutated or significantly overexpressed) of a deregulated pathway driving malignant transformation of cancer cells; in other cases it can be a wild-type target of host cells (e.g. angiogenesis, endocrine cells, checkpoints of suppressive immune responses). In all cases, there must be a way to select patients with the drug target present in their tumour or host cells. It is exceedingly rare to see a successful drug development without knowing the molecular nature of the target itself. A lack of knowledge in this regard will severely limit the possibilities to test the selectivity of the compound, to understand its side effect profile and the ability to discover relevant biomarker technologies. It is, however, perfectly acceptable not to know the molecular basis of the project at its start provided that the project team can come up with predictive cellular screens («phenotypic screens» – usually based on reporter screens where the function of an expression system is monitored via a visible marker). Such screens need to be carefully controlled by alternative expression systems but can then be used effectively to screen for interesting hit compounds.

During lead optimisation it becomes almost mandatory to know the biochemistry of the drug target – ideally coupled with structural biology. Co-crystals of high-affinity lead compounds with the drug target allow a relatively fast, step-wise optimisation and often lead to successful PDCs. Naturally, compounds must pass many other hurdles such as selectivity, solubility, cellular activity and bioavailability and others but these hurdles can be overcome much more easily with the constant reference to structural biology.

ETC has been quite successful since its inception, admittedly after a prolonged ramp-up phase. One project, a VLP-based flu vaccine has been tested successfully in the clinics and two late-stage cancer projects are just entering or will enter in a few months clinical trials.

One such project was done in a close partnership with Prof David Virshup (Duke-NUS) in the area of deregulated Wnt pathways. In this very complex pathway landscape, with 19 Wnt ligands and 10 Frizzled receptors (!)

the goal of the project was to find a way to shut down the Wnt ligand production via one single mechanism. Wnt/porcupine is an O-acyl transferase that is needed for the post-translational modification and subsequent transport to the plasma membrane of all Wnt ligands⁵. Its inhibition abrogates production of all Wnt ligands and can be shown to induce regression of certain mouse tumours produced by excessive secretion of Wnt ligands. In partnership with the Duke-NUS group, we have come up with very potent and selective compounds. Such compounds have successfully been brought to preclinical development and the first of these has very recently been submitted to the health authorities. Clinical trials is expected to start in March 2015. This is a project where phenotypic screens, followed by successful target identification led to success. The biomarker technologies to be used in the clinical trials will all be based on the molecular understanding of deregulated Wnt pathways in various cancer types.

It is our goal to have at least one novel compound entering the clinical testing arena per year. We shall certainly experience attrition and not all compounds will succeed – experience shows that just about one in five compounds will reach the market. By exercising careful risk management at all levels (including early termination of unpromising projects) we hope to be at the lower end of the attrition curve.

We believe that ETC/D3 can deliver over time novel and valuable compounds which bring the insights of basic research in Singapore and elsewhere to a professional translational R&D institution. In this way, Singapore can be an effective player in the biomedical R&D arena contributing to a global pharmaceutical industry that is starved for innovation. Most importantly, these products will help some cancer sufferers to extend their lives, and possibly even achieve long term remissions.

1. <http://www.singstat.gov.sg/statistics/browse-by-theme/national-accounts>
2. <http://www.mti.gov.sg/ResearchRoom/Pages/Economic-Survey-of-Singapore-2013.aspx>
3. <http://www.edb.gov.sg/content/edb/en/industries/industries/pharma-biotech.html>
4. Fully automated facility with a 500 K library of carefully selected and partially proprietary compounds
5. Janda, C.Y. et al. (2012) *Science* 337, 59–64

Correspondence:

Alex Matter, M.D., CEO
Experimental Therapeutics Centre & D3, A*STAR
31 Biopolis Way, #03-01 Nanos
Singapore 138669
amatter@etc.a-star.edu.sg
www.etc.a-star.edu.sg, www.d3.a-star.edu.sg

The Oncology Department at the University Hospital of Lausanne (CHUV)

George Coukos, Eric Raymond, Michel A. Duchosal, Jean Bourhis, John Prior, Claudia Mazzocato, Olivier Michielin, Lana Kandalaft and Pedro Romero

Introduction

The Department of Oncology (DO) at the University Hospital of Lausanne (CHUV) is headed by Prof George Coukos and was founded in January 2013 by bringing together the medical oncology group, the service of hematology and the service of radiation therapy, by launching new structures supporting clinical and translational research, and by including translational and fundamental research laboratories of the Ludwig Center for Cancer Research and the Center of Multidisciplinary Oncology. The strategic priorities of the DO are clinical excellence, innovation, integration and education. Below we present a short synthesis of our structures and activities to date.

Medical Oncology

The service of medical oncology is led by Prof Eric Raymond and encompasses outpatient and inpatient care for the entire spectrum of adult solid tumors (Table 1). The service sees over 1'800 new patients and manages over 25'000 outpatient visits annually. The various specialties are organized by clinics comprising nurses, administrative personnel, and assistant doctors and chefs de clinique under the supervision of a senior faculty doctor, working together as a team. Delivery of medical treatments including cytotoxic chemotherapy along with targeted agents and immunotherapy has been organized to cover the needs not only for the most frequent tumor types such as breast, gastrointestinal, lung, and prostate cancers but also more rare malignancies such as head & neck, brain cancers, melanoma, sarcoma, genitourinary, gynecologic and neuroendocrine tumors. Furthermore, medical oncologists are part of the multidisciplinary tumor boards organized for each specialty and participate in recommendations to ensure high quality of care. Among recent quality improvements, the medical oncology service has developed an electronic treatment prescription system as well as full electronic medical records, which allow immediate access to all patient medical information. The service of medical oncology is also responsible for inpatient chemotherapy



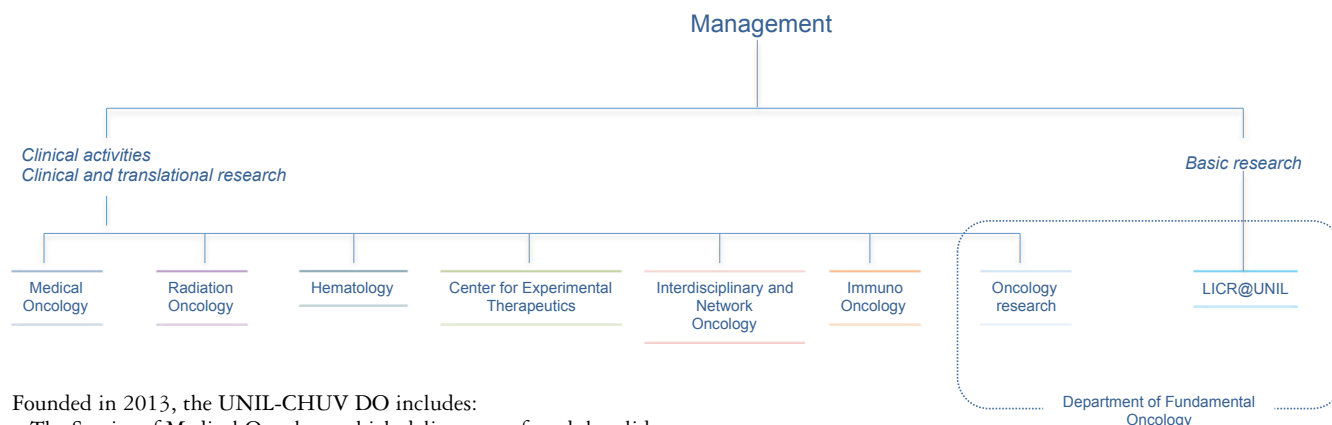
The University Hospital of Lausanne (CHUV)

and other activities including the supportive management of patients undergoing stem cell harvest and delivery of high dose chemotherapy, interventional radiology procedures and radio-immunotherapy. Furthermore, the service of medical oncology is committed to clinical and translational research, leading numerous early phase and

Medical Oncology Director	Prof. Eric Raymond
Head of breast cancer clinic	Dr. Khalil Zaman
Heads of gastrointestinal cancer clinics	Prof. Sandrine Faivre Dr. Dorothea Wagner
Head of lung cancer clinic	Dr. Solange Peters
Head of urologic cancer clinic	Dr. Dominik Berthold
Head of neuro-oncology clinic	Dr. Andreas Hottinger
Head of head & neck cancer clinic	Prof. Sandrine Faivre
Head of skin cancer and melanoma clinic	Prof. Olivier Michielin
Head of the neuroendocrine tumor clinic	Prof. Eric Raymond
Head of the sarcoma clinic	Prof. Eric Raymond
Head of the gynecologic cancer clinic	Prof. George Coukos

Table 1. Organization of Medical Oncology by Clinics.

Department of Oncology UNIL – CHUV



Founded in 2013, the UNIL-CHUV DO includes:

- The Service of Medical Oncology which delivers care for adult solid tumors
- The Service of Radiation Oncology which ensures radiotherapy treatments
- The Service of Hematology which takes care of blood diseases and blood sample analyses
- The Center for Experimental Therapeutics, whose mission is to bring the latest in treatment innovation to oncology patients
- The research groups from UNIL-CHUV and from the Ludwig Center for Cancer Research in Lausanne, which form the Department of Fundamental Oncology



phase III clinical trials, including numerous SAKK studies. The final goal of our service is patient satisfaction. Considerable efforts have been made from physicians and our institution to better serve the patients' needs, providing psychological, nutritional and social support, from diagnosis to cure or to palliative care. A two-story 2'400 m² building of outpatient oncology, to be opened in September 2015, will enlarge our capacity and patient comfort. Finally, an important goal of medical oncology is to train young doctors through grand rounds, consultations and teaching courses. A state-of-the-art education and training program in medical oncology makes the CHUV a highly attractive school for junior doctors to become the next generation of outstanding oncologists.

Hematology

The service of clinical hematology, led by Prof Michel Duchosal, provides care to ambulatory and hospitalized patients with benign and malignant hematology diseases. Care is organized in benign hematology & hemostasis led by Prof Lorenzo Alberio, leukemias & myelodysplastic syndromes led by Prof Olivier Spertini, and lymphoma & myeloma led by Dr Anne Cairoli. The malignant hematology specialties manages over 5'000 outpatient visits annually. Multidisciplinary tumor boards gathering additional specialists such as radio-oncologists, pathologists, internists, infectious diseases or organ-transplant specialists are routinely organized for patients with challenging or complex pathologies. Additionally, a dedicated team is specifically responsible for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Indeed, within a collaborative program, successfully implemented between the CHUV in Lausanne and the University Hospital in Geneva (HUG) in 1995, each candidate patient for such a procedure is fully reviewed by a panel of experts from both university hospitals, and, if eligible, subsequently autografted in the CHUV or allografted in the HUG. The Lausanne autograft program embracing the services of hematology, medical oncology and infectious diseases, and the blood transfusion center, performs approximately 80 transplants per year and was accredited according to JACIE standards in 2005.

The new building extension for outpatient oncology at the Department of Oncology, CHUV - opening in September 2015



Medical interpretation of hematology laboratory tests is also part of our medical activity within the service. In the context of malignant hematology, most relevant activities include immunophenotyping of tumor cells for diagnosis, follow-up of acute and chronic leukemias, lymphomas as well as myeloma, and interpretation of molecular biology tests relevant to these diseases. The hematology service runs numerous clinical trials at the CHUV and is an active SAKK member. Finally, the service carries out a successful hematology specialty training program.

Radiation Oncology

The service of radiation oncology, led by Prof Jean Bourhis, treats over 1'000 new patients per year. Radiation oncology is well integrated in the DO, where the development of synergies between the subspecialties of oncology is a major priority. The service is in charge of treating all types of tumors, with some highly represented clinical areas due to excellent connections with our surgery colleagues, such as lung, head and neck, sarcoma, brain/spine, gastrointestinal or gynecology oncological surgery. The service is particularly well coordinated with the Institute of Radiophysics of the CHUV (IRA), which offers a unique platform gathering various medical physics specialties that are essential for developing innovative projects in the field. Three-dimensional (3D) conformal radiotherapy is no longer used in our institute and has been replaced by IMRT/IGRT, 4D-RT or Stereotactic Radiotherapy (SBRT) for all our patients. SBRT is used increasingly in the context of metastatic patients, due to its excellent curative potential with minimal side effects. These new technologies can be provided to our patients with forefront radiosurgery systems including a CyberKnife, two Tomotherapy platforms, a Gamma Knife and a Synergy (Elekta). In addition, brachytherapy is used for selected cases. Also, FDG-PET CT or 4D FDG-PET CT imaging systems are utilized for planning purposes for many of our patients.



The CyberKnife in Radiation Oncology

Molecular Imaging and Radio-immunotherapy

The service of nuclear medicine and molecular imaging of the CHUV, led by Prof John Prior, collaborates very closely with the DO and performs state-of-the-art clinical imaging with latest-generation TOF-PET/CT and quantitative SPECT/CT. It is ISO 9001:2008 certified and accredited as EARL PET Center of Excellence of the European Association of Nuclear Medicine. Prof Niklaus Schaefer – a dual-trained physician in oncology and nuclear medicine – will join the service in August 2015 as Associate Professor in theranostics to reinforce our team of 10 physicians. Of importance, the service is also developing a strong collaboration with the service of radiation oncology to integrate the best molecular imaging information for delivering high-precision radiation therapy.

Palliative Oncology

The palliative oncology and analgesia program at the DO, led by Dr Claudia Mazzocato, offers support in the management of physical and psychological symptoms, communication and ethic challenges, and integration of the patient with the palliative care network of the Vaud canton. It also assists patients in the preparation of their advance care planning and advance directives. Finally, it contributes to doctors' training. Attached to the palliative care service of the CHUV, the clinical activities of palliative oncology are closely integrated with the service of medical oncology. In fact, more than the 70% of palliative care consultations are carried out with a medical oncologist. Such integration facilitates communication, improves continuity of care and promotes mutual transfer of skills. The program also works closely with nurses, psychologists and social workers from the Vaud Cancer League, as well as with the other palliative care units of the canton and four mobile palliative care teams which move throughout the canton to hospitals and patient homes.

Interdisciplinary Centers of Oncology Care

Oncology care within the CHUV is organized in interdisciplinary centers. Such centers group specialty surgeons, medical oncologists, radiotherapy specialists, pathologists and imaging specialists. Some centers have already been developed for some tumor types such as breast, lung or prostate. Other centers are being constructed including sarcomas, gynecologic tumors, gastro-intestinal tumors, and brain tumors, followed by head and neck, melanoma and blood cancers. Such centers are designed around the patient's clinical itinerary throughout the various services and healthcare specialists with improved proce-



In-house interdisciplinary symposium (Surgery and Oncology)

dures for navigation, development of fast-track pathways and standard operating procedures, and establishment and application of best practice and clinical guidelines. Inherent to the development of those centers is the formal process of national and international accreditations. For example, our breast center, led by Prof Jean-François Delaloye, has been accredited by the Swiss Cancer League as well as the Swiss Senology Society, and has received the EUSOMA certification at the European level. Shared resources required at the operational level are built into a structure called Interdisciplinary and Network Oncology, led by Prof Olivier Michielin, which is anchored at the DO and allows optimal use of resources including coordinators, data management as well as data mining and IT specialists. This structure performs continuous monitoring of key quality metrics within the various centers and allows finding common solutions for improving the operations of each center.

Oncology Network

Recent progress in the molecular classification of the different tumor types coupled with our increasing ability to intervene therapeutically on some of the recurrent alterations has, on the one hand, resulted in unprecedented level of clinical activity but, on the other hand, has created a very complex landscape in which each molecularly defined tumor is becoming a rare subtype. In order to tackle this natural evolution of oncology, the CHUV together with the University Hospital in Geneva (HUG) have launched an ambitious initiative to create the Suisse Romand Network of Oncology. This network brings together all medical oncologists from the Romand part of Switzerland, including university hospitals, regional hospitals as well as private practices. A major aim of this partnership is the full molecular typing of the tumors by use of next gen-

eration sequencing. Cases referred to the network will be discussed with all participants within a video-conferenced tumor board. Therapeutic propositions will be made based on clinical history, molecular data and availability of specific clinical trials, with an emphasis to promote local treatment by the referring medical oncologist.

Center for Experimental Therapeutics

To meet its agenda in clinical and translational innovation, the DO has developed the Center for Experimental Therapeutics (CET), led by Dr Lana Kandalaft. This is a hospital-based clinical and translational research platform anchored in the DO, working at the interface of basic and clinical research. Its mission is to bring the latest in treatment innovation to CHUV oncology patients. This center collaborates with different entities of the CHUV to build an integrated environment that supports clinical innovation and patient-oriented translational research. The CET comprises several cores, platforms and facilities, and is divided into a clinical, a manufacturing and a translational subdivision, which work together as one organization to bring innovation from bench to bedside.

The clinical research subdivision comprises several units and platforms including a Clinical Trials Unit (CTU) and new inpatient and outpatient therapy units. Within the CTU, the Regulatory Office, led by Dr Laetitia Rossier, provides support for protocol and investigational medicinal product dossier development, submission to and regulatory dialogue with Swissmedic, the European Medicines Agency (EMA) and local ethics committees. A Clinical Operations Unit, led by Mrs Kim Ellefsen and Mrs Muriel Granier, provides the coordination and day-to-day management of protocol implementation, subject coordination, and clinical data handling. The Research Nursing Unit, led by Mrs Patricia Debarge, delivers patient care, supports the informed consent process, administers the study agent(s) or intervention(s), and monitors responses to therapeutics and interventions. The CTU has developed infrastructures and capacity to conduct phase I, including first in human, II and III clinical trials. New outpatient as well as inpatient clinical spaces are being set up for the conduct of early-phase drug studies and for immunotherapy cell product infusions, including an ambitious outpatient phase I unit of overall 1'200 m², as well as a state-of-the-art 12-bed inpatient Cell Therapy Unit to support cell-based therapies.

For the manufacturing subdivision, we are building a 750 m² cellular manufacturing facility to provide cancer patients with access to new cell-based treatments in the area of cancer immunotherapy. The facility is being designed



The Center for Experimental Therapeutics at the Department of Oncology, CHUV (Director of the Center Dr Lana Kandalaft, center left)

for manufacturing of dendritic cell vaccines, autologous tumor-infiltrating T lymphocytes (TILs), autologous non-engineered blood T cells, and autologous genetically engineered T cells, and will be ready in early 2017. This program is also supported by a smaller clean room focused on TILs and vaccine manufacturing, which will open by end of 2015.

The translational research subdivision of CET is constituted by a large laboratory facility dedicated to fresh tumor manipulation and analysis, which supports translational research requiring viable primary patient tissue or blood. Among others, the Translational facility features an Immune Development and Monitoring Core (IMC) and an Immune landscape laboratory, led by Dr Alexandre Harari and Dr Periklis Foukas, respectively, which specialize in blood- and tumor tissue-based immune monitoring approaches to support immunotherapy clinical studies. The facility also incorporates a Drug Testing Unit, led by Dr Armand De Gramont, aiming to support clinical and translational programs for personalized therapy development.

Clinical Innovation

The CHUV oncology programs aim to accelerate transfer of innovation towards patient care and to offer cancer patients innovative and personalized treatments.

Innovative drug and personalized therapy

The DO is developing a translational targeted oncology program that will use sophisticated technologies to study tumor characteristics in depth, focused not only on the cancer cell but also on the stromal cells, which has recently emerged as an essential component for tumor survival and resistance to therapy. Several phase I, II, and III clinical trials are currently running in collaboration with other groups in Switzerland and Europe to develop novel anti-cancer agents and individualized medicines targeting major components of tumor oncogenic pathways, selecting drugs based on oncogenic characteristics which predict treatment activity. Drugs under testing currently include

novel antiangiogenic drugs and drugs targeting invasion and metastasis. Also under investigation are drugs working at the epigenetic level, counteracting mechanisms of tumor adaptation to the microenvironment that is very frequently responsible for the development of tumor resistance and increased aggressiveness over time. For instance, bromodomain inhibitors are currently undergoing investigation at the CHUV as first-in-human first-in-class agents and are demonstrating interesting results in patients with prostate and brain tumors, either as single agents or in combination with antiangiogenic compounds. Other agents, targeting MET, TGF-beta, and CXCR4 are currently or will be developed soon in collaboration with major pharmaceutical or biotech companies, thereby giving novel treatment options to patients who have failed conventional cytotoxic or targeted therapies.

This targeted oncology program at the CHUV relies on our capacity to perform translational investigation based on tumor and blood samples where specific biomarkers are studied. Importantly, this program allows the development of combinations with other treatment options, either simultaneously or sequentially, such as cytotoxic, radiation therapy, interventional radiology, immunotherapy and surgery. Combinatorial treatment strategies, which can only be explored and developed within clinical academic studies, are a guarantee of improvement in treatments and curability rates for patients with limited and advanced stage tumors. As a conclusion, one key strength of this global innovative program will be the combination of expertise in multiple domains of cancer therapy, that will comprehensively integrate excellence in individualized approaches from tumor biology, targeted therapies, and organ-directed therapies including interventional radiology, radiotherapy or surgery with immune therapy.

Immuno-oncology and cell therapeutics

We are implementing an innovative program in immuno-oncology by developing the next generation of effective immunotherapies using advanced technologies in protein and cell engineering. Thanks to the creation of a large center for T-cell manufacturing and to visionary investments in hospital infrastructure, these therapies can be taken rapidly to the clinic in Lausanne.

1. Therapy using genetically engineered T cells

We are developing T cells for clinical applications with unprecedented potency. Indeed, a very powerful immunotherapy approach involves molecular genetic engineering to introduce new receptors in T cells. In this approach, patient's blood lymphocytes are collected through apheresis and genetically engineered with the insertion of an

artificial T cell receptor, the chimeric antigen receptor or CAR, which is a modified antibody endowing T cells with recognition and binding ability to specific tumor antigens. After expansion and infusion back into the patient of their own CAR-engineered lymphocytes, these cells will then track down a tumor antigen on the surface of tumor cells and kill them. Impressive clinical benefit has been obtained in the field for patients with leukemia and lymphoma within the past two years.

2. Adoptive therapy using natural anti-tumor T cells

In addition to generating anti-tumor T cells through *de novo* engineering, many patients exhibit natural anti-tumor T cells in blood or in their tumors. The discovery that a proportion of solid tumors, from all tumor types, contain T cells that naturally exhibit anti-tumor activity generates important opportunities to activate this immune response to eliminate tumors. One important approach entails isolating tumor-specific T cells from tumors and expanding them in the laboratory for adoptive therapy. This approach has generated important results in melanoma. We are now testing it in other solid tumors by developing methodologies that allow for the precise identification of tumor-specific T cells from tumors or from blood and their optimal expansion. Thus far, we have been able to demonstrate that powerful anti-tumor T cells can be expanded out of melanoma, ovarian and breast cancers, lung cancer and other solid tumors. The genetic engineering opportunities described above, aimed at enhancing the functional properties of T cells during adoptive therapy, can also be employed to genetically manipulate natural anti-tumor T cells.

3. Cancer vaccines

The successful development of powerful immunomodulatory antibodies, such as against CTLA-4 or PD-1/PD-L1, and other compounds that reduce the immunosuppressive microenvironment of tumors have rekindled interest in cancer vaccines. Since vaccines expand the pool of endogenous T cells attacking cancer, combinatorial therapies with immunomodulators appear very attractive. The Ludwig Center for Cancer Research in Lausanne has contributed pioneering work in vaccine development in the last three decades. Building on this excellence, we continue to pursue development of cancer vaccines, seeking to optimize the choice of targets, their pharmacological formulation, the delivery platforms and the therapeutic combinations that help maximize the anti-tumor immune response.

Radiation therapy

Under the direction of Dr Marie- Catherine Vozenin, two radiobiological laboratories have been recently launched,



Members of the laboratory of Radiobiology (Head of the service of radiation oncology Prof Bourhis, center)

with one laboratory dedicated to functional imaging and adaptive radiotherapy (with micro- PET and X-Rad 225 Cx 3D irradiator), and the other one focused on new therapeutics and the combination of radiation therapy with molecular targeted drugs or immunotherapy (in collaboration with the Ludwig Center for Cancer Research). We would be delighted to share some of our current clinical research programs with other Swiss centers. These programs highlight the use of SBRT (ex: dose escalation, five fractions in prostate cancers, or generating EBM level 1 on SBRT in oligo-metastatic patients) or SBRT combined with various types of immuno-stimulation. Functional imaging and adaptive radiotherapy are also important avenues for potential collaboration (we have easy access to many types of PET tracers). Together with the Swiss Institute of Bioinformatics (Prof Olivier Michielin), we have initiated a project to design potential druggable molecules that could be of interest for combinatorial approaches, which are first tested in our laboratory to be later transferred to patients. We have also created clinical innovations about to be shared with the Swiss Radiation Oncology community, such as the «supergating» technique, which greatly optimizes lung cancer radiotherapy by fully controlling respiration-induced lung motion during irradiation (Dr Nicolas Peguret / Prof Esat Mahmut Ozsahin).

Radio-immunotherapy

In the area of nuclear medicine, we are carrying out numerous clinical and translational projects. For example, radioimmunotherapy (RIT) of non-Hodgkin indolent lymphoma has shown long-term progression free survivals lasting 13+ years (I-131-anti-CD20 antibodies) sug-

gesting that patients have been possibly “cured” thanks to their T cell immune response. A prospective clinical trial using RIT is now under design in collaboration with the industry. In addition, we are performing translational research using preclinical microPET/SPECT/CT and in-house Ga-68 generator and are establishing collaborations with university cyclotrons (USZ, ETH Zurich, PSI) to provide unique opportunities for first-in-human (FIH) studies, e.g. angiogenesis with Ga-68-based-peptides targeting of $\alpha_v\beta_3$ integrins, bombesin-receptor targeting peptides in prostate/breast cancer or F-18-AZA-folate in ovarian cancer. Also, we are collaborating with the CERN on a program (MEDICIS) that produces new radioisotopes (neurotensin analog peptides) for targeting pancreatic cancer. A Marie Skłodowska-Curie Action for Innovative Training Networks (Horizon 2020 MEDICIS-PROMED), financed by the EU and the Swiss Confederation, has brought €3.9 Mio to train 15 PhD students all over Europe, among whom one will work at CHUV on RIT of ovarian cancer with Prof George Coukos.

Clinical trials

One crucial mission of the DO involves the development and execution of early phase clinical trials including first-in-man phase I studies of i) novel drugs such as small molecule inhibitors of signaling pathways or cytotoxics, ii) immunotherapeutics (cell-based, antibodies, vaccines) and iii) nanoparticles. Within the outpatient oncology unit, the clinical trial team manages innovative clinical and translational projects such as immunotherapy (PD-L1 antibody in glioblastoma, head & neck cancer, lung, melanoma, and ovarian cancer), and personalized vaccines in combination with immunomodulation strategies; new target inhibition (tepotinib, c-MET inhibitors in hepatocellular carcinoma); combinatorial studies (chemo-immunotherapy study with TLR8, doxorubicin, and PD-L1 antibody in ovarian cancer); and translational research (biomarker discovery in liver-targeted radio & chemo-embolization, or cell free DNA from liquid biopsy for disease monitoring in pancreatic cancer).

In particular, our clinical immuno-oncology trial program is developing rapidly to offer the most advanced immunotherapy approaches, developed by industry or internally at the DO. T cell therapies and vaccines developed at the DO will be taken to the clinic using the most rigorous approaches of good clinical practice (GCP) and good manufacturing practice (GMP) recognized internationally. We are preparing clinical trials, supported by our state-of-the-art CET facilities and platforms, with genetically engineered T cells and personalized vaccines for numerous cancer indications. In addition, we are preparing adoptive therapy using naturally occurring tumor infiltrating



A conference by Prof George Coukos at the CHUV

lymphocytes (TILs) for melanoma, breast, ovarian and lung cancer. In addition to cell-based immunotherapy, we are pursuing the testing of combination immunotherapy with checkpoint blockade antibodies such as CTLA-4 and PD-1/PD-L1 antibodies in combination with vaccines, chemotherapy, targeted molecular therapy (e.g. PARP, BRAF inhibitors) or radiation. Finally, we are pursuing the clinical development of new immune therapy agents developed by pharmaceutical companies. Examples include first in human or phase-I studies with cytokine-antibody conjugates (CEA-scFv/IL-2v), antibodies against new immune checkpoints, DNA vaccines, and radio-immunotherapy.

The objectives for the coming year is to provide increased opportunities for early trials to the widest range of indications and provide patients with access to first-in-class new drug therapeutic programs while developing access to immunotherapy trials with T-cells and CARs.

Fundamental Research and the Swiss Cancer Center Lausanne

The DO features a total of 12 research laboratories within the Department of Fundamental Oncology directed by Prof Pedro Romero. They are focused on fundamental or translational oncology in the domains of tumor immunology, immune engineering, tumor microenvironment, developmental therapeutics, radiobiology and computational biology. These are part of the broader cancer research environment in Lausanne comprising the four institutions, CHUV, the University of Lausanne (UNIL), the Swiss Federal Institute of Technology Lausanne (EPFL) and the Swiss Institute of Bioinformatics (SIB), which together feature over 70 research groups focused on cancer, including over 50 wet laboratory groups. This unique

translational and fundamental research environment constitutes a critical mass with which the CHUV-based clinical groups have the opportunity to interact to develop robust research collaborations resulting in rapid clinical translation. The Swiss Cancer Center Lausanne, founded in January 2013, represents an umbrella research organization that brings together this rich environment with the goal to enhance collaborations to accelerate discovery, therapeutic developments and their clinical translation.

Conclusions

The DO is a relatively young structure built on a foundation of decades of investments by the Lausanne institutions and benefits from the clinical and research expertise of its members and the overall CHUV, UNIL, SIB and EPFL environment in Lausanne. Its vision is to establish solid collaborations with its various partners in the region and across Switzerland, to strengthen collaborative networks in clinical practice and clinical and translational research, which undoubtedly will bring important benefits to our patients and our members.

Correspondence:

Prof. George Coukos, MD, PhD
Director, Department of Oncology
University Hospital of Lausanne (CHUV)
Director, Ludwig Cancer Research Center
University of Lausanne
Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne
george.coukos@chuv.ch
www.chuv.ch

SAKK News

Claudia Herren, SAKK Coordinating Center, Bern

SAKK's past and future: 50 years of progress

Early in the 1960s, when the neighboring countries of Switzerland started to recognize Medical Oncology, the start in our country was rather tardy. At first, there were certain isolated actions without prosecution. Then Georg Martz appeared in Zurich, some of us named him the «forefather» of Oncology. He established a Medical Oncology unit at the University Hospital in Zurich. Among other things, Georg Martz knew of the importance of psychological support for patients and therapists and collaborated in this field with Prof. Fritz Meerwein, a German pioneer in psycho-oncology. These initial movements in Zurich were followed by a fast development in Oncology and lead thereafter to the foundation of SAKK – the unique and dynamic national network.

50 years ago, visionary leaders in cancer medicine realized that advancement of patient management requires solid understanding of the disease and biology, vigorous testing of novel treatments, and interdisciplinary collaboration and exchange beyond state boundaries. This remains true today. But we also need political and public support for our activities. So we celebrated our anniversary publically in the heart of the Swiss capital on May 20 the International Clinical Trials' Day. Have a look at the report and pictures of the «Active Against Cancer Event» below. In our anniversary special edition, you will find congratulations, reports of SAKK's past and present and visions for our future. We wish you an interesting read!

Active against Cancer event in Bern on May 20th, 2015

SAKK celebrated its 50th anniversary on May 20th on Bundesplatz in Bern. The village set up with a children's tent, an information tent and a marquee for guests, as well as food stalls and a stage, was open from 3 pm to 10 pm. The varied program was hosted by former Miss Switzerland and SAKK ambassador, Tanja Gutmann. Radio Bern 1 broadcasted live from Bundesplatz and interviewed SAKK CEO Peter Brauchli and the musicians Luca Hänni and GUSTAV.

At the start of the jubilee celebrations, fairy story teller Prisca Saxer mesmerized the kids in the children's tent with the Story of Little Muck. The well-known Swiss cartoonist and artist Ted Scapa inspired the many curious budding young artists with amusing drawings and handed out his children's books. And the band Leicherchischte XXL rounded off the children's program with a concert.



For passers-by who wanted more detailed information on the subject of clinical cancer research, SAKK employees were on hand in the information tent to explain the cancer chart, answer questions and supply visitors with flyers and brochures.





True to the motto «Active against cancer» a sports competition was held in the evening, in which four teams competed in three contests.

The teams were supported by the SAKK ambassadors Stefan Kobel, Jaël Malli and Laszlo I. Kish. Dumb bells were lifted, SAKK jumped and towers built. The win-



ning team was anointed 50th Ambassador of the SAKK. But the golden jubilee of the SAKK was also celebrated with music. Luca Hänni enthralled the audience with his new single and a rain of confetti, before BAUM and GUSTAV rocked the stage of the «Active against cancer» event.



Publications Q2 2015

Urogenital Cancers

SAKK 08/09

Joerger M, van Schaik RH, Becker ML, Hayoz S, Pollak M, Cathomas R, Winterhalder R, Gillessen S, Rothermundt C. Multidrug and toxin extrusion 1 and human organic cation transporter 1 polymorphisms in patients with castration-resistant prostate cancer receiving metformin (SAKK 08/09). Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015 Mar 10.

Lung Cancers

SAKK 19/09

Gautschi O, Mach N, Rothschild SI, Li Q, Stahel RA, Zippelius A, Cathomas R, Früh M, Betticher DC, Peters S, Rauch D, Feilchenfeldt J, Bubendorf L, Savic S, Jaggi R, Leibundgut EO, Largiadèr C, Brutsche M, Pilop C, Stalder L, Pless M, Ochsenbein AF; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Bevacizumab, Pemetrexed, and Cisplatin, or Bevacizumab and Erlotinib for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Stratified by Epidermal Growth Factor Receptor Mutation: Phase II Trial SAKK 19/09. Clin Lung Cancer. 2015 Mar 5.

Breast Cancers

IBIS-I

Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, Forbes JF; IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol. 2015 Jan 16.

Leukemia

HOVON

Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, Hills RK, Ravandi F, Pabst T, Evans A, Pierce SR, Vekemans MC, Appelbaum FR, Estey EH. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. Leukemia. 2015 Feb 29.

Gastrointestinal Cancers

SAKK 41/06

Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, Dietrich D, Brauchli P, Baertschi D, Matter K, Winterhalder R, Borner M, Anchisi S, Moosmann P, Kollar A, Saletti P, Roth A, Frueh M, Kueng M, Popescu RA, Schacher S, Hess V, Herrmann R. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). Ann Oncol. 2015 Jan 20.

cer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). Ann Oncol. 2015 Jan 20.

Head and Neck Cancers

SAKK 10/94

Ghadjar P, Hayoz S, Zimmermann F, Bodis S, Kaul D, Badakhshi H, Bernier J, Studer G, Plasswilm L, Budach V, Aebbersold DM; For the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Impact of weight loss on survival after chemoradiation for locally advanced head and neck Cancer: secondary results of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). Radiat Oncol. 2015 Jan 17.

SAKK anniversary dates 2015

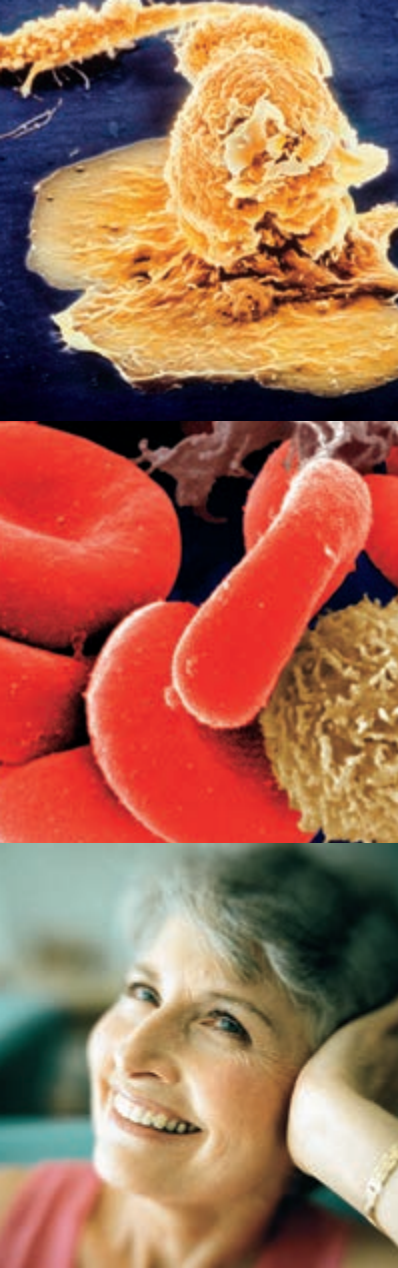
June 20	IOSI Informative event @ Palazzo dei Congressi, Lugano
July 2	EHA/post-ICML educational event, Zurich
August 26	Lecture, Thun
August 29	Public event City of St. Gallen
October 9	Scientific Symposium @ DGHO, Basel
October 29	Symposium @ Cantonal Hospital St.Gallen
November 19	Symposium @ Semi-Annual Meeting, Zurich

SAKK Dates 2015

August 27	2nd Swiss Cancer Congress Fribourg
September 1	Board Meeting
September 10	Orphan Malignancies Seminar Zurich
November 3	Board Meeting
November 18	General Assembly
November 19 & 20	Semi-Annual Meeting Zurich

Correspondence:

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



SAKK/AMGEN Research Grant 2015

SAKK and AMGEN are highly interested in innovative and practice relevant oncology research that improves patient's lives. With that aspiration, SAKK conducts important clinical studies and AMGEN develops innovative drugs to manage serious illnesses.

For the sixth time, SAKK and AMGEN award a grant for outstanding and novel translational cancer research.

The call for proposals for the SAKK/AMGEN Research Grant 2015 is open.

The deadline for submission is **August 31, 2015**.

- The grant is endowed with **CHF 50'000.-** and will be given to a researcher or a research team from a Swiss hospital or institution conducting translational cancer research (oncology/hematology).
- The grant should contribute to an independent research project, predominately be performed in Switzerland, and should cover a substantial scientific part of the project. The submitted research project should not be a small translational part of a large clinical trial.
- The criteria to determine the winning project are: novelty, clinical relevance and feasibility.
- The independent jury, chaired by Prof. Beat Thürlimann (SAKK President), will evaluate the proposals.
- The grant will be awarded at the SAKK semi-annual meeting in November 2015 and will be published in the Swiss Cancer Bulletin.

The proposal should comprise the completed application form, the completed project description form in English (max. 4 pages, anonymously), a CV of the applicant(s) and the list of publications.

The submissions should be sent electronically to: researchgrant.ch@amgen.com. The regulations for the grant, application and project description forms can be downloaded from http://www.amgen.ch/german/medpro/research_grant.html.

For more information, please contact:

Dr. Christian Merkle, Therapeutic Area Head Oncology, AMGEN Switzerland AG
E-Mail: researchgrant.ch@amgen.com, Tel. Direct line: 041 369 01 85

Über 16 Millionen Franken für die Krebsforschung

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter

Die Stiftung Krebsforschung Schweiz unterstützte letztes Jahr insgesamt 79 Forschungsprojekte, Stipendiaten und Forschungsorganisationen mit 16,2 Millionen Franken.



Die Stiftung Krebsforschung Schweiz unterstützt seit über 20 Jahren Forschungsvorhaben, die sich nicht am Profit orientieren, sondern ausschliesslich die Verbesserung der Überlebenschancen und der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Krebs zum Ziel haben. Wie aus dem nun erschienenen Jahresbericht 2014 ersichtlich wird, floss der Löwenanteil der Fördergelder auch letztes Jahr wieder in die freie Projektforschung an Universitäten, Spitälern und industrieunabhängigen Forschungsinstitutionen. Von den 174 eingereichten Gesuchen konnte die Stiftung 50 Projekte mit insgesamt etwas mehr als 13 Millionen Franken unterstützen.

Zusätzlich unterstützte die Krebsforschung Schweiz drei Stipendiaten der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) mit insgesamt knapp 0,5 Millionen Franken und bewilligte knapp 2,0 Millionen Franken für sechs verschiedene Schweizer Forschungsorganisationen, die unverzichtbare Grundleistungen für die klinische und epidemiologische Krebsforschung erbringen. Etwas mehr als 0,6 Millionen Franken hat die Stiftung zur Finanzierung des Nationalen Krebsprogramms und von wissenschaftlichen Tagungen, sowie zur Unterstützung von europäischen Forschungsorganisationen eingesetzt. Insgesamt hat die Krebsforschung Schweiz im vergangenen Jahr 79 krebsrelevante Forschungsvorhaben mit mehr als 16 Millionen Franken unterstützt.

Weitere Informationen zur Stiftung, ihrem Engagement in der Forschungsförderung sowie zu vier ausgewählten Forschungsprojekten finden sich im soeben erschienenen Jahresbericht. Die Publikation ist in Deutsch, Französisch und Italienisch erhältlich und als PDF-Datei auf www.krebisforschung.ch/de/publikationen.html abrufbar.

Plus de 16 millions de francs pour la recherche sur le cancer

Ori Schipper, Chargé de communication

La fondation Recherche suisse contre le cancer a soutenu l'an dernier au total 79 projets de recherche, bourses d'études et organisations de recherche pour un montant global de 16,2 millions de francs.



Depuis plus de 20 ans, la fondation Recherche suisse contre le cancer soutient des projets de recherche qui ne sont pas orientés sur le profit, mais qui ont exclusivement pour objectifs d'augmenter les chances de survie et d'améliorer la qualité de vie des personnes malades du cancer. Comme décrit dans le nouveau rapport annuel, la part du lion des subsides alloués en 2014 est allée à la recherche indépendante dans les universités, les hôpitaux et les institutions de recherche indépendantes de l'industrie. Sur les 174 demandes de subsides soumises, la fondation en a financé 50 à raison d'un peu plus de 13 millions de francs.

En outre, la Recherche suisse contre le cancer a soutenu trois boursiers de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) à hauteur d'environ 0,5 million de francs, et octroyé un peu moins de 2 millions de francs à six organisations de recherche fournissant des prestations de base essentielles pour la recherche clinique et épidémiologique contre le cancer. Par ailleurs, un peu plus de 0,6 million de francs ont été attribués au Programme national contre le cancer, à des organisations européennes et des congrès scientifiques. Au total, la fondation a soutenu l'an dernier 79 projets de recherche en lien avec le cancer pour un montant excédant les 16 millions de francs.

Le rapport annuel, qui vient de paraître, fournit de plus amples informations sur la fondation et son engagement en faveur de la promotion de la recherche, ainsi que sur une sélection de quatre projets. La publication est disponible en français, allemand et italien et peut être téléchargée au format PDF à la page www.recherchechancer.ch/fr/publications.



Grant Application Portal



CC Grant Tracker

Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen

Wissenschaftlich gut begründete Anträge können
bis spätestens 1. August 2015 eingereicht werden.

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

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

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

Postadresse und Auskünfte:

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

Dépôt des demandes de subsides et de bourses

Les demandes dûment motivées scientifiquement peuvent être présentées
au plus tard jusqu'au 1er août 2015.

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

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

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

Adresse postale et renseignements:

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

Neuer Ratgeber: «Wenn auch die Seele leidet»

Der eben erschienene Ratgeber der Krebsliga «Wenn auch die Seele leidet; Krebs trifft den ganzen Menschen» möchte Betroffene dabei unterstützen, einen persönlichen Umgang mit belastenden Gefühlen zu finden und erklärt, wie professionelle psychoonkologische Unterstützung aussehen kann. Er verbindet Informationen mit interaktiven Elementen.

Krebs ist zwar eine körperliche Krankheit, sie betrifft aber den ganzen Menschen und hat grosse Auswirkungen auf das psychische Befinden. Neben Krankheitssymptomen und Behandlungsnebenwirkungen müssen sich Betroffene auch mit dem Sinn des Lebens, mit Leiden und Tod und der eigenen Endlichkeit auseinandersetzen.

Fragen wie «Warum gerade ich?», «Vielleicht habe ich etwas falsch gemacht» oder «Wie halte ich das alles nur aus?» können zu Schuldgefühlen und Ratlosigkeit führen und viel Kraft rauben. Heftige Gefühle wie Angst, Verzweiflung, Unsicherheit oder Wut sind als eine verständliche Reaktion auf eine ausserordentliche und bedrohliche Lebenssituation zu verstehen.

Der Ratgeber soll helfen, die eigenen Reaktionen zu verstehen und einzuordnen. Sie zeigt Wege auf, wie ein Umgang mit belastenden Gefühlen gefunden werden kann. Zudem erklärt sie, wie professionelle psychoonkologische Unterstützung, welche die seelischen Vorgänge bei einer Krebserkrankung besonders berücksichtigt, aussehen kann.

Neben zahlreichen Informationen und einem umfangreichen Verzeichnis über persönliche und elektronische Beratungsangebote finden Betroffene in der 50 Seiten starken Broschüre auch interaktive Elemente, welche die Selbstreflexion unterstützen.

Die Inhalte des Ratgebers wurden durch eine Fachgruppe erarbeitet. Erstmals wirkten auch eine Patientin und ein Patient am Ratgeber mit. Beide gaben wertvolle Anregungen, die dazu führten, dass einzelne Abschnitte neu geschrieben oder ergänzt sowie eine zusätzliche Übung eingebaut wurden. Damit ist dieser Ratgeber noch besser auf die Bedürfnisse von Betroffenen ausgerichtet.

Bestellung

Der Ratgeber mit der Artikelnummer 1022 ist auf Deutsch und kostenlos erhältlich.

Bestellungen unter Tel. 0844 85 00 00, shop@krebsliga.ch oder im Internet unter www.krebsliga.ch/broschueren.

Sie erhalten die Publikation auch bei den kantonalen und regionalen Krebsligen, www.krebsliga.ch

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

«INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE»

In folgenden Einzel-Workshops hat es freie Plätze:

- 17.09.2015 Haus der Krebsliga Schweiz, Bern
Nachmittag: Onkologische Rehabilitation
- 22.10.2015 Inselspital, Wirtschaftsgebäude, Bern
Vormittag: Gastrointestinale Tumoren
Nachmittag: Sexualität trotz(t) verändertem Körperleben
- 19.11.2015 Inselspital, Wirtschaftsgebäude, Bern
Vormittag: Die vergessene Minderheit – Kinder Krebserkrankter
Nachmittag: Eltern, Kommunikation mit betroffenen Kindern
- 17.12.2015 Haus der Krebsliga Schweiz, Bern
Nachmittag: Burnout-Prävention – Selbstfürsorge

Information und Anmeldung: Loredana Palandrani, Krebsliga Schweiz, Kursadministration
Tel. 031 389 93 27, psychoonkologie@krebssliga.ch
Weitere Workshops: Einzel-Workshops – Krebsliga Schweiz – Gemeinsam gegen Krebs

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

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

Nr. 149 22. – 23.10.2015 Hotel Aarauerhof, Aarau

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

Information und Anmeldung: Loredana Palandrani, Krebsliga Schweiz, Kursadministration
Tel. 031 389 93 27, kurse-cst@krebssliga.ch, www.krebssliga.ch/cst_d

«MIEUX COMMUNIQUER»

Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

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

No. 231 05. – 06.11.2015 Hôtel Préalpina, Chexbres

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

Information et inscription: Loredana Palandrani, Ligue suisse contre le cancer, secrétariat des cours
Tél. 031 389 93 27, cours-cst@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch/cst_f

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Corso per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

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

No. 314 15. – 16.10.2015 a Bellinzona o Lugano

Informazioni e iscrizione: Lega svizzera contro il cancro, Loredana Palandrani
Corsi-cst, casella postale 8219, 3001 Berna, telefono 031 389 93 27, corsi-cst@legacancro.ch

Fortbildungen

Formations continues

2015

Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

Fortbildungen der Onkologiepflege Schweiz besuchen und umfassendes Wissen zum Thema Onkologiepflege gewinnen!

07	02.07.2015	Olten	Orale Tumorthherapie – Adhärenz und Selbstmanagement
08	20.08.2015	Zürich	Gastrointestinale Tumoren II
	27.08.2015	Zürich	Adoleszente und junge Erwachsene mit einer malignen Erkrankung
	27.08.2015	Olten	Schlechte Nachrichten – Aufgaben der Onkologiepflege
09	04.09.2015	Neuchâtel	6^{ème} Journée Romande de formation continue
	10.09.2015	Zürich	Supportive Care II: Schmerz, onkologische Notfälle, Extravasation
	17. 09.2015	Zürich	Hauttumoren – mehr als ein Melanom
	24.09.2015	Olten	Entscheidungsfindung – Wer die Wahl hat, hat die Qual
10	01.10.2015	Zürich	Hämatologische Tumoren II Akut oder chronisch – die Leukämien
	08.10.2015	Olten	Look good ... Feel better
	15.10.2015	Zürich	Rund um die Gene Genome, Genetik, genetische Tests und Beratung
	22.10.2015	Zürich	Lungentumoren – neue Ansätze in der Therapie
	29.10.2015	Olten	Mammakarzinom – Kurs für Fortgeschrittene
11	05.11.2015	Olten	Urologische Tumoren: Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom, Blasenkarzinom
	12.11.2015	Olten	Gynäkologische Tumoren – aktuelle Behandlungen und Unterstützungsmöglichkeiten
	20.11.2015	Zürich	Fachtagung I – Pädiatrische Onkologiepflege (Wiederholung vom 17.04.2015)
	26.11.2015	Olten	Psychosoziales Befinden erfassen
	30.11.2015	Winterthur	Radiotherapie – Radioonkologie
12	03.12.2015	Olten	Gespräche über's Sterben. Wie können sie gelingen?
	11.12.2015	Zürich	target – zielgerichtete Therapien. Neu: Mit Einblick in die Immuntherapie

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



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

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



INTERNATIONAL MEETING OF
THE EUROPEAN SOCIETY OF
GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY (ESGO)
OCTOBER 24-27, 2015 | NICE, FRANCE

European Gynaecological Oncology Congress 2015

Save the date



NICE, FRANCE
2015

SCIENTIFIC PROGRAMME HIGHLIGHTS:

- Keynote lecture: Image guided surgery
- Sentinel node in gynaecological cancer
- Rare peritoneal tumors
- Debate Robot versus laparoscopy
- Selection of ovarian cancer patients for debulking surgery
- Management of intermediate risk stage I endometrial cancer



Abstract Submission Deadline:
Early Registration Deadline:

May 5, 2015
July 7, 2015

esgo2015.esgo.org

The European Voice of Gynaecological Oncology



«Würde und Onkologie»

12. Fachtagung der Schweizerischen Gesellschaft für Psychoonkologie (SGPO), 16. April 2015 in Bern

Ein Tagungsbericht von Milena Petignat,
Psychologiestudentin und Studienmitarbeiterin, Basel

Die Würde des Menschen wird von den fortschreitenden Möglichkeiten der Medizin und einem veränderten Zeitgeist tangiert. Ist die Eigenständigkeit eingeschränkt, zum Beispiel bei einem kranken Menschen, wird dessen Würde manchmal gar in Frage gestellt. Doch ist Krankheit und Schwäche wirklich eine Gefahr für die Menschenwürde? Wo begegnet die Onkologie der Würde und wie geht sie mit ihr um? Diese und andere Fragen wurden an der 12. Fachtagung der Schweizerischen Gesellschaft für Psychoonkologie (SGPO) in Bern gestellt – aus verschiedenen fach- und berufsspezifischen Perspektiven. Die Tagung bot einen Rahmen zum Austausch, wie psychoonkologisch tätige Fachpersonen helfen können, die Würde der Patient(inn)en zu wahren und zu stärken. Auf dem Programm der Fachtagung standen Referate, Workshops und erstmals eine Posterausstellung wissenschaftlicher Projekte. Die zwei besten Poster wurden mit 500 Franken prämiert.

Eröffnet wurde die Tagung durch die Präsidentin der SGPO, Judith Alder, welche die rund 170 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in die Thematik einstimmte. Bereits in der Grussbotschaft der Geschäftsführerin der Krebsliga Schweiz, Kathrin Kramis, wurde klar, dass «Krankheit und Schwäche kein Hindernis für die Würde eines Menschen sein dürfen», denn «wahre Würde ist leise und unaufdringlich, spürbar als Hülle aus Weisheit und Güte». Daraufhin folgten die Hauptreferate. Frau Boglarka Hadinger, Psychotherapeutin und Leiterin des Instituts für Logotherapie und Existenzanalyse Tübingen/Wien, startete mit einem farbigen und mitreissenden Referat. Um die Würde verstehen zu können, müssen wir erst ihre kleine Schwester – das Selbstwertgefühl – verstehen, erklärte sie. Wer ein ausgeglichenes Werte-Gefühl hat, muss nicht um seine Würde bangen. In ihrer Rede stellte sie fünf Quellen des Selbstwertgefühls dar – Beziehungen, Kompetenzen, Ideale und Ziele, ethische Selbstbewertung und Vitalität.

Einen wunderbaren Übergang in den medizinischen Alltag bot das Referat von Steffen Eychmüller, leitender Arzt

des Palliativzentrums im Inselspital Bern. Ausgehend von eigenen reichhaltigen Erfahrungen mit palliativen Patienten referierte er über das Thema «Lebensende in Würde – ein viel strapazierter Begriff». Das Zitat eines Patienten: «Früh übt sich, wer ein Meister am Lebensende sein will», beschreibt in nur wenigen Worten, dass die Vorbereitung auf das Sterben nicht erst in den letzten Stunden des Lebens in Angriff genommen werden kann.

Die dritte Rede mit dem Titel «Würde erleben stützen – Gross von Menschen denken» hielt Matthias Mettner, der Geschäftsleiter der Palliativ Care und Organisationsethik in Meilen. Er sprach von Ängsten, vor allem die Angst der Abhängigkeit von anderen Personen, welche das Würdegefühl verletzen können. Herr Mettner versteht die Abhängigkeit jedoch als «Kern der Menschheit», welche es nicht zu fürchten gilt sondern als das menschliche «Bedürfnis der Bedeutung für andere» anzunehmen gilt.

Aufgelockert wurden die drei Referate vom Künstler Baldrian, welcher sein Publikum mit Gespür für das Feine zum Lachen brachte.

Nach den drei Hauptreferaten und einer Mittagspause wurde das Tagungsthema in sechs Workshops von verschiedener Seite beleuchtet und vertieft.

Zum Abschluss legte der Künstler Baldrian seine Rolle ab, um als betroffener AML-Patient von seinen Erfahrungen in Isolation zu berichten. Ein bewegender und sehr persönlicher Moment, der die Tagung würdevoll beendete.

Korrespondenz:

Milena Petignat
Studienmitarbeiterin Psychoonkologie
Universitätsspital Basel
Klinik für Onkologie
Petersgraben 4, CH- 4031 Basel

Updates from the 18th Annual Meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group

Felicitas Hitz¹, Anastasios Stathis², Rita Gianascio Gianocca² and Emanuele Zucca²

¹SAKK delegate and member of the IELSG Board of Directors

²IELSG Operational Office, Bellinzona

The historic place of St Bartholomew's Hospital (Barts) in London (UK) was this year the surrounding environment of the annual meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), which was held on April 17-18, 2015.

Sixty five haemato-oncologists, radio-oncologists, pathologists and basic researchers from all over the world with an interest in extranodal lymphomas joined the meeting and discussed the ongoing and future trials.

The total accrual of prospective, retrospective and biological IELSG trials includes more than 6500 patients. In the near future several manuscripts will be published; in particular, a manuscript on the utility of baseline 18FDG PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal large B-cell lymphoma (IELSG 26) and the results of the first randomization of the IELSG 32 study (Randomized phase II trial on primary chemotherapy with high-dose methotrexate and high-dose cytarabine with or without thiotepa, and with or without rituximab, followed by brain irradiation vs. high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation for immunocompetent patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma).

Here we summarize the principal issues addressed during the meeting.

1. Ongoing prospective clinical studies

IELSG 43 – High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant or consolidating conventional chemotherapy in primary CNS lymphoma - Randomized phase III trial (MATRIx)

Aim of the IELSG 43 study is to compare the efficacy (in terms of progression-free survival) of two consolidation policies: high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation and chemotherapy at conventional doses (with a regimen specifically developed for CNS lymphoma). So far accrual is only open in Germany



where 13 patients have already been enrolled. Soon other centers, including Switzerland, will join the study.

IELSG 42 – An international phase II trial assessing tolerability and efficacy of sequential methotrexate-aracytin-based combination and R-ICE combination, followed by high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplant, in patients with systemic B-cell lymphoma with central nervous system involvement at diagnosis or relapse (MARIETTA regimen)

Aim of the IELSG 42 study is to evaluate the efficacy and feasibility of a new sequential combination of HD-MTX-AraC-based chemoimmunotherapy, followed by R-ICE regimen, and by high-dose chemotherapy supported by ASCT. Accrual just opened in Italy where the first patient has been enrolled. Other centers are interested in opening this study including Swiss centers.

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

The IELSG 39 study is assessing the role of prolonged doxycycline treatment and re-treatment in case of *Chlamydophila psittaci* re-infection in patients with ocular adnexal marginal zone lymphoma. Accrual is open in Italy where 29 of the 30 expected patients have been now enrolled.

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

The IELSG 38 trial is assessing the safety and efficacy of the chlorambucil plus rituximab combination using a new formulation of rituximab given subcutaneously, followed by a two-year maintenance treatment with subcutaneous rituximab.

This is the first study to assess a maintenance treatment with rituximab in this patient population. The study is open in Switzerland, Italy and France and at present 55 of the required 112 patients have been enrolled.

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

More than 160 patients have now been enrolled in the IELSG 37 trial which is the largest prospective clinical trial ever conducted in PMLBCL, aiming to assess the role of mediastinal radiotherapy in PET-negative patients following primary chemoimmunotherapy. The trial is open in several countries and strategies to boost accrual have been discussed during the meeting.

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

The IELSG 30 is a phase II study in patients with testicular diffuse large B-cell lymphoma that assesses treatment with R-CHOP chemotherapy plus intense CNS prophylaxis (both intravenous and intrathecal) and scrotal irradiation. At the beginning of this year, based on the results shown by the IELSG 10 study, the new study population has been extended to 54 patients. This prospective study will hopefully provide a unique opportunity to obtain meaningful data on the role of CNS prophylaxis in this high-risk patients population.

2. New IELSG prospective trials

Several trial proposals were presented and discussed during the meeting, among them two in particular have been accepted and will open soon. Both trials will investigate new drug combinations for patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma:

The IELSG 40, a phase II trial for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma that will address the feasibility and activity of the combination of clarithromycin and lenalidomide.

The IELSG 44, a phase II trial, that will assess the safety and efficacy of the PI3K delta inhibitor idelalisib in combination with the type II anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab.

The first day meeting was closed by the excellent educational lecture on «Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma & Its Differential Diagnosis: A Perspective of a Diagnostic Pathologist» given by professor Bharat Nathwani from Los Angeles (USA), while the second day was opened by another outstanding educational lecture by professor Andrew Jack from Leeds (UK) on «The Implementation of Molecular Diagnostics in Lymphoma Practice».

The official meeting day ended with a dinner in the in the marvelous Barts Great Hall. Many thanks to professor Andrew Lister for his interesting and entertaining speech.

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

Correspondence:

IELSG Study Coordination
Oncology Institute of Southern Switzerland
Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
ielsg@ticino.com - www.ielsg.org



International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

Rudolf Maibach, IBCSG Coordinating Center, Berne

St. Gallen International Breast Cancer Award

During the opening ceremony of the St.Gallen International Breast Cancer Conference, Alan Coates received this prestigious award in consideration of his strong commitment to international scientific trial cooperation, especially in breast cancer research, with a strong focus on tolerability of treatment and quality of life, and his indispensable contributions in the writing committee of the St.Gallen Consensus. IBCSG expresses its heartfelt congratulation to Alan for this well-deserved recognition. Alan has been one of the leaders of IBCSG for the past decades, and served for many years as scientific co-chair of our group, a position from which he only just resigned last year. In this function, Alan has been essential in helping to guide the group in a continuously evolving context of the polarity between academic and pharma-sponsored clinical research. We are all fortunate to have him with us, and look forward to many more stimulating discussions and continuous mentorship.



Alan Coates

IBCSG Annual Meeting

On March 21 and 22, right after the St.Gallen Breast Cancer Conference, the IBCSG community met for our Annual Meeting. Since «St.Gallen» took place in Vienna, IBCSG had the opportunity to gather in this unique city with its thrilling history, world class cultural heritage and friendly inhabitants. The meeting was organized to perfection by Marianne Peer from the IBCSG Coordinating Center, and was held in Parkhotel Schönbrunn, next to the Schönbrunn Palace where Franz Joseph, the last emperor of the Habsburgian Empire, lived and died.

The Data Managers' Workshop is one of the pillars of the Annual Meeting. This year, Karen Price, Director of Scientific Administration, gave the key note address about «Managing the Dynamics of a Protocol – How You and the Protocol are Essential to the Study's Success». Several other presentations addressed the complex issues around all aspects of conducting and documenting clinical trials. During the PI meeting, principal investigators from several IBCSG institutions proposed new initiatives for clinical trials. Giuseppe Curigliano from the European Institute of Oncology in Milan, Italy, sketched the future of IBCSG with trials in the phase I-II setting which becomes a key focus in the era of ever increasing numbers of new targeted agents with a need for rapid evaluation. The newly founded Executive of the Scientific Committee will consider the proposals over the next weeks and months and come back to the Foundation Council with a development strategy.

In the Scientific Session, the newly elected Scientific Committee Chair, Marco Colleoni, from the European Institute of Oncology, presented the new structure of the Scientific Committee. Anita Hiltbrunner, IBCSG Director, summarized the decisions made by the Foundation Council and presented the members of the new Executive to Scien-



Critical questions from the audience

tific Committee (members: Fran Boyle, Angelo Di Leo, Guy Jerusalem, Karen Price, Meredith Regan, Giuseppe Viale). Karen Price gave an overview of the 2014 publications of the group. The respective trial chairs took turn to



Angelo DiLeo contributes, Rich Gelber takes notes

recall all currently open trials to the attendees. These presentations were interspersed with research intermezzi on recent results of trial 22-00 (to be published soon), QoL findings in SOFT and TEXT, and an overview of Quality Assurance in Academic Research by Petra Sicher, Head of QA at the Coordinating Center.

The social part of an Annual Meeting is always a highlight; this year, delegates convened and dined at the beautiful renaissance Palais Niederösterreich, where Rolf Stahel, IBCSG President, addressed the crowd and expressed his gratitude to Aron Goldhirsch and Alan Coates for their longstanding leadership of the group.

Correspondence:

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

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Heidi Roschitzki, ETOP Coordinating Office, Berne

ETOP 2-11 BELIEF

BELIEF, a phase II prospective trial sponsored by ETOP and coordinated together with the Spanish Lung Cancer Group (SLCG), is the first therapeutic ETOP trial. BELIEF will determine the long-term outcome of patients with advanced non-squamous NSCLC with activating EGFR mutations (L858R and exon 19 deletion) with or without T790M resistance mutation at diagnosis and treated with the combination of erlotinib and bevacizumab. The accrual goal of 102 patients was reached in October 2014. Treatment and follow-up continue as planned. The final analysis of the data is planned for October 2015.

ETOP 3-12 EMPHASIS-lung

In this trial, the predictive value of Veristrat, a serum proteomic test, is being assessed regarding the efficacy of erlotinib in pretreated patients with advanced squamous

cell lung carcinoma. Over 50 centers from several European countries were activated and by the end of January 2013, 81 patients were randomized. Recruitment was terminated prematurely due to an accrual rate that was deemed insufficient and publication of controversial new data from another study. No safety concerns led to the decision to close accrual. Treatment and follow-up of all included patients continue as specified in the protocol. A pooled analysis with a similar trial conducted in all advanced NSCLC subtypes will be presented at ASCO 2015.

ETOP 4-12 STIMULI

Ipilimumab, a humanized monoclonal antibody, activates the immune system by targeting CTLA-4, a protein receptor that down-regulates anticancer immune response. The current standard treatment approach in limited stage SCLC is a combination of chemotherapy and thoracic ra-

diotherapy. Several studies now showed that stimulation of immune cells may stop tumor growth.

STIMULI, a randomized multicenter open-label trial tests the efficacy and tolerability of the standard treatment alone or with subsequent consolidation with ipilimumab in patients with limited disease SCLC, with overall survival as primary endpoint.

As limited disease SCLC patients have become an increasingly small subset of lung cancer patients, close attention should be paid to exhaustive screening. Still, all trial collaborators are convinced that checkpoint-inhibitor based immunotherapy on a minimal residual SCLC disease might be a way to improve the currently still dismal cure rate and that the screening effort will pay off.

ETOP is conducting the trial in collaboration with the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). Currently, 12 patients are recruited into this trial.

ETOP 5-12 SPLENDOUR

Denosumab is a monoclonal antibody targeting and inhibiting RANKL, a protein that acts as the primary signal for bone resorption. The purpose of this study is to investigate the potential of the combination of standard treatment (chemotherapy) with denosumab as compared to the standard treatment alone to increase survival of patients with advanced NSCLC with or without bone metastasis in advanced, treatment-naïve patients.

ETOP is the sponsor of this trial that will be conducted in collaboration with EORTC as coordinating group, as well as CECOG. The 1000 patients will be enrolled within approximately 3 years. The first sites have been activated in December 2014 and the current accrual is 54 patients.

ETOP 6-14 NICOLAS

Over the past decade, sequential or concomitant chemotherapy and radiotherapy have become the treatment of choice for stage III NSCLC. One attempt to improve the

long-term survival is an immunotherapeutic strategy, for example by targeting PD-1, a cell surface molecule on activated T-cells that is abrogating anti-cancer immune response. Nivolumab, a monoclonal antibody, is able to prevent the interaction between PD-1 and its ligands. This feasibility trial evaluates nivolumab consolidation treatment in patients with locally advanced stage III NSCLC treated with standard first-line chemotherapy and radiotherapy. Trial protocol was distributed for activation in February 2015 and first site activation is ongoing.

ETOP 7-14 NICHE

The erbB family of proteins comprises the receptor tyrosine kinase EGFR and the closely related HER2, HER3 and HER4. HER2 mutations are identified in about 2% of non-small-cell lung cancers (NSCLC) and appear to be critical for lung carcinogenesis. Clinically relevant HER2 mutations are clustered in exon 20 of the HER2 gene and commonly include small exon 20 insertions, single amino acid or clustered substitutions. Afatinib is a selective and irreversible small molecule inhibitor of the erbB family of proteins. It has been shown to effectively inhibit EGFR, HER2 and HER4 phosphorylation resulting in subsequent suppression of tumor growth. The primary objective of this trial is to evaluate the ability of afatinib to control disease in pretreated patients with advanced NSCLC harboring HER2 exon 20 mutations. The trial protocol has been distributed for activation in December 2014 and first site activation is ongoing.

Correspondence:

Solange Peters, MD PhD
ETOP Communication Chair
and Scientific Coordinator
solange.peters@chuv.ch
Tel. +41 (0)79 556 01 92

Cancer immunology makes it to clinic: how cancer will be treated in the coming years



Università
della
Svizzera
italiana



Lugano • September 26, 2015
Università della Svizzera italiana (USI)

topics

- The Tumor Immune Landscaping Project and the Co-Clinical Platform
- Immunology and lymphomas
- In depth analysis of the human immune response
- Inflammation and cancer from bench to bedside
- Role of lymphatic endothelium in cancer progression and inflammation
- Regulation of the senescence-associated secretory phenotype
- Immunotherapeutic control of tumor metastasis
- Immunity and prostate cancer
- Breaking barriers to effective immunotherapy against solid tumors
- Immune-senescence therapy for cancer

speakers

- **Andrea Alimonti**, Switzerland (IOR/IOSI, Bellinzona)
- **Franco Cavalli**, Switzerland (IOR/IOSI, Bellinzona)
- **Johann de Bono**, UK (Institute of Cancer Research, The Royal Marsden, London)
- **Michael Detmar**, Switzerland (ETH, Zurich)
- **Jesus Gil**, UK (Imperial College, London)
- **Douglas Hanahan**, Switzerland (Experimental Cancer Research - EPFL, Lausanne)
- **Wilhelm Krek**, Switzerland (ETH, Zurich)
- **Antonio Lanzavecchia**, Switzerland (IRB, Bellinzona)
- **Alberto Mantovani**, Italy (Humanitas, Milan)
- **Pier Paolo Pandolfi**, USA (BIDMC, Harvard Medical School, Boston)
- **Mark Smyth**, Australia (QIMR Berghofer Medical Research Institute, Herston)

scientific committee

Andrea Alimonti (Head Molecular Oncology, IOR-IOSI)
Silvia Misiti (Director of Fondazione IBSA)
Giuseppe Zizzo (Secretary of Fondazione IBSA)

practical information

Saturday September 26, 2015
h 9.00 - 18.00 Auditorium USI
Via Giuseppe Buffi, 13
Lugano (Switzerland)

Free pre-registration, including coffee breaks and lunch, is required at:
Tel. +39 06 39 37 25 81 • Fax +39 06 45 43 82 92 Email info@cgmkt.it

Registrations will be accepted on first come, first served basis by September 20, 2015, available seats about 200.
The working language of the forum will be English.
Info: www.fondazioneibsa.org

Desmoplastic small round cell tumor: case report

B. Jeker¹, M. Montani², U. Camenisch³, A. Kollär¹

¹Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital Bern

²Institut für Pathologie, Universität Bern

³Institut für Klinische Pathologie, Diagnostische Molekularpathologie, Zürich

Einleitung

Desmoplastische kleinzellige Rundzelltumore (DSRCT) sind sehr seltene, hoch aggressive mesenchymale Tumore. Die Erstbeschreibung dieser Erkrankung geht auf Gerald und Rosai im Jahr 1989 zurück.¹ Die Ursprungszelle ist nicht eindeutig geklärt, wobei aufgrund der typischerweise abdominalen/peritonealen Lokalisation eine entartete serosale Zelle postuliert wird.² Histologisch sind DSRCT charakterisiert durch das Vorliegen von Nestern mit kleinen, runden oder spindelförmigen neoplastischen Zellen umgeben von einem prominenten desmoplastischen Stroma.³ Die Tumorzellen sind typischerweise uniform mit kleinen hyperchromatischen (blauen) Nuklei und wenig Zytoplasma. Häufig sind zentrale Nekrosen zu finden. Die Immunhistochemie ist geprägt durch die Expression von mesenchymalen (Vimentin), epithelialen (Keratin, EMA), muskulären (Desmin) und neuronalen (NSE) Markern.⁴ Das einzigartige molekulargenetische Merkmal besteht im Nachweis der pathognomonischen, chromosomalen Translokation t(11;22)(p13;q12), welche zu einer Fusion des *EWSR1* Gens in 22q12 und des Wilms Tumorgens (*WT1*) in 11p13 führt (*EWSR1-WT1* Fusionsgen).⁵

Mit dieser Fallbeschreibung möchten wir eine klassische Präsentation dieser seltenen, mesenchymalen Tumorerkrankung darstellen und deren therapeutischen Möglichkeiten beleuchten.

Fallpräsentation

Der 20-jährige Patient stellte sich im Oktober 2014 auf Grund einer Verhärtung im linken Unterbauch assoziiert mit abdominalem Druckgefühl und Obstipation in der hausärztlichen Praxis vor. Der Allgemeinzustand des Patienten war zu diesem Zeitpunkt leichtgradig reduziert. Eine laxative Therapie brachte keine Linderung der Beschwerden. Bei persistierender Symptomatik und subjektiv tendenziell grössenprogredienter, palpabler Masse im Abdomen wurde in der Folge eine Computertomographie des Abdomens veranlasst. Der radiologische Befund war mit



Abb. 1: CT Abdomen (axial und sagittale Schnittebene)

dem Bild einer Peritonealkarzinose vereinbar, wobei diffuse Tumormassen in abdomine sowie ein perihepatisch betonter 4-Quadranten-Aszites objektiviert werden konnten.

Als radiologisches Korrelat für die Obstipationstendenz fand sich eine signifikante Komprimierung des Sigmas. Unerfreulicherweise konnten ebenso mehrere dringend metastasenverdächtige Läsionen in der Leber gesichtet werden. Mittels Koloskopie wurde der Frage nach kolorektalem Primärtumor nachgegangen. Aufgrund einer Kompression von aussen (unauffällige Schleimhaut) bei 25 cm ab ano musste die Endoskopie bei fehlender Passierbarkeit abgebrochen werden. Die transkutane Biopsie eines Leberumherdes beschrieb histologisch initial Infiltrate einer malignen epitheloiden Neoplasie. Die weiteren immunhistochemischen Untersuchungen (Expression von CK8, Desmin) liessen den Tumor in die Gruppe der klein-, blau- und rundzelligen Tumore zuordnen.

Differentialdiagnostisch stand in erster Linie die Diagnose eines desmoplastischen klein- und rundzelligen Tu-

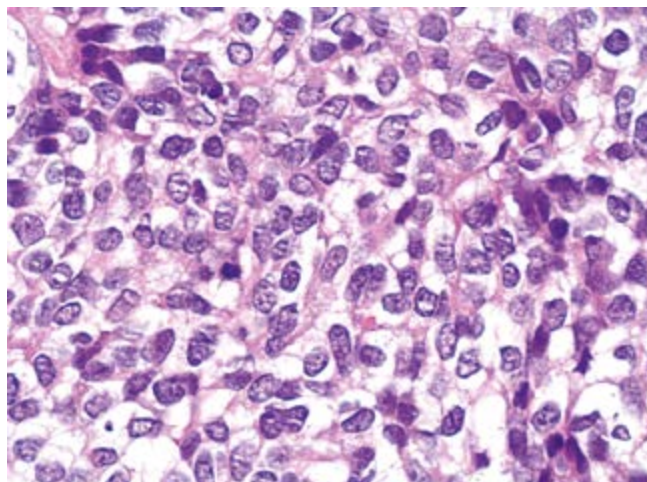


Abb. 2: Mikroskopie (600x)

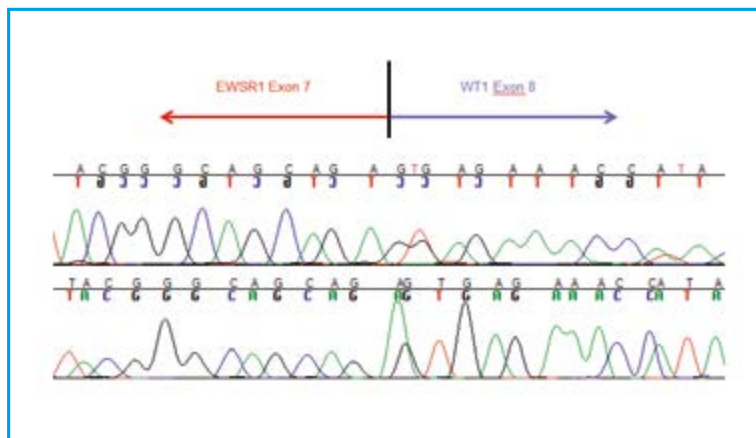


Abb. 3: RT-PCR

mors (DSRCT) oder die eines Synovialsarkoms im Vordergrund. Mittels FISH-Untersuchung gelang einerseits der Nachweis einer Translokation im *EWSR1*-Genlokus; affirmative Hinweise für eine Translokation im *SYT*-Genlokus konnten nicht bestätigt werden. Der Nachweis des *EWSR1:WT1*-Fusionstranskriptes mittels RT-PCR verifizierte die Diagnose eines DSRCTs.

Die histologischen Befunde wurden von der Referenzpathologie für Weichteilsarkome begutachtet und bestätigt. Die jeweils vorliegenden Befunde wurden mehrmals interdisziplinär im Rahmen von Tumorboards (Bauch-, Sarkomzentrum) präsentiert. Bei radiologisch und endoskopisch nachgewiesener Kompression des Darmes zumindest im Sigabereich wurde unter anderem ein primär chirurgisches Vorgehen in Form einer Entlastungsoperation diskutiert. Aufgrund der kontrollierten Beschwerdesymptomatik, der palliativen Gesamtsituation mit Nachweis von Lebermetastasen und wahrscheinlich multilokulären Darmkompressionen wurde primär von einem operativen Eingriff Abstand genommen. Die Indikation zum raschen Beginn einer Chemotherapie wurde gestellt. Anfangs Dezember 2014 wurde eine Che-

motherapie gemäss VDC(Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)/IE-Schema (Ifosfamid, Etoposid) initiiert. VDC und IE werden bei diesem Chemotherapie-Regime alternierend alle 2 Wochen stationär verabreicht. Die Zyklusdauer beträgt hierbei 28 Tage. Begleitend wurden stets Granulozyten koloniestimulierende Faktoren (Filgrastim) appliziert. Bereits am Tag 15 des 1. Zyklus präsentierte sich der Patient in einem deutlich gebesserten Allgemeinzustand im onkologischen Ambulatorium. Die abdominelle Drucksymptomatik war komplett regredient und der Stuhlgang regelmässig. Die Therapietoleranz war klinisch wie hämatologisch sehr gut. Die computertomographische Verlaufsbildgebung nach zwei Chemotherapiezyklen bestätigte radiologisch eine partielle Remission nach RECIST v1.1. Kriterien mit insbesondere Regredienz der hepatischen Metastasen.

Die Chemotherapie wurde daher unverändert fortgeführt und bisher weiterhin nebenwirkungsfrei toleriert (knapp 4 Zyklen). Die Therapiedauer wird sich in Abhängigkeit des Tumorsprechens und der Verträglichkeit gestalten.

Diskussion

Der DSRCT ist eine sehr seltene maligne, mesenchymale Neoplasie, welche klassischerweise auf den serosalen Oberflächen des Peritoneums abdominopelvin entsteht. Die Inzidenz beträgt 0.3 Fälle pro Million Einwohner. Am häufigsten betroffen sind junge Erwachsene zwischen dem 20- und 24. Altersjahr mit einer Inzidenz von 0.74 Fälle/10.^{6,6} Das männliche Geschlecht ist in einem Verhältnis von ungefähr 5:1 häufiger betroffen.⁷ Einzelne Fallberichte beschreiben auch ein Auftreten dieser Erkrankung in atypischen Lokalisationen wie zum Beispiel cerebral, intrathorakal oder im Weichgewebe der Extremitäten.⁶ Die Metastasierung erfolgt am häufigsten lymphogen, hepatisch und seltener pulmonal. Eine primäre Manifestation mit extraperitonealen Metastasen – wie in oben beschriebenem Fall – wird bei gut 33-60 % der Fälle beschrieben.⁸⁻¹¹

Die Symptomatik bei abdominalen Lokalisation ist unspezifisch und wird durch den im Verlauf tastbaren Tumorbau geprägt. Im Vordergrund stehen ein Druckgefühl und/oder Schmerzen abdominal und (Sub-)ileus Beschwerden in Form von Nausea, Erbrechen und Obstipationstendenz. Begleitet werden die lokalen Beschwerden häufig durch eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes assoziiert mit Appetitminderung und Gewichtsverlust.¹²

Die lokale Bildgebung erfolgt in der Regel mittels Computertomographie oder MRI-Untersuchung. Das Staging ist mit einer CT Thorax zu ergänzen. Der Stellenwert einer initialen PET/CT-Untersuchung ist unklar, wobei

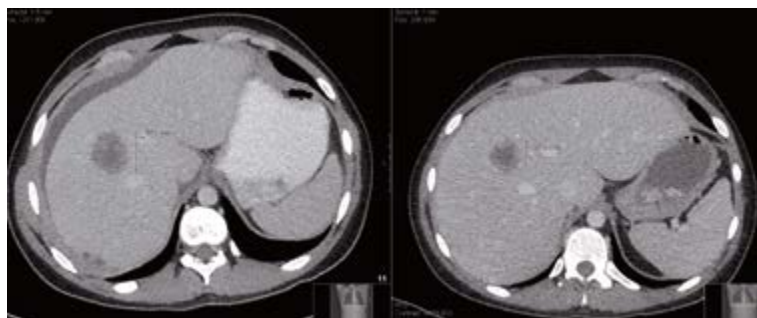


Abb4: computertomographische Verlaufsdagnostik einer Lebermetastase nach zwei Zyklen/Monaten Chemotherapie

teilweise zusätzliche maligne Läsionen objektiviert werden können.¹³ Die Diagnose wird mittels einer offenen oder laparoskopischen Biopsie gesichert, gestaltet sich jedoch aufgrund der Ähnlichkeit der mikroskopischen Befunde zu anderen kleinzelligen Tumoren (Bsp. Ewing-Sarkom, undifferenzierte Karzinome, Rhabdomyosarkome etc.) als erschwert. Die Diagnose wird durch den molekulardiagnostischen Nachweis (siehe oben) der pathognomonischen t(11;22) Translokation bestätigt.

Eine validierte Stadieneinteilung von DSRCT existiert zurzeit nicht. Um die Resultate verschiedener retrospektiver Fallberichte und ggfs. zukünftiger Studien hinsichtlich Therapiewirksamkeit und Prognose besser vergleichen zu können schlugen Hayes-Jordan et al. folgende Klassifikation vor (Tab 1)¹⁴.

Tab. 1

Stadium	Charakteristika
1	• Geringes peritoneales Tumolvolumen • tiefer PCI (peritoneal cancer index) score (PCI < 12) • keine hepatischen Metastasen
2	• hohes peritoneales Tumolvolumen • hoher PCI score (> 12) • keine hepatischen Metastasen
3	• Vorliegen hepatischer Metastasen
4	• Vorliegen extraabdominaler Metastasen

Die Prognose von abdominalen DSRCT ist ungünstig. Die 5-Jahresüberlebensrate wird zwischen 15 und 33% angegeben.^{6,15,16} Aufgrund des aggressiven klinischen Verlaufs liegt das mediane Überleben (alle Stadien beinhaltend) zwischen 17 und 25 Monaten.¹² Bei extraperitoneal metastasierendem DSRCT ist das mediane Überleben tiefer (15.8 Monate).¹⁷ Primär extraabdominale DSRCT scheinen gelegentlich einen indolenteren Verlauf aufzuweisen und können entsprechend mit einer besseren Prognose vergesellschaftet sein.¹⁸ Als prognostische Faktoren für ein besseres Überleben konnten in einer Publikation vier Faktoren eruiert werden: Absenz von extraperitonealen Metastasen, optimale cytoreduktive Operation, gesamte Abdomen/Becken-Bestrahlung und postoperative Chemotherapie.¹⁷

Die Therapie von DSRCT ist häufig multimodaler Art. Sie beinhaltet meist eine Kombination von Tumorresektion bzw. – debulking, Chemotherapie und Radiotherapie und ist insbesondere von der Präsenz/ Absenz einer extraperitonealen Metastasierung (EPM) abhängig. Aufgrund der Seltenheit von DSRCT basieren die heutigen Therapieempfehlungen fast ausschliesslich auf retrospek-

tiven Daten mit sehr geringen Fallzahlen. Entsprechend unterliegen die Erkenntnisse den üblichen Bias obiger, limitierter Studienevidenz.

Bei Fehlen einer EPM scheint eine möglichst vollständige Tumorresektion mit einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert zu sein. In einer retrospektiven Analyse wurde ein 3-Jahres Überleben von 58% in der Debulking-Population versus 0% in der Gruppe ohne Tumorresektion beschrieben.¹⁶ Der Einsatz einer additiven Chemotherapie gehört beim lokalisierten DSRCT zum Standard. Aufgrund der molekulargenetischen Gemeinsamkeit mit Ewing-Sarkomen (Involvierung des Ewing-Sarkom Gens) und basierend auf publizierten Daten werden ähnliche Chemotherapieschemata wie bei Ewing-Sarkomen mit hoher Ansprechrate erfolgreich eingesetzt. Zu den wirksamen Substanzen gehören insbesondere Doxorubicin, Ifosfamide, Cyclophosphamid und Vincristin.^{19,20} Obwohl die Therapiesequenz unklar ist, wird zurzeit häufig ein neoadjuvantes Konzept favorisiert. Der Stellenwert einer zusätzlichen Radiotherapie zur Verzögerung/Verhinderung eines Lokalrezidivs und Verbesserung des Überlebens ist unklar. Die vorliegenden Daten berichten insbesondere über eine erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen und hämatologischen Toxizitäten nach Bestrahlung des Gesamtabdomens (Gesamtdosis 30Gy).²¹ Aufgrund des fehlenden Nachweises eines Benefits auf das Überleben ist die Durchführung einer Radiotherapie nur im Rahmen klinischer Studien zu empfehlen. Nebst den klassischen Therapiemodalitäten wurden in der Vergangenheit auch Resultate über den Einsatz von HIPEC (hyperthermic peritoneal perfusion with chemotherapy) und einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation berichtet. Hayes et al. publizierte kürzlich vielversprechende, retrospektive Daten zur HIPEC Therapie. 26 Patienten erhielten nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit folgendem Tumordebulking eine postoperative HIPEC (Cisplatin) und Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten betrug aussergewöhnliche 63.1 Monate.²² Ein direkter Vergleich zwischen alleiniger cytoreduktiver Operation und cytoreduktiver Operation mit anschliessender HIPEC gibt es bis dato nicht. Andererseits wurden in keiner anderen Studie derart gute Daten zum medianen Gesamtüberleben publiziert. Die Wirksamkeit einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann aufgrund der kleinen Fallzahlen und der retrospektiven Natur der Daten nicht konklusiv beurteilt werden.²³

Patienten mit primärer EPM scheinen im Gegensatz nicht von einer multimodalen Therapie zu profitieren, so dass eine alleinige Systemtherapie empfohlen wird.¹⁷ Auch in diesem Krankheitsstadium werden primär am häufigsten Chemotherapie-Regime analog zur Behandlung von

Ewing Sarkomen verwendet. Whelan et al. untersuchte die Wirksamkeit und Durchführbarkeit einer Therapie gemäss dem «interval compressed» VDC (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid)/IE (Ifosfamide, Etopophos) Regime bei 16 Patienten mit Tumoren der Ewingsarkom Familie. Vier Patienten litten unter einem DSCRCT in fortgeschrittenem Stadium. Bei allen vier Patienten konnten bei akzeptabler Toxizität die geplanten 14 Zyklen verabreicht werden. Bei allen Erkrankten zeigte sich ein klinischer Benefit. Zum Zeitpunkt der Publikation waren zwei der Patienten nach der Therapie progredient (nach 5 resp. 4 Monaten nach Therapieabschluss) und zwei noch progressionsfrei (6 resp. 1 Monat nach Therapieabschluss).²⁴

Bei Progression eines DSRCT nach Erstlinientherapie liegen Daten zur Zweitlinienbehandlung mit Pazopanib – einem oral verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitor – vor. In einer retrospektiven Analyse von neun vorbehandelten Patienten mit DSRCT zeigte sich als beste Antwort eine partielle Remission bei zwei Patienten (22%), eine Tumorstabilisation bei fünf (56%) und eine Tumordprogression bei zwei Patienten (22%). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei erstaunlichen 9.2 Monaten.²⁵ Weitere erhältliche systemtherapeutische Optionen mit beschriebenem Benefit, die in Erwägung gezogen werden sollten, sind insbesondere Temozolomid (mTOR-Inhibitor) und Trabectedin mit einem PFS von 9 Monaten respektive 4 Monaten.^{26,27} Hervorzuheben ist zudem eine Phase II Studie, welche Ganitumab, einen IGF1R-Inhibitor, unter anderem bei Patienten mit rezidiertem oder fortgeschrittenem DSRCT (16 Patienten) untersuchte. In knapp 70% konnte hierbei eine Tumorstabilisierung erreicht werden. Das mediane PFS lag bei eindrücklichen 19 Monaten.²⁸

Zusammengefasst muss sicherlich betont werden, dass die Behandlung von Patienten mit DSRCT an einem spezialisierten Zentrumsspital erfolgen sollte. Mit dem Ziel der optimalen Behandlung und Betreuung ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit unabdingbar. Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung basieren die multimodalen Therapiekonzepte meist auf einer retrospektiven Datengrundlage. Die Bildung von internationalen Kooperationen, wie zum Beispiel in Form des WSN (www.worldsarcomanetwork.com), könnte für die erfolgreiche Initiierung von klinischen Studien bei sehr seltenen Sarkomentitäten einen hoffnungsvollen Horizont darstellen.

Referenzen

- Gerald WL, Rosai J. Case 2. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatric pathology / affiliated with the International Paediatric Pathology Association* 1989;9:177-83.
- Armstrong JF, Pritchard-Jones K, Bickmore WA, Hastie ND, Bard JB. The expression of the Wilms' tumour gene, WT1, in the developing mammalian embryo. *Mechanisms of development* 1993;40:85-97.
- Lae ME, Roche PC, Jin L, Lloyd RV, Nascimento AG. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors. *The American journal of surgical pathology* 2002;26:823-35.
- Fletcher CD. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th Edition ed: International Agency for Research on Cancer /IARC; 2013.
- Ladanyi M, Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer research* 1994;54:2837-40.
- Lettieri CK, Garcia-Filion P, Hingorani P. Incidence and outcomes of desmoplastic small round cell tumor: results from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Journal of cancer epidemiology* 2014;2014:680126.
- Gerald WL, Ladanyi M, de Alava E, et al. Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22)(p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16:3028-36.
- Bisogno G, Roganovich J, Sotti G, et al. Desmoplastic small round cell tumour in children and adolescents. *Medical and pediatric oncology* 2000;34:338-42.
- Quaglia MP, Brennan ME. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surgical oncology* 2000;9:77-81.
- Biswas G, Laskar S, Banavali SD, et al. Desmoplastic small round cell tumor: extra abdominal and abdominal presentations and the results of treatment. *Indian journal of cancer* 2005;42:78-84.
- Hassan I, Shyyan R, Donohue JH, et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 2005;104:1264-70.
- Dufresne A, Cassier P, Couraud L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: current management and recent findings. *Sarcoma* 2012;2012:714986.
- Zhang WD, Li CX, Liu QY, Hu YY, Cao Y, Huang JH. CT, MRI, and FDG-PET/CT imaging findings of abdominopelvic desmoplastic small round cell tumors: correlation with histopathologic findings. *European journal of radiology* 2011;80:269-73.
- Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, Xiao L, Anderson P. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *Journal of pediatric surgery* 2010;45:1000-6.
- Arora VC, Price AP, Fleming S, et al. Characteristic imaging features of desmoplastic small round cell tumour. *Pediatric radiology* 2013;43:93-102.
- Lal DR, Su WT, Wolden SL, Loh KC, Modak S, La Quaglia MP. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *Journal of pediatric surgery* 2005;40:251-5.
- Honore C, Amroun K, Vilcot L, et al. Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Multimodal Treatment Combining Chemotherapy, Surgery, and Radiotherapy is the Best Option. *Annals of surgical oncology* 2015;22:1073-9.
- Mathys J, Vajtai I, Vogel E, Zimmermann DR, Ozdoba C, Hewer E. Desmoplastic small round cell tumor: a rare cause of a progressive brachial plexopathy. *Muscle & nerve* 2014;49:922-7.
- Kretschmar CS, Colbach C, Bhan I, Crombleholme TM. Desmoplastic small cell tumor: a report of three cases and a review of the literature. *Journal of pediatric hematology/oncology* 1996;18:293-8.
- Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1996;14:1526-31.

21. Pinnix CC, Fontanilla HP, Hayes-Jordan A et al. Whole abdominopelvic intensity-modulated radiation therapy for desmoplastic small round cell tumor after surgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012;83:317-26.
22. Hayes-Jordan A, Green HL, Lin H, et al. Complete cytoreduction and HIPEC improves survival in desmoplastic small round cell tumor. *Annals of surgical oncology* 2014;21:220-4.
23. Cook RJ, Wang Z, Arora M, et al. Clinical outcomes of patients with desmoplastic small round cell tumor of the peritoneum undergoing autologous HCT: a CIBMTR retrospective analysis. *Bone marrow transplantation* 2012;47:1455-8.
24. Whelan J, Khan A, Sharma A, et al. Interval compressed vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide alternating with ifosfamide, etoposide in patients with advanced Ewing's and other Small Round Cell Sarcomas. *Clinical sarcoma research* 2012;2:12.
25. Frezza AM, Benson C, Judson IR, et al. Pazopanib in advanced desmoplastic small round cell tumours: a multi-institutional experience. *Clinical sarcoma research* 2014;4:7.
26. Frezza AM, Whelan JS, Dileo P. Trabectedin for desmoplastic small round cell tumours: a possible treatment option? *Clinical sarcoma research* 2014;4:3.
27. Thijs AM, van der Graaf WT, van Herpen CM. Temsirolimus for metastatic desmoplastic small round cell tumor. *Pediatric blood & cancer* 2010;55:1431-2.
28. Tap WD, Demetri G, Barnette P, et al. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30:1849-56.

Korrespondenz:

Dr. med. Barbara Jeker
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital Bern, CH-3010 Bern
barbara.jeker@insel.ch



Deutschsprachig-Europäische
Schule für Onkologie

18. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»

03. - 04. September 2015, Universität St. Gallen / Schweiz

Seminarziele:

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

Inhalt: Gesellschaftliche Aspekte der Onkologiepflege, Erleben von Krankheit und Behandlung, Supportive Care für Patienten und Betreuende, aktuelle medizinische und pflegerische Entwicklungen. Detailliertes, aktuelles Programm siehe www.oncoconferences.ch (Rubrik deso).

Methoden: Plenumsvorträge, Diskussion, Workshops und persönlicher Austausch.

Leitung: Dr. A. Glaus PhD (CH), M. Fliedner MSN (CH), E. Irlinger MHSc (DE), Mag. I. Achatz (AT)

Akkreditierung durch die EONS

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

1st International Conference on New Concepts in B-Cell Malignancies: from molecular pathogenesis to personalized treatment

Thessaloniki, Greece, November 14-16, 2014

Afua Adjeiwaa Mensah
Lymphoma & Genomics Research Program,
IOR - Institute of Oncology Research, Bellinzona

The last few decades have brought exciting progresses in the treatment of B-cell malignancies. One of the earliest and among the most significant of these has been the addition of the monoclonal antibody Rituximab to the B-cell therapeutic arsenal. While it is evident that Rituximab has significantly improved survival rates for diverse B-cell malignancies, there is still substantial room for improvement. With the advent of Genomics and Next-Generation Sequencing (NGS), specific genetic and epigenetic features have been defined for different histological subsets of B-cell tumours. The vast information obtained from these approaches is helping to identify potential therapeutic targets and has fuelled the development of molecules that specifically target oncogenic signaling pathways. Indeed, within the last year, the orally administered drug ibrutinib that inhibits the B-cell receptor (BCR) signaling pathway kinase BTK (Bruton's tyrosine kinase) has been approved for the treatment of Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL), while the PI3K δ (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit delta) inhibitor Idelalisib has also gained recent approval for the treatment of relapsed indolent lymphomas (CLL, Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma).

The first edition of the «International Conference on New Concepts in B-Cell Malignancies: from molecular pathogenesis to personalized treatment» was therefore aptly timed. This new meeting, organized by the European School of Haematology (ESH) aims to present the most recent developments in the molecular understanding of B-cell tumours and the application of these developments in the clinic. The chairs of the meeting were **Michael Hallek** (Cologne, Germany), **Louis Staudt** (Bethesda, USA) and **Stephan Stilgenbauer** (Ulm, Germany) and presentations were given by thirty-three international

speakers. The meeting was very well attended and the majority of participants were clinicians who combine clinical work with research and research scientists.

The first day of the meeting started with the theme «Molecular Genetics and Profiling-What have we learnt?» The first speaker, **Georg Lenz** (Münster, Germany) discussed the relevance of different types of Nf- κ B (nuclear factor-kappa B) pathway mutations in determining the response of MCL patients to ibrutinib. MCLs that harbour activating mutations in proteins of the noncanonical Nf- κ B pathway are resistant to treatment with BCR signaling inhibitors including ibrutinib, while MCLs with constitutive activation of the canonical Nf- κ B pathway respond to BCR signaling inhibitors. It may therefore be important to determine the genetic basis of constitutive Nf- κ B activation in MCL patients when treating with BCR signaling inhibitors. Furthermore, the NF- κ B-inducing kinase (NIK), may be a promising target for MCLs that present activation of the noncanonical Nf- κ B pathway, however effective inhibitors for NIK are presently lacking.

Following on from Lenz, **Cathy Wu** (Boston, USA) presented data from NGS studies to explain the clonal evolution of CLL. Using whole-exome sequencing (WES) and copy number data from 149 CLL cases, her group determined the order of genetic events in CLL. They identified early drivers of CLL such as mutations of *MYD88*, which tend to be clonal and also showed the presence of subclones harbouring driver mutations. These subclone driver mutations define a worse clinical outcome and their expansion following treatment leads to the emergence of a treatment resistant disease. Indeed treatment with ibrutinib kills the majority of CLL cells but results in the evolution of a subclonal disease that is resistant to ibrutinib.

Reiner Siebert (Kiel, Germany) presented data from the International Cancer Genome Consortium (ICGC), which aims to characterise the genomic, transcriptomic and epigenomic changes in 50 different tumour types including germinal-centre B-cell derived lymphomas (GCB lymphomas). Up to now, 170 GCB lymphomas (comprising at least 60% tumour cells) together with paired normal controls and germline controls have been submitted for NGS analyses. The 112 lymphomas sequenced so far show that Burkitt lymphoma (BL) has a lower mutational load than diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Follicular lymphoma (FL). BL also shows less interpatient heterogeneity with similar genes being mutated in different cases. The high mutational load of DLBCL is further underlined by the observation that each case is like a different disease, although there are some common drivers. For all of the GCB lymphomas, only 1% or so of

mutations are found in coding regions – all the rest are located in non-coding regions of the genome. This is an expected finding as the coding genome corresponds to approximately 2% of the whole genome. Whole genome bisulphite sequencing of 29 GCB lymphomas showed that they are all hypomethylated to different degrees. DNA methylation profiling also enabled the separation of BL from DLBCL and FL.

The first session ended with a presentation by **Riccardo Dalla-Favera** (New York, USA) focused on the central roles of BCL6 and FOXO1 (forkhead box O1) in GC B-cells. Using ChIP-Seq, his group has found that targets of the transcription factor FOXO1 largely overlap with a number of BCL6 targets and that BCL6 and FOXO1 show a similar distribution of ChIP-Seq peaks. FOXO1 is also required for the correct establishment of the dark zone in the germinal centre. These observations together with the observed similar localisations of FOXO1 and BCL6 in the germinal centre dark zone suggest that FOXO1 helps BCL6 in its various functions including BCR signaling and differentiation.

The second session of the first day entitled «Molecular Pathogenesis of Lymphoma» began with a presentation from **Randy Gascoyne** (Vancouver, Canada). He presented NGS and Genomics data from 348 R-CHOP-treated DLBCL patients and indicated that copy number data may be more clinically relevant than mutations in determining survival. He also stressed the need for a robust, reproducible assay for determining DLBCL cell of origin (COO) as the COO can be crucial in therapy choice. With respect to this, the NanoString-based Lymph2Cx assay was suggested as a robust and accurate way of assigning DLBCL COO. The Lymph2Cx assay was used to assess the differential expression of 20 genes in formalin fixed, paraffin-embedded (FFPE) DLBCL samples with the aim of determining the molecular COO. It was observed that samples comprised of at least 40% tumour cells could be accurately assigned a COO by the Lymph2Cx assay. Due to the feasibility of use with FFPE-derived RNA, the limited number of genes assessed, fast turnaround and robustness, the Lymph2Cx could prove useful in the future molecular diagnosis and treatment of DLBCL patients.

Louis Staudt (Bethesda, USA) further emphasized how DLBCL COO can influence treatment choice and affect response to targeting agents. As such, DLBCL patients treated with ibrutinib respond differently based on their DLBCL COO: ABC DLBCLs respond well to ibrutinib monotherapy, while GCB DLBCL do not. ABC DLBCLs with MYD88 mutations and wildtype CD79A or CD79B (subunits of the BCR) are unresponsive to ibrutinib. They are however responsive to IRAK4 inhibitors. Staudt spoke

of the importance of pre-clinical laboratory studies to identify the best drug combinations as many of the novel targeted drugs are unlikely to achieve high cure rates when used as a single agent. Effective drug combinations identified in the lab can then be used in patients.

The second day of the conference began with some heated debates centred on «Prognostic markers and staging in lymphoma and CLL.» The important role of molecular markers in defining patient prognosis and predicting response to therapy was underlined. In particular, for DLBCL, clinical staging can be inadequate in identifying patients that would benefit from alternative therapies, while conversely, molecular markers could be useful in this respect. For example, double hit DLBCLs that respond poorly to current standard R-CHOP treatment could respond well to the BCL2 inhibitor ABT-199 as monotherapy or in combination with BRD4 inhibitors. Also, technologies like the Lymph2Cx assay, may facilitate the molecular stratification of DLBCL patients in the clinic enabling a more accurate assignment of DLBCL COO, an important determinant of patient prognosis and response to targeting agents. For CLL, **Stephan Stilgenbauer** (Ulm, Germany) acknowledged the importance of the Rai and Binet staging systems. However, he also acknowledged that under current treatments, Binet staging is unable to fully stratify CLL patients whereas specific molecular aberrations have proved prognostic for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Furthermore, the presence of specific mutations, e.g. of *NOTCH1*, are predictive of a lack of response to anti-CD20 therapy.

The second of the debating sessions entitled «Stem cell transplantation in lymphoid malignancies – the time is over (or not)» focused on autologous stem cell transplantation (ASCT) for DLBCL, FL and CLL patients. Those in the pro ASCT camp emphasized that it should ideally be used for young patients with relapsed and aggressive disease. **Silvia Montoto** (London, UK) delivered a cogent presentation in support of high-dose therapy with ASCT (HDT-ASCT) concluding that the incurable status of FL necessitates HDT-ASCT at some point during disease course – the critical decision therefore is not if, but when HDT-ASCT should be administered.

For the last session of the second day, the attention turned to «Novel therapeutics targeting distinct kinases or pathways in lymphoid malignancies.» This currently hot topic saw presentations from **John Seymour** (Melbourne, Australia) who spoke about the BCL2 inhibitor ABT-199 and clinical trials including CLL or DLBCL patients. He showed that in vitro, primary CLL cells responded to ABT-199 independently of (del)17p status. DLBCL exhibited a better safety profile than CLL in response to

ABT-199 treatment and combination approaches with ABT-199 and ibrutinib were more potent than ABT-263 (Bcl-2/Bcl-XL/Bcl-w inhibitor) and ibrutinib combinations in DLBCL cells. **Peter Hillmen** (Leeds, UK), Simon Rule (Plymouth, UK) and Steve Treon (Boston, USA) then presented data from clinical trials assessing the activity of BTK inhibitors in CLL, MCL and Waldenström's macroglobulinemia (WM). All lymphoma histologies showed varying degrees of response to BTK inhibitors. For WM, the MYD88 L265P mutation that characterizes 90 – 100% of patients did not adversely affect response to ibrutinib. In fact patients with MYD88 L265P and wild-type CXCR4 (CXCR4 is mutated in 35% of WM, nearly always in MYD88 L265P patients) showed the best overall response rate (ORR) to ibrutinib, while double wildtype WM showed the worst ORR. **Jennifer Brown** (Boston, USA) presented data from phase I studies of BTK inhibitors other than ibrutinib. Ibrutinib does not show exclusive specificity for BTK and inhibits eight other kinases even when used at very low doses (< 8 nM). CC-292 and ONO-4059 are also covalent inhibitors of BTK and bind to the same Cys481 residue targeted by ibrutinib. However these alternative BTK inhibitors show more specificity for BTK, with good response rates in CLL patients and excellent ORR in CLL with (del)17p or refractory disease.

David Porter (Philadelphia, USA) expounded the use of chimeric antigen receptor modified T cells (CART) to treat B-cell malignancies. The expression of CD19 by different B-cell malignancies is exploited in CART therapy and here, the use of genetically engineered CTL019 T cells that express a cell surface CAR containing an anti-CD19 domain was discussed. Data from over 60 patients with relapsed/refractory CLL and relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) show that relapsed/refractory CLL responds well to CTL019 while relapsed/refractory ALL shows excellent response to CTL019 with up to 90% of these patients responding. The responses in ALL are particularly remarkable considering that these patients usually have a very poor prognosis. It was shown that CTL019 cells expand effectively in vivo following their administration and persist, albeit at very low levels (0.1%) for as long as three years after their infusion. It is therefore likely that this small population of persistent CTL019 cells continues to elicit an immune response for a number of years after the initial treatment. The major side-effect of CART therapy is the cytokine release syndrome (CRS) experienced by almost all patients which causes very high fever and severe drops in blood pressure. This is associated with major increases in IL-6 after administration of CTL019 in responding patients. However, the use of the FDA approved IL-6 receptor antagonist tocilizumab effectively abolishes CRS, with effects seen within 1 – 2 hours of tocilizumab treatment.

For the last day of the conference, «Strategies for future clinical trials and concepts for lymphoma treatment» were discussed. Peter Hillmen (Leeds, UK) delivered an excellent presentation outlining the design of current and future clinical trials in CLL. He proposed the use of minimal residual disease (MRD) as a «dynamic predictor of treatment response». The periodic measurement of MRD in the blood and subsequently also in the bone marrow can be used as a surrogate endpoint to assess response. He noted that although the data are few, current indications suggest that the decrease in MRD by novel targeting agents such as the BCL2 inhibitor ABT-199 is similar to the MRD obtained following treatment with chemotherapeutic agents. He ended his presentation by explaining the Trials Acceleration Programme (TAP), an exciting initiative launched in 2011 by the UK blood cancer charity, Leukaemia & Lymphoma Research. TAP aims to deliver more life-saving treatments to blood cancer patients through the acceleration of clinical trials. To achieve this, a network of 13 leading treatment centres around the UK, coordinated by a dedicated central hub at the University of Birmingham, has been established. TAP accelerates the set up and recruitment to clinical trials, allowing more new drugs and treatments to be tested faster.

In summary, the «1st International Conference on New Concepts in B-Cell Malignancies»: from molecular pathogenesis to personalized treatment delivered well on its objectives. Perhaps the inclusion of presentations on marginal zone lymphomas in future editions would further enhance the programme. The conference highlighted the important contribution of molecular studies in deepening the understanding of B-cell malignancies, as well as the importance of transferring this knowledge to the development of novel agents that improve and prolong the lives of patients with these diseases. With respect to this, the careful planning of clinical trials can help to accelerate the passage from laboratory discoveries to effective therapies in the clinic.

Correspondence:

Afua Adjeiwaa Mensah
Lymphoma & Genomics Research Program
IOR - Institute of Oncology Research
Via Vela 6, CH-6500 Bellinzona
afua.mensah@ior.ios.ch

St.Gallen in Vienna 2015 Convention Report

Bernhard C. Pestalozzi, Zurich

The 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference was held in Vienna from March 18th to 21st, 2015. Once again, Hans-Jörg Senn and his team are to be applauded and highly acknowledged for their success in attracting international top leaders in the field of breast cancer. The convention unfolded along its time-tested format: On Wednesday afternoon, News since St. Gallen 2013 including the surgical approach and the first biology session were presented. On Thursday, state-of-the-art lectures on biology, prevention, pathology, and systemic therapy were held. These were followed on Friday by presentations on special populations, radiotherapy, adjuvant endocrine treatment, adjuvant cytotoxic chemotherapy, and patient needs. While all these were high-quality lectures we should like to add a critical note. Many of the presenters had given a similar lecture at this conference 2 years and 4 years ago on the very same topics. This conference

seems to be dominated by a «club of old friends». It needs rejuvenation. Accordingly, some of the very best speakers were the young and newly chosen ones like Meredith Regan, Peter Dubsky, Carsten Denkert, Giuseppe Curigliano and others.

As always, the highlight of the St. Gallen conference was the Saturday morning consensus conference. A group of about 50 panelists (Table 1) seated on stage were asked to vote on a large number of pre-arranged, precisely worded questions. There are two reasons why the results of these votings carry considerable weight all around the world with regard to clinical decision-making in the treatment of women with early breast cancer: First, the answers to these questions have great practical relevance in establishing treatment recommendations for women with early breast cancer, e.g. as discussed at multidisciplinary tumor

International Consensus Panel

Eric P. Winer, USA & Aron Goldhirsch, CH/I (Chairmen)

Fabrice André (France)	Richard D. Gelber (USA)	Martine Piccart-Gebhart (Belgium)
José Baselga (USA)	Michael Gnant (Austria)	Kathleen I. Pritchard (Canada)
Jonas Bergh (Sweden)	Pamela J. Goodwin (Canada)	Emiel J.T. Rutgers (The Netherlands)
Hervé Bonnefoi (France)	Nadia Harbeck (Germany)	Zhi-Ming Shao (PR of China)
Harold J. Burstein (USA)	Daniel F. Hayes (USA)	Felix Sedlmayer (Austria)
Fatima Cardoso (Portugal)	Jens Huober (Germany)	Vladimir Semiglazov (Russia)
Monica Castiglione (Switzerland)	Clifford A. Hudis (USA)	Ian Smith (United Kingdom)
Alan S. Coates (Australia)	James N. Ingle (USA)	Beat Thürlimann (Switzerland)
Marco Colleoni (Italy)	Jacek Jassem (Poland)	Masakazu Toi (Japan)
Giuseppe Curigliano (Italy)	Zefei Jiang (PR of China)	Andrew Tutt (United Kingdom)
Nancy Davidson (USA)	Per Karlsson (Sweden)	Giuseppe Viale (Italy)
Angelo Di Leo (Italy)	Monica Morrow (USA)	Gunter von Minckwitz (Germany)
Bent Ejlersen (Denmark)	Roberto Orecchia (Italy)	Toru Watanabe (Japan)
John F. Forbes (Australia)	C. Kent Osborne (USA)	Timothy Whelan (Canada)
Viviana Galimberti (Italy)	Ann Partridge (USA)	Binghe Xu (PR of China)
	Lorena de la Peña (Spain)	

Percentage	YES-Vote	NO-Vote	Abstention-Vote
100	YES-1	NO-1	n.a.
90-99	YES-2	NO-2	n.a.
80-89	YES-3	NO-3	n.a.
70-79	YES-4	NO-4	n.a.
60-69	YES-5	NO-5	n.a.
50-59	YES-6	NO-6	A-7
40-49	YES-7	NO-7	A-6
30-39	YES-8	NO-8	A-5
20-29	YES-9	NO-9	A-4
10-19	YES-10	n.a.	A-3
1-9	YES-11	n.a.	A-2
0	YES-12	n.a.	A-1

boards. This implies that the consensus statements are no guideline by themselves but need to be transformed into actionable recommendations. Second, expert opinions are weighted by these votings. The voting results clearly show whether and to what extent experts agree on or are divided over a controversial question. In three and a half hours, almost 180 questions were voted on.

The present report aims at documenting the results of these votings. Unfortunately, for reasons of copyright, it is not possible to list the percentages of YES-votes, NO-votes, and abstentions. However, as scientific reporting has to be as quantitative as possible, percentages have been translated into votes (Table 2), in order to allow the reader to appreciate the degree of consensus as well as the degree of certainty with which a particular question was answered by the panelists. Furthermore, the questions are numbered. For example, if 65% of the panelists voted YES, 20% voted NO, and 15% abstained on question 200, we would report this as «Q200, YES-5, A-3». In cases where the percentage of abstentions was below 10%, they are not mentioned.

There is a small number of questions to which answers were presented in predefined forms, as opposed to the general «Yes/no/abstain» format. In these cases, the wording of the answers is given in YES-votes, translating percentages into numbers: 40-49% = YES-7; 30-39% = YES-8; 20-29% = YES 9; 10-19% = YES-10, 1-9% = YES-11. In cases of answers failing to receive any votes, this result is not mentioned. The questions with specific answers are Q1, Q25, Q26, Q33, Q41, Q62, Q63, Q72, Q72b, Q91b, Q94b, Q94c, Q104, Q131b, Q131c, Q138b, Q144, Q145, Q145b, Q150, Q151.

The highlights of the breast cancer consensus conference will be published in *Annals of Oncology* this summer.

Table 2. Translating Percentages into Votes

Voting percentages are translated into votes, either YES-Votes or NO-Votes, whichever is higher
Abstentions lower than 10% are not reported

For example, a question answered with 65% Yes, 20% No, 15% abstentions is reported as YES-5, A-3.

For questions with specific answers, all results are given as YES-Votes
n.a. not applicable

This authoritative publication is eagerly awaited. Although we have cross-checked all the numbers and questions, the present report cannot guarantee accuracy of either the wording of the questions, the nuances formulated during the panel discussion, or the voting results.

Correspondence:

Prof. Dr. med. B. Pestalozzi
Klinik für Onkologie
Universitaetsspital
CH-8091 Zurich
bernhard.pestalozzi@usz.ch

Surgery

Surgery of the primary tumor: Margins (Q1-Q9)

In women undergoing breast conserving surgery (BCS) for invasive breast cancer (BC) and proceeding to standard radiation treatment (XRT, RT) and adjuvant systemic therapy, the minimum acceptable surgical margin is (Q1)? No ink on invasive tumor? YES-2; 1-2mm clearance? YES-11; 2-5mm? YES-12; >5mm? YES-12; Margin is irrelevant? YES-12.

Multifocal tumors can be treated with BCS provided margins are clear and whole breast RT is planned: Q2, YES-4, A-3. Multicentric (unilateral) tumors can be treated with BCS provided margins are clear and whole breast RT is planned: Q3, YES-4.

Should the margin required be dependent on tumor biology? Q4, NO-1. Should the margin required be greater if age < 40 years? Q5, NO-1. Should the margin required

be greater for lobular carcinoma? Q6, NO-1. Should the margin required be greater after neoadjuvant therapy? Q7, NO-2. Should the margin required be greater in the presence of extensive intraductal component? Q8, NO-3. Should the margin required be greater for pure DCIS than for invasive disease? Q9, NO-3.

Surgery following neo-adjuvant chemotherapy (Q10-Q14)

In a patient who is clinically node positive at presentation who downstages after chemotherapy: Is sentinel node (SN) biopsy appropriate? Q10, YES-2. Can axillary node dissection (ALND) be avoided if 1 SN positive? Q11, NO-2. [Can ALND be avoided if 2 SN positive? Q12, NO-2. Can ALND be avoided if >2 SN positive? Q13, NO-2.] Should the entire area of the original primary be resected after downstaging? Q14, NO-3.

Surgery of the axilla (Q15-Q18)

In patients with macro-metastases in 1-2 sentinel nodes, completion axillary dissection can safely be omitted following: Mastectomy (no radiation planned)? Q15, NO-1. Mastectomy (radiation planned)? Q16, YES-6. Conservative resection with radiotherapy using standard tangents? Q17, YES-5. Conservative resection with radiotherapy using high tangents to include the lower axilla? Q18, YES-2. In summary: After mastectomy completion ALND can be omitted only if radiotherapy is planned. And for this radiotherapy high tangents are much preferred over standard tangents.

Radiation

Partial breast irradiation (PBI) (Q19-Q21)

Following breast conserving surgery (BCS), PBI may be used: As the definitive irradiation, without whole breast irradiation in ASTRO/ESTRO «suitable» patients? Q19, YES-7 and NO-7, A-3. As the definitive irradiation, without whole breast irradiation in ASTRO «cautionary»/ESTRO «immediate» patients? Q20, NO-4, A-4. Only in the absence of adverse tumor pathology? Q21, NO-5, A-3.

Hypofractionated breast irradiation (Q22-Q24)

Following BCS, hypofractionated whole breast irradiation may be used in: Patients aged 50 years or older without prior chemotherapy or axillary LN involvement? Q22, YES-3. Patients younger than 50 years? Q23, YES-4, A-4. Those with prior chemotherapy or ALN involvement? Q24, YES-6, A-5.

Regional node irradiation (Q25-Q26)

Following BCS, radiation should include, if nodes are negative (Q25): Breast only? YES-1; Breast and region-

al nodes (RN) but not internal mammary nodes (IMN)? YES-12; Breast and RN and IMN? YES-12. Following BCS, radiation should include, if nodes are positive (Q26): Breast only? YES-11; Breast and RN but not IMN? YES-6; Breast and RN and IMN? YES-8; A-3.

Radiation therapy after mastectomy (Q27-Q33)

Should post-mastectomy RT be standard for patients with T size ≥ 5 cm? Q27, YES-2. With N+ 1 to 3, all patients? Q28, NO-5. With N+ 1 to 3 with adverse pathology? Q29, YES-3. With N+ 1 to 3 at a young age (< 40years)? Q30, YES-5, A-3. With positive SNB (macro-metastasis) but no axillary dissection? Q31, YES-4, A-3. With positive SNB (micro-metastasis) but no axillary dissection? Q31, YES-4, A-3. With pN0 after axillary dissection without SNB and < 8 nodes examined? Q32, NO-2.

Following mastectomy, radiation if given should include (Q33): Chest wall? YES-10; Chest wall (CW) and RN but not IMN? YES-7; CW and RN including IMN? YES-10. A-5. In summary, a relative majority favors radiation to chest wall and regional nodes but not IMN.

Radiation following immediate breast reconstruction (Q34-Q36)

If RT is given following immediate breast reconstruction, it should include: Regional lymph nodes only? Q34, NO-5, A-4. Nodes and the reconstructed breast: In most cases? Q35, YES-6, A-3. Nodes and the reconstructed breast: Only with adverse pathological features? Q36, NO-7, A-4.

Radiation following neo-adjuvant chemotherapy (Q37-Q38)

Approach to radiation after neo-adjuvant therapy. It should follow the stage before neo-adjuvant therapy? Q37, YES-5. It should follow the stage after neo-adjuvant therapy? Q37, NO-5.

Pathology

Luminal A vs B; Ki-67 (Q39-Q46)

Distinction between «Luminal A-like» and «Luminal B-like» (HER2 neg.) can be derived from ER, PR and Ki-67? Q39, YES-4. Ki-67 use requires knowledge of local lab values? Q40, YES-4, A-3.

If used, the minimum value of Ki-67 required for «Luminal B-like» is (Q41) 1-13%? YES-11; 14-19%? YES-10, 20-29%? YES-8, 30% or more? YES-11; Ki-67 should not be used for this distinction? YES-9; A-2. Only appropriately determined by multi-gene classifiers such as PAM50 or MammaPrint/Blueprint? Q42, NO-5. Subtype need not be determined since it can be replaced by risk scores derived from multi-gene tests? Q43, NO-5, A-3. Extra question.

The decision for adjuvant chemotherapy in a patient with ER+ HER2neg T≥1b N0 always requires Ki-67 or multi-gene assay? Q44, YES-6.

Should the extent of lymphocytic infiltration be reported and used as: A prognostic marker in TNBC and HER2 positive disease? Q45, NO-5. Should the extent of lymphocytic infiltration be reported and used as: A predictive marker for therapy benefit in TNBC and HER2 positive disease? Q46, NO-3.

Multi-Gene Signatures (Q47-Q61)

In an endocrine-responsive cohort with high endocrine receptor levels ± Ki-67 and negative HER2, clinically valuable additional information on prognosis and indication for chemotherapy is provided by:

Q47	Oncotype DX RS. Prognosis: years 1-5?	YES-3	A-2
Q48	Oncotype DX RS. Prognosis: Beyond 5 years?	YES-7	A-2
Q49	Oncotype DX RS. Chemotherapy?	YES-3	A-2
Q50	MammaPrint 70. Prognosis: years 1-5?	YES-3	A-2
Q51	MammaPrint 70. Prognosis: Beyond 5 years?	YES-10	A-3
Q52	MammaPrint 70. Chemotherapy?	YES-8	A-3
Q53	PAM-50 ROR score: Prognosis: years 1-5?	YES-2	A-1
Q54	PAM-50 ROR score: Prognosis: Beyond 5 years?	YES-5	A-3
Q55	PAM-50 ROR score: Chemotherapy?	YES-8	A-3
Q56	EndoPredict. Prognosis years 1-5?	YES-4	A-3
Q57	EndoPredict. Prognosis: Beyond 5 years?	YES-8	A-4
Q58	EndoPredict. Chemotherapy?	YES-9	A-4
Q59	Breast Cancer Index. Prognosis: years 1-5?	YES-6	A-5
Q60	Breast Cancer Index. Prognosis: Beyond 5 years?	YES-8	A-5
Q61	Breast Cancer Index. Chemotherapy?	YES-10	A-5

In summary, while all the tests are considered valuable for estimating prognosis in years 1-5 as well as beyond 5 years, Oncotype DX RS is considered the test most valuable test for the purpose of indication for chemotherapy.

Endocrine therapy

Endocrine Therapy. Premenopausal: «Typical» Cases (Q62b and Q63b)

Age 42, node negative, grade 2, T1, no chemotherapy? (Q62b). Tam alone? YES-3; OFS plus Tam? YES-10; OFS plus AI? YES-12; None of the above? YES-11.

Age 34, node positive, grade 3, T1, remaining premenopausal after adjuvant chemotherapy? (Q63b). Tam alone? YES-11; OFS plus Tam? YES-9; OFS plus AI? YES-5; None of the above? YES-11.

Endocrine Therapy. Premenopausal: Selection Factors (Q62-Q72b)

Factors arguing for including ovarian function suppression (OFS) are: Age ≤ 35 years? Q62, YES-3. Premenopausal oestrogen level after adjuvant chemotherapy? Q63, YES-4. Grade 3? Q64, YES-6. Involvement of 4 or more nodes? Q65, YES-3. Adverse result of multi-gene test? Q66, YES-5.

Factors arguing for use of OFS+AI rather than OFS+tamoxifen are: Age ≤ 35 years? Q67, YES-6. Premenopausal oestrogen level after adjuvant chemotherapy? Q68, NO-6. Grade 3? Q69, YES-6. Involvement of 4 or more nodes? Q70, YES-2. Adverse result of multi-gene test? Q71, YES-5.

If you are using OFS, will you combine it more likely 1. with tamoxifen? Q72, YES-8; or 2. with AI? Q72, YES-6. The optimal duration of OFS [with Tam] in a premenopausal woman who has an indication to receive this treatment is (Q72b): 1. 2-3 years? YES-10; 2. 5 years? YES-6; 3. Lifelong? YES-11; A-4.

Endocrine Therapy. Postmenopausal (Q73-Q80)

Can some patients be adequately treated with tamoxifen alone? Q73, YES-2. Factors arguing for inclusion of an AI at some point are: Age < 60? Q74, NO-5. Involvement of 4 or more nodes? Q75, YES-2. Grade 3 or high Ki-67? Q76, YES-2. HER2 positivity? Q77, YES-4. If an AI is used, should it be started upfront: In all patients? Q78, NO-5. In patients at higher risk? Q79, YES-2. Can upfront AI be switched to TAM after 2 years? Q80, YES-4.

Endocrine Therapy. Duration (Q81-Q94b)

After 5 years of adjuvant Tam, continued AI, AI/OFS or Tam to 10 years should be recommended to: Premenopausal patients with node-positive disease? Q81, YES-1.

Premenopausal patients with node-negative disease? Q82, NO-4, A-3. Premenopausal patients with grade 3 or high Ki-67? Q83, YES-4. Postmenopausal patients with node-positive disease? Q84, YES-2. Postmenopausal patients with node-negative disease? Q85, NO-3. Postmenopausal patients with grade 3 or high Ki-67? Q86, YES-4. Postmenopausal patients, premenopausal at baseline? Q87, YES-5.

Provided an indication exists for therapy beyond the first 5 years: After 5 years of adjuvant therapy involving switch from Tam to an AI (therefore assuming postmenopausal status at the 5 year time point and reasonable tolerance to endocrine therapy), patients should be recommended to receive: A further 5 years of tamoxifen? Q88, NO-6. Continue AI to a cumulative total of 5 years AI? Q89, YES-4. A further 5 years AI? Q90, NO-5. No further endocrine therapy? Q91, NO-3.

After 5 years of adjuvant therapy involving tamoxifen x 2 years followed by AI x 3 years (assuming postmenopausal status and tolerance of hormonal therapy) the preferred treatment is (Q91b): Additional 5 years of Tam? YES-11; Continue AI to a total of 5 yrs? YES-6; Continue AI for 5 full years? YES-10; no further treatment? YES-10.

After 5 years of straight AI adjuvant therapy, patients should be recommended to receive: A further 3 to 5 years of tamoxifen? Q92, NO-5. A further 3 to 5 years of AI? Q93, NO-6. No further endocrine therapy? Q94, NO-6.

After 5 years of straight AI therapy, my recommendation in a patient who remains at moderate risk of recurrence and is tolerating endocrine therapy well is (Q94b): 3-5 years of Tam? YES-9; 3-5 years of AI? YES-8; No further therapy? YES-9.

What is the optimal duration of OFS (Q94c): 2-3 Years? YES-10; 5 years? YES-6; Lifelong? YES-11; A-4.

Chemotherapy

Chemotherapy, General considerations (Q95-Q101)

Factors which are relative indications for the inclusion of adjuvant cytotoxic chemotherapy include: Histological grade 3 tumor? Q95, YES-2. Any positive node? Q96, NO-5. 4 or more positive nodes? Q97, YES-2. Ki-67 high? Q98, YES-4, A-3. Age < 35? Q99, NO-6. Extensive lympho-vascular invasion? Q100, YES-5. Low hormone receptor staining? Q101, YES-3.

Chemotherapy. Luminal A (Q102-107)

Is Luminal A phenotype less responsive to chemotherapy? Q102, YES-3. Should chemotherapy be added for high risk (based on T-size)? Q103, NO-5. If so, the minimum

T-size to recommend chemotherapy is (Q104): 1cm? YES-11; 2-5cm? YES-10; >5cm? YES-9. Should chemotherapy be added for high risk (based on LVI)? Q105, NO-5. Should chemotherapy be added for high risk (based on 1-3 nodes involved)? Q106, NO-5. Should chemotherapy be added for high risk (based on 4 or more nodes involved)? Q107, YES-2.

Chemotherapy. Luminal B (HER2 negative) (Q108-Q118)

In immunohistochemically defined «Luminal B-like» tumors chemotherapy should be recommended in: All patients? Q108, NO-4. Only in patients with other indicators of increased risk? Q109, YES-3. Chemotherapy may be omitted for patients with luminal B-like disease and: Low Oncotype Dx score? Q110, YES-2. Intermediate Oncotype DX score? Q111, NO-7, A-4. MammaPrint Low Risk? Q112, YES-4, A-3. Low PAM50 ROR score? Q113, YES-3, A-3. EndoPredict Low Risk? Q114, YES-5, A-3.

If given, should the regimen contain anthracyclines? Q115, YES-3. If given, should the regimen contain taxanes? Q116, YES-4. Should chemotherapy ever comprise 6 cycles of the same therapy (e.g. 6 courses of FEC or AC)? Q117, NO-4. Is there a high risk group for which dose-dense therapy with G-CSF should be preferred? Q118, YES-6.

Chemotherapy. TNBC Ductal (Q119-122b)

Should the regimen for triple-negative breast cancer (TNBC) phenotype contain anthracyclines and taxanes? Q119, YES-2. Should a platinum based regimen be considered? In all patients with TNBC? Q120, NO-2. Only when a known BRCA mutation is present? Q121, YES-6. Is a regimen of anthracyclines followed by a taxane acceptable for BRCA-mutated TNBC? Q122, YES-4. Should dose-dense chemotherapy requiring growth factor support be preferred? Q122b, NO-6.

In summary, a platinum should be considered only for BRCA-mutated TNBC. Surprisingly, dose-dense chemotherapy is considered for high-risk luminal B tumors (Q118) but less for TNBC (Q122b), but both of these votings were close.

Chemotherapy. HER2-positive Stage 2 (Q123-Q126)

Should chemotherapy always be given to patients with stage 2 disease who require anti-HER2 therapy? Q123, YES-2. Should the chemotherapy regimen for these patients preferably contain anthracyclines? Q124, YES-3. Should the chemotherapy regimen for these patients contain taxanes? Q125, YES-2. Should anti-HER2 therapy start concurrent with taxane? Q126, YES-2.

Chemotherapy. HER2-positive Stage 1 (Q127-Q131c)
Assuming HER2 positivity is determined according to ASCO/CAP guidelines, do the large majority of patients with HER2 positive stage 1 disease require anti-HER2 therapy? With T1a disease? Q127, NO-4. With T1b disease? Q128, YES-3. With T1c disease? Q129, YES-1. If given, should the chemotherapy regimen for these patients contain anthracyclines? Q130, YES-6. If given in stage I, is the combination of paclitaxel and trastuzumab a reasonable option? Q131, YES-3.

Two cases (added questions). Any patient with HER2+ stage I BC and candidate to chemotherapy with a tumor of maximum 1cm. Your preferred regimen is (Q131b): Anthracyclines followed by taxanes and trastuzumab? YES-9; Paclitaxel and trastuzumab? YES-5; Other? YES-11. Any patient with HER2+ stage I BC and candidate to chemotherapy with a tumor > 1cm. Your preferred regimen is (Q131c): Anthracyclines followed by taxanes and trastuzumab? YES-6; Paclitaxel and trastuzumab? YES-8; Other? YES-11.

Chemotherapy. HER2-positive. Which agents? (Q132-Q133)

(These questions assume the availability of the relevant agents.) In patients requiring anti-HER2 therapy in the postoperative adjuvant setting for a T2 tumor with 4 involved nodes, therapy should include both trastuzumab and pertuzumab? Q132, NO-4. Therapy should include both trastuzumab and lapatinib? Q133, NO-2.

Neo-Adjuvant Systemic Therapy (possibly followed by additional adjuvant chemo). Stage 2 HER2-positive disease (Q134-Q138b)

In HER2-positive tumors, are the following acceptable regimens? Taxane + trastuzumab only? Q134, YES-7 and NO-7. Taxane, trastuzumab and pertuzumab? Q135, YES-4. Platin, taxane, trastuzumab ± pertuzumab? Q136, NO-6. Non-taxane regimen containing platin, trastuzumab ± pertuzumab? Q137, NO-2. Anthracycline then taxane and anti-HER2? Q138, YES-2.

In HER2-positive tumors, which is the preferred regimen (Q138b)? Taxane + trastuzumab only? YES-11; Taxane, trastuzumab and pertuzumab? YES-9; Platin, taxane, trastuzumab ± pertuzumab? YES-10; Platin, taxane, trastuzumab ± pertuzumab? YES-12; Anthracycline then taxane and anti-HER2? YES-6.

Neo-Adjuvant Systemic Therapy. Stage II Triple-Negative Disease (Q139-Q143)

If given, in patients with triple-negative tumors, the preferred regimen should include: High-dose alkylating agent? Q139, NO-4. Platin? Q140, NO-4. Anthracycline then taxane? Q141, YES-2. Nab-paclitaxel then EC?

Q142, NO-4. Anthracycline then regimen with alkylating agents (e.g. classical CMF)? Q143, NO-5.

Neo-Adjuvant Systemic Therapy. Chemotherapy in Luminal Disease (Q144-Q145)

Neo-Adjuvant cytotoxic therapy should be discussed as an option in patients with 'Luminal A-like' tumors (Q144): In the majority of cases? YES-11. Only if conservative surgery would not otherwise be feasible? YES-4. Never? YES-9.

Neo-Adjuvant cytotoxic therapy should be discussed as an option in patients with 'Luminal B-like' tumors (HER2-neg.) (Q145): In the majority of cases? YES-8. Only if conservative surgery would not otherwise be feasible? YES-7. Only if biological features predict high chance of pCR? YES-9. Never? YES-12.

Neo-Adjuvant Endocrine Therapy (Q145b-Q145c)

Is neoadjuvant endocrine therapy without cytotoxics a reasonable option for postmenopausal patients with endocrine responsive disease? Q145b, YES-3. If yes, for which duration (Q145c)? 1-2 weeks «window» prior to surgery? YES-11; 3-4 months? YES-11; 4-8 months? YES-7; Until maximal response? YES-7.

Bisphosphonates (Q146-Q149)

Is bisphosphonate treatment, such as zoledronic acid every 6 months or oral clodronate, during adjuvant endocrine therapy indicated to improve DFS? In premenopausal patients receiving LHRH plus tamoxifen? Q146, NO-6. In premenopausal patients not receiving LHRH? Q147, NO-2. In postmenopausal patients? Q148, YES-6. Should adjuvant denosumab substitute for bisphosphonates? Q149, NO-3.

Elderly Patients. Chemotherapy (Q150)

In the absence of significant co-morbidity the maximum age at which a standard chemotherapy regimen should be advised is (Q150): 55 years? YES-11; 65 years? YES-12; 70 years? YES-11; 75 years? YES-12, 80 years? YES-11. There is no absolute age limit. Rather, it depends on the disease, the presence of co-morbidity, the life expectancy, and the patient's preferences? YES-3.

Elderly Patients. Radiation (Q151)

In postmenopausal patients with ER-pos. tumors receiving endocrine therapy, radiation after BCS can be omitted in patients aged over (Q151): 55 years? YES-12; 65 years? YES-11; 70 years? YES-9; 75 years? YES-11, 80 years? YES-12. There is no absolute age limit. Rather, it depends on the disease, the presence of co-morbidity, the life expectancy, and the patient's preferences? YES-6.

Young patients (Q152-Q155)

Testing for BRCA 1 and 2 mutations is indicated? Q152, YES-4. Testing for BRCA 1 and 2 mutations is indicated in TNBC at < 40 years? Q152b, YES-2. Testing for BRCA 1 and 2 mutations is indicated in TNBC at < 60 years? Q152c, YES-7 and NO-7.

Testing for high risk mutations in other genes (e.g. PALB2) is indicated (age < 40 years)? Q153, NO-6. Fertility preservation (e.g. by ovarian tissue or oocyte conservation) should be offered (< 40 years)? Q154, YES-3. Ovarian function suppression during chemotherapy for receptor-negative disease should be offered? Q155, YES-4.

High Risk Mutations (Q156-Q163c)

Testing for high risk mutations (BRCA) is indicated in: All women with breast cancer? Q156, NO-3. Patients with a strong family history? Q157, YES-2. Patients under 35 at diagnosis? Q158, YES-3. Patients under 50 at diagnosis? Q159, NO-2. Patients under 50 with ER and HER2 negative tumors? Q160, YES-4. Patients with ER and HER2 negative tumors? Q161, NO-4. Patients with a basal-like tumor? Q162, YES-7 and NO-7.

Discovery of a BRCA 1 or 2 mutation influences loco-regional treatment of the tumor? Q163, YES-4. Discovery of a BRCA 1 or 2 mutation influences neoadjuvant systemic treatment of the tumor? Q163b, YES-5. Discovery of a BRCA 1 or 2 mutation influences adjuvant systemic treatment of the tumor? Q163c, NO-5.

Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy (Q164-Q168)

Premature delivery should be avoided if possible? Q164, YES-3. Breast conservation is a suitable option? Q165, YES-3. Lymphoscintigraphy and SNB are safe? Q166, YES-5. Immediate post-mastectomy reconstruction is an appropriate option? Q167, YES-6. If indicated, anti-HER2 therapy should be delayed until after delivery? Q168, YES-3.

Pregnancy After Breast Cancer (Q169-Q171)

Is it reasonable to interrupt endocrine therapy to allow attempted pregnancy? At any time during endocrine therapy? Q169, NO-5. After 18 - 30 months endocrine therapy? Q170, YES-5. Only in the absence of high risk factors? Q171, YES-5.

Preferred treatment in a 55 year-old woman with ER+PgR+ Luminal A-like breast cancer not suitable for BCS at diagnosis (Q172): Neoadjuvant endocrine therapy? YES-3. Neoadjuvant chemotherapy? YES-10.

Male Breast Cancer (Q173-Q174)

Most breast cancers in males are endocrine responsive. Tamoxifen is currently advised. Adjuvant therapy options beyond tamoxifen include: Aromatase inhibitors alone? Q173, NO-6, A-3. Aromatase inhibitors + LHRH analogue? Q174, NO-5. [Complete estrogen blockade? Not answered after intervention by panelist Fatima Cardoso.]

Diet and Exercise (Q175-Q178)

Should patients receive specific dietary advice? Q175, NO-6. Should patients with vitamin D deficiency receive vitamin D supplement? Q176, YES-5. Should an exercise regimen be part of standard care? Q177, YES-4. Should weight loss / avoidance of weight gain be recommended? Q178, YES-3.

Comment from panelist Pamela Goodwin: There is no evidence that these life style interventions improve the breast cancer outcome.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Bernhard C. Pestalozzi
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
bernhard.pestalozzi@usz.ch

WORLD ONCOLOGY FORUM®



MILANO 2015
FEEDING THE PLANET
ENERGY FOR LIFE



Civil Society Participant

Photo: Villa Necchi Campiglio (FAI - Fondo
Ambiente Italiano, www.fondoambiente.it)
Photographer: Giorgio Majno

Stop Cancer Now!: Prevent the Preventable

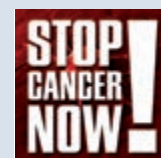
22-24 October 2015
Milan • Italy

Honorary Chairs: Michael B. Sporn • Umberto Veronesi

Chairs: F. Cavalli • A. Costa

Scientific programme coordinators: A. Albini • A. De Censi

For further information, please contact wof@eso.net



In collaboration with:



Editorial partner:



Held under the patronage of



with the support of



and under the auspices of



2015

- 03.-08.07. **2nd ESO-ESMO Eastern Europe and Balkan Region Masterclass in Medical Oncology**
Bratislava, SK
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
dknupfer@eso.net and *azampetti@eso.net*, *www.eso.net*
- 16.-21.07. **ESMO-ESO Course on Medical Oncology for Medical Students**
Valencia, ES
European Society for Medical Oncology, Via Luigi Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano
education@esmo.org, *www.esmo.org/MO-course*
- 27.08. **2. Schweizer Krebskongress «Qualität in der Onkologie» – 2e Congrès suisse du cancer «La qualité en oncologie»**
Freiburg
www.swisscancercongress.ch
- 03.-04.09. **18. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»**
St. Gallen
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP
Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, *deso@oncoconferences.ch*, *www.oncoconferences.ch* (Rubrik deso)
- 04.09. **6^{ème} Journée romande de formation continue (Soins en Oncologie Suisse)**
Neuchâtel
Inscription: *www.soinsoncologiesuisse.ch*
- 26.09. **Cancer immunology makes it to clinic: how cancer will be treated in the coming years**
Lugano
c/o Università della Svizzera Italiana (USI)
Free pre-registration: Tel. +39 06 39 37 25 81, Fax +39 06 45 43 82 92, *info@cgmkt.it*, *www.fondazioneibsa.org*
- 22.-24.10. **World Oncology Forum - Stop Cancer Now! Prevent the Preventable**
Mailand, IT
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *mfregonese@eso.net*, *www.eso.net*
- 24.-27.10. **ESGO19 – European Gynaecological Oncology Congress 2015 (abstract submission deadline: May 5, 2015)**
Nice, FR
www.esgo.org
- 30.-31.10. **Fünftes Symposium Integrative Onkologie und Forschung – Schwerpunktthema Integrative Kinderonkologie**
St. Gallen
Leitung: Prof. T. Cerny, Prof. P. Heusser, Dr. M. Schlaeppli, Prof. U. Wolf
www.integrative-oncology.ch / Ermina Zecic, Tel. +41 (0)71 494 64 30, *ermina.zecic@kssg.ch*
- 02.-04.11. **Molecular Diagnostics, Genomics and Epigenetics in Clinical Oncology**
Rom, IT
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *rdemartini@eso.net*, *www.eso.net*
- 05.11. **6. Interdisziplinäres Protatakarzinomsymposium**
St. Gallen
St.Gallen Oncology Conferences / Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St.Gallen, *www.oncoconferences.ch*, *info@oncoconferences.ch*
- 05.-07.11. **ABC3 – Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference**
Lisbon, PT
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *cfrazzingaro@eso.net*, *www.eso.net*
- 16.-20.11. **2nd ESOP-ESO Masterclass in Oncology Pharmacy**
Strasbourg, FR
ESOP Membershipservice, c/o DGOP e.V., Veritaskai 6, D-21079 Hamburg, *memberships@esop.li*, *www.esop.eu*
- 19.-20.11. **SAKK Halbjahresversammlung**
Zürich
www.sakk.ch
- 27.-28.11. **Molecular Diagnostics, Genomics and Epigenetics in Clinical Oncology**
Rom, IT
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 I-Milan, *rdemartini@eso.net*, *www.eso.net*