

Annemarie Schratter-Sehn

Zur Verhältnismäßigkeit von Nutzen und Schaden in der Onkologie

The Proportionality of Benefits and Harms in Oncology

Zusammenfassung

Nur durch stringente Kosten-Nutzen-Analysen können onkologische Experten interdisziplinär in Tumorboards und in Patienten-Assessments eine maßgeschneiderte Therapie für jede Patientin und jeden Patienten festlegen. Dadurch ergeben sich Einsparungspotenziale, da teure Fehl- oder Überbehandlungen wegfallen. Zukunftsweisende Therapien bleiben auch bei demographischer, altersbedingter Erkrankungszunahme möglich.

Schlüsselwörter: Effizienz onkologischer Behandlungen, Kosten-Nutzen-Analyse

Abstract

Oncology experts have to determine an individualized therapy for every patient in their care at interdisciplinary tumor boards. This strategy results in cost-effective patient management, since expensive and unnecessary treatments can thereby be avoided. Innovative therapies can remain affordable despite the demographic and age-related increase of specific diseases.

Keywords: efficiency of oncologic treatments, cost-benefit analysis

Prim. Univ.-Doz. Dr. Annemarie Ulrike
Schratter-Sehn
Institut für Radioonkologie
Sozialmedizinisches Zentrum Süd/
Kaiser Franz Josef-Spital
Kundratstraße 3, A-1100 Wien
annemarie.schratter-sehn@wienkav.at

Einleitung

Die zunehmende Lebenserwartung führt als Konsequenz zu einer höheren Krebserkrankungswahrscheinlichkeit. Die moderne Medizin ermöglicht es, dass aus einer bedrohlichen, früher oft rasch zum Tod führenden Erkrankung eine chronische, oft über viele Jahre gut behandelbare und für den Patienten lebenswerte Situation eintritt. Dies führt jedoch zu wachsenden sozialen und ökonomischen Belastungen. Berechnungen über Anzahl der Krebserkrankungen und deren Kosten liegen uns aus einer Evaluierung aus dem Jahr 2008 in Europa vor. So wurden damals in 27 europäischen Ländern 2,45 Millionen Menschen mit der Diagnose „Krebs“ erfasst, wovon 1,23 Millionen daran starben. Die evaluierten Krebskosten betrugen 2009 in der EU 126 Milliarden Euro, wobei die Kosten im Gesundheitswesen 51 Milliarden Euro betrugen. Der Produktivitätsverlust aufgrund des frühen Todes wurde mit 42,6 Mrd. Euro und der Verlust der Arbeitsleistung mit 9,43 Mrd. Euro dotiert. Die informellen Pflegekosten wurden mit 23,2 Mrd. Euro (geschätzte Kosten unbezahlter Pflege durch Verwandte und Freunde der Patienten) kalkuliert. Der Lungenkrebs verbuchte mit 18,8 Mrd. Euro (15% der Gesamtkrebskosten) den höchsten volkswirtschaftlichen Anteil, gefolgt von den Kosten für Brustkrebs (15 Mrd. Euro, 12%), Colorektalkrebs (13,1 Mrd. Euro, 10%) und Prostatakrebs (8,43 Mrd. Euro, 7%). Aufgrund der großen Variabilität und einem West-Ost-Gefälle der Standards in der onkologischen Behandlung betrugen die Kosten für eine Krebsbehandlung 2009 durchschnittlich 102 Euro pro EU-Bürger, wobei in Bulgarien die durchschnittlichen Kosten 16 Euro und in Luxemburg 184 Euro betrugen.¹

Überlebensraten steigen je nach Höhe des medizinischen Standards und damit verbunden auch die Höhe der Gesundheitskosten, wobei in Osteuropa diese besonders niedrig sind.² Die 2009 durchgeführte Kostenanalyse umfasst eine länderspezifische Globalberechnung aus allen Morbiditäts-, Mortalitäts-, sowie Gesundheits- und Pflegekosten

aus nationalen und internationalen Quellen. Um in Zukunft mit dem zu erwartendem Kostenanstieg in der Onkologie finanziell tragbare Krebsbehandlungen zu ermöglichen und eine Kostenwahrheit in der Allokation von Ressourcen zu erhalten, bedarf es Kostenwirksamkeitsanalysen (Cost-Effectiveness-Analysis = CEA), die alle zukünftigen Kosten, die sowohl medizinische als auch Pflege- und Folgekosten erfassen, aufzeigen.³ Somit werden sich Gesundheitsökonominnen in zunehmendem Maße im Sinne der ökonomischen Analyse mit Kosten und Konsequenzen unterschiedlicher Behandlungen, mit Kosten-Nutzen-Analysen, mit dem Kosteneffektivitätsverhältnis einer medizinischen Behandlung (Incremental-Cost-Effectiveness-Ratio = ICER) und mit den Kosten per qualitätserweitertem Lebensjahr (Cost per quality adjusted life year) im Sinne des klinischen Benefits und der Lebensqualität auseinandersetzen, aber auch mit psychosozialer Beeinträchtigung von Krebspatienten, die zu schweren Folgekosten sowohl des Betroffenen als auch von Angehörigen führen können (z. B. Unfähigkeit sozialer Aufgaben wie Kinder- und Angehörigenversorgung). Auch die Bewältigung psychischer Probleme und sozialer Schwierigkeiten werden zu erfassen sein.

Screening und Früherkennung:

Ökonomische Berechnungen von Screening-Methoden erfordern Kosten-Nutzen-Analysen bei Risiko-Patienten mit Genmutationen (z. B. BRCA-Mutationstestungen bei Mammakarzinom). Genmutationen können einerseits über die Familienanamnese, in weiterer Folge aber auch über populationsbedingte Risikogruppen erfasst werden.⁴ Ein wesentlicher Faktor in der Minimierung der Behandlungskosten stellt die Früherkennung von Tumoren dar. Konkrete Evaluierungen bezüglich Kosteneinsparung bei Frühbehandlungen zeigt eine Kostenaufstellung anhand von Patienten mit Lungenkarzinom. Hier zeigt sich, dass sich die Behandlungskosten im Stadium I auf 13.456 US-Dollar, im Stadium II auf 35.648-US-Dol-

lar, im Stadium III auf 106.186 US-Dollar und im Stadium IV auf 144.555 US-Dollar belaufen.⁵ Diese Publikation lässt auch darauf schließen, dass in der Bevölkerung Raucher zur Früherfassung eines nikotinassozierten, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms Screening-Programmen unterzogen werden sollten.

Überbehandlung

Im Sinne der Allokation muss darauf geachtet werden, dass es konsensuelle Leitlinien in der Erfassung und Weiterbetreuung von Patienten mit Tumoren, die ein sehr geringes Progressions- oder Metastasierungsrisiko zeigen, gibt. Diese Überwachungsprogramme (Watchful Monitoring) können Überbehandlungen, die unnötige hohe Kosten verursachen, und behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die eine Verschlechterung der Lebensqualität nach sich ziehen, verhindern.⁶

Personalisierte Medizin

Kosten und Nutzen onkologischer Medikamente fordern wissenschaftliche Studien und Behandlungsprotokolle, um in der nächsten Zeit zukunftssichere Behandlungen nicht zu bedrohen. Das Kosteneffektivitätsverhältnis zugelassener Medikamente bedarf wirtschaftlicher Evidenz onkologischer Medikamentenstudien.⁷ Die personalisierte Medizin hat beim Mammakarzinom schon längst Einzug gehalten. Subgruppen von Patientinnen mit der gleichen Histopathologie zeigen unterschiedliche genetische Targets, die individuell angepasste Therapien wie Chemotherapie, Hormontherapie oder Behandlungen mit humanisierten monoklonalen Antikörpern (Trastuzumab) verlangen und heute schon routinemäßig eingesetzt werden. Patientinnen mit histologischen und molekularen Subtypen zeigen durch gezielte Therapie den größten klinischen Vorteil bei geringster Nebenwirkungsrate. Dies gilt auch für Patienten mit Subtypen von nicht kleinzelligen Bronchuskarzinomen, Melanomen und zunehmend anderen Karzinomen. Hier ist die Wissenschaft gefordert,

molekulare Screening-Methoden für gezielte Behandlungsformen (Targeted Treatment) zu entwickeln.⁸ Während im kurativen Intent die personalisierte Medizin routinemäßig bei allen Patientinnen mit Mammakarzinom eingesetzt wird, findet diese gezielte Form der Therapie bei anderen Karzinomen mit molekularem Target vorwiegend in der Palliation ihren Einsatz. Hier fehlen flächendeckende Studien, um die Effektivität und ev. Kostenersparnis dieser Therapieform in der Erstbehandlung zu beweisen.⁹

Eine molekulare, zielgerichtete Therapie sollte im Vergleich mit anderen onkologischen Therapeutikern nicht nur bezüglich Wirksamkeit, sondern auch bezüglich Nebenwirkungen und deren Behandlungskosten genau evaluiert werden. Das Risiko oft stufenweise zunehmender Toxizitäten neuer Krebstherapien und deren Behandlungskosten wurden in einer Metaanalyse untersucht. Hier hat sich gezeigt, dass nur in sehr langfristigen Analysen Toxizitäten, die oft erst nach längerer Zeit auftreten, vor allem in weniger genau selektierten Patienten zu beobachten sind. Erhalten diese Patienten eine Strahlentherapie, ist mit exzessiven bestrahlungsdosisinadäquaten lokalen Nebenwirkungen zu rechnen. Sehr oft werden diese Nebenwirkungen, die durch eine Kombinationsbehandlung von Radiotherapie und molekularer Antikörper- oder Chemotherapie aufgetreten sind, allein der Strahlentherapie zugeschrieben. Dies führt oft zu unbegründeter Angst und Vermeidung der oft sehr wirkungsvollen lokalen Strahlentherapie. Entwicklungen biomarkergesteuerter Präparate und deren gezielter Einsatz sollten risikoadaptiert gefördert werden.¹⁰

Strahlentherapie

Durch die modernen Strahlengeräte und die Möglichkeit der Hochpräzisionsbestrahlungen und stereotaktischen Bestrahlungen können hypofraktionierte Behandlungen sicher und effektiv erfolgen. Bei einer Subgruppe von Mammakarzinom-Patientinnen kann eine hypofraktionierte

Strahlenbehandlung eine Reduktion der Fraktionen von 25 (2 Gy/Fraktion) auf 15 (2,67 Gy/Fraktion) bei gleichen Lokalkontrollen und identem Nebenwirkungsprofil erfolgen.¹¹ Um bei linksseitiger Brustbestrahlung eine Herzschonung bei hoher Einzeldosis zu gewährleisten, sollte die Bestrahlung in tiefer Einatmung (Deep-Breath-Hold-Irradiation) durchgeführt werden. Bei betagten Patienten, denen eine mehrwöchige, tägliche Bestrahlung aufgrund von Comorbiditäten, Immobilitäten und kognitiven Einschränkungen nicht möglich ist, kann eine hypofraktionierte Bestrahlung mit 5 Gy/Fraktion 1x wöchentlich angeboten werden.¹² Inwieweit sich diese hypofraktionierte Bestrahlung auch bei Patienten mit Prostatakarzinom durchsetzen wird, kann erst durch Langzeitbeobachtungen geklärt werden. In einer Publikation konnte bereits gezeigt werden, dass eine Bestrahlung der Prostata mit 19 Fraktionen in 6 Wochen (3 Fraktionen/Woche) einer Bestrahlung mit 39 Fraktionen in 8 Wochen (5 Fraktionen/Woche) bezüglich Wirkung nicht unterlegen ist, dies bei guter Vergleichbarkeit der Nebenwirkungen.¹³

Die modernen Linearbeschleuniger sind mit Bildverifikationen wie KV-Röntgen und Computertomographie ausgestattet, wodurch eine bildgesteuerte Bestrahlung (Image-Guided Radiotherapy = IGRT), Hochpräzisionsbestrahlungen wie intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), volumetrische modulierende Radiotherapie (VMAT) und Stereotaxie im Kopf- und Körperbereich ohne angebrachten Rahmen (frameless) möglich ist. Nach aufwendiger Bestrahlungsplanung kann jede Patientin und jeder Patient relativ rasch so einer Spezialbehandlung mit kurzer Liegezeit unterzogen werden. Hohe Einzeldosen können präzise im Tumorzielgebiet appliziert werden. Durch die hochpräzise Bestrahlungsanwendung können hohe Einzeldosierungen mit Minimierung der Nebenwirkungen in den Nachbarorganen verabreicht werden. Dies führt zu einer Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit und zu einer Reduktion der Bestrahlungssitzungen. Dadurch können mehr Patienten an einem Linearbeschleuniger pro

Zeiteinheit behandelt werden. Es kommt auch zu einer kostensparenden Verbesserung der Logistik für Krebspatienten.

Durch die fortschrittliche Bestrahlungstechnik sind nicht nur weniger Spätfolgen, sondern auch eine Abnahme von Sekundärmalignomen nach 15 Jahren zu erwarten.¹⁴

Auch im palliativen Intent hat eine Studie anhand von mehr als 800 Patienten bei der Bestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen bewiesen, dass eine einmalige Bestrahlungssitzung mit 8 Gy einer Bestrahlung mit 20 Gy in 10 Fraktionen weder im Ansprechen noch in der Toxizität unterlegen ist.¹⁵ Um bei langzeitüberlebenden Patienten oder strahlenresistenten Tumorindikationen eine längere Schmerzfreiheit bei Knochenmetastasen erzielen zu können, ist eine planungsintensive, stereotaktische Einzeitbestrahlung von Knochenmetastasen mit einer höheren Einzelfraktion mit 16-18 Gy die kosteneffektivste Vorgangsweise.¹⁶ In der Strahlentherapie ist für jede Patientin und jeden Patienten individuell angepasst in einem Assessment und in Tumorboards die Bestrahlungstechnik und Dosierung festzulegen. Eine Lebensqualitätsanalyse hat anhand von Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchuskarzinom Stadium III anhand einer randomisierten Phase III-Studie zeigen können, dass eine Dosiseskalation auf 74 Gy in 35 Fraktionen gegenüber 60 Gy in 30 Fraktionen in Kombination mit Chemotherapie keinen Überlebensvorteil bei deutlicher Abnahme der Lebensqualität erbrachte.¹⁷

Auch im hochpalliativen Einsatz wie bei Hirnmetastasen kann abhängig vom Prognosefaktor und einer kurzen Überlebenszeit der Einsatz der Strahlentherapie gegenüber Best Supportive Care ohne Vorteil sein.¹⁸ Bei Patienten mit besseren Prognosefaktoren und erwarteter längerer Überlebenszeit, gutem Performancestatus und/oder strahlenresistenter Tumorbiologie sollte auch bei multiplen cerebralen oder Körpermetastasen die stereotaktische Bestrahlung eingesetzt werden. Die Hauptindikationen sind Hirn-, Lungen- und

Wirbelkörpermetastasen.¹⁹ Die Hochpräzisionsbestrahlungen und Stereotaxie – auch im palliativen Setting – haben den Vorteil, dass sie nach aufwendiger Planung die Patienten in keiner Weise beeinträchtigen und schnell, exakt, gut tolerabel mit geringen akuten Nebenwirkungen versehen in wenigen Bestrahlungssitzungen angewandt werden können. Es handelt sich somit um eine effektive kostensparende Behandlungsmethode, die unabhängig vom Primärtumor bei einer Oligometastasierung (i. e. klinische Situation mit begrenzter Metastasierung) auch im Körperstammbereich eine rasche Behandlung bei guter Lebensqualität bietet und systemische Therapien postponieren kann.²⁰ Außerdem ist die Strahlentherapie eine sehr effektive Lokaltherapie, die bei raschem, gezieltem Hochdosiseneinsatz eine Funktionserhaltung trotz bedrohlicher Tumormanifestation ermöglicht. So kann z. B. bei einer Augenmetastase, die bereits zu Doppelbildern und massiver Visuseinschränkung geführt hat, abhängig von der Tumorbiologie schon nach wenigen Bestrahlungssitzungen eine Tumorverkleinerung eintreten und eine Wiedererlangung der Sehfunktion und Erhaltung des Auges gewährleisten. Auch bei Wirbelmetastasen mit drohendem Querschnitt muss eine lokale, hoch dosierte Bestrahlung innerhalb von Stunden erfolgen, um die weitere Funktion zu erhalten oder bereits tumorbedingte Funktionseinschränkungen zu verbessern. Supportiv stabilisierende Maßnahmen wie Vertebroplastie oder dekomprimierende Operationen müssen je nach Situation in interdisziplinärer Absprache mit Fachleuten zeitgerecht erfolgen. Nur durch den Einsatz hoch qualifizierter Lokalmaßnahmen können teure Folgeschäden verhindert werden.

Palliative Pflege

Die palliative Pflege bei Patienten mit einer lebenslimitierenden onkologischen Erkrankung stellt einen wichtigen Teil der Gesamtbehandlungskosten dar. Die täglichen Kosten pro Patientin und Patient wurden in einer Evaluierung 2006 pu-

bliziert und mit durchschnittlichen täglichen Kosten von 434 Euro (301 – 667 Euro)/Tag angesetzt.²¹ In palliativen Pflegeabteilungen arbeiten multidisziplinäre Teams von Ärzten, diplomierten Gesundheits- und Krankenpflegekräften, Sozialarbeitern, Psychologen, spezialisierten onkologischen Pflegepersonen und Geistlichen. Dies führt zu einer verbesserten Pflege und psychologischen Betreuung mit höherer Zufriedenheit bei gleichem Überleben und gleicher Symptomkontrolle. Dennoch erfolgen Kosteneinsparungen im Vergleich zu einem Spitalsaufenthalt von zu pflegenden Krebspatienten. Die Kostenersparnis gegenüber einer Spitalsstation ist abhängig von der Institution und liegt zwischen 7 und 30%.²² Am Lebensende muss bei Patienten mit schlechtem Performancestatus die Lebensqualität im Vordergrund stehen, da krebsspezifische Behandlungen wie Chemotherapien keinen Benefit im Überleben, jedoch zusätzliches Leid bedeuten.²³

Psychosoziale Faktoren

Zur Erfassung der Kosteneffektivitätsanalysen sind neben der Erfassung der rein medizinischen Kosten vor allem auch die Erfassung psychosozialer Auswirkungen für zukünftige Kostenanalysen notwendig. Sehr oft kämpfen Patienten nach erfolgreicher somatischer Behandlung nicht nur mit körperlichen Spätfolgen, sondern auch mit psychischen Problemen und sozialen Schwierigkeiten. Häufig werden finanzielle Probleme, Probleme mit dem Körperbild und dem neuen Rollenbild, Kontrollverlust über den Körper und Einschränkung von Körperfunktionen bei Veränderung der Lebenssituation, Überforderung und Angst, Partnerschafts- und Sexualprobleme, verbunden mit Selbstwertproblematik u. v. m. angeführt.²⁴ Abhängig vom Schweregrad des Verlustes der insgesamt vertrauten Zukunftsvision sollten Patienten und Angehörige einem Coping oder einer Psychotherapie zugeführt werden. Auch hier können kosteneffektive Gruppenbetreuungen im Sinne von Selbsthilfegruppen oder Psychotherapieinterventionen zur Reduktion von Distress, Ängstlichkeit, Depres-

sivität und zur Bereitstellung von Information hilfreich sein.²⁵ In der Gruppe ist das Voneinander-Lernen und der gegenseitige Informationsaustausch ein wesentlicher Faktor, um neue Zukunftsperspektiven aufbauen zu können.

Referenzen

- Luengo Fernandez R. et al., *Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis*, *Lancet Oncol* (2013); 14(12): 1165-74, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70442-X, Epub 2013 Oct 14
- Minicozzi P. et al., *Survival variations by country and age in Europe 2000-2007: Results of EURO CARE-5 population-based study*, *Eur J Cancer* (2015); 51(15): 2099-2268
- Olchanski N. et al., *The peculiar economics of life-extending therapies: a review of costing methods in health economic evaluations in oncology*, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* (2015); 15(6): 931-40, doi: 10.1586/147377167.2015.1102633, Epub 2015 Oct 19
- Machanda R. et al., *Cost-effectiveness of population screening for BRCA mutations in Ashkenazi Jewish women compared with family history-based testing*, *J Natl Cancer Inst* (2014); 107(1): 380, doi: 10.1093/jnci/dju380, Print 2015 Jan
- Arrieta O. et al., *Medical care costs incurred by patients with smoking-related non-small cell lung cancer treated at the National Cancer Institute of Mexico*, *Tob Induc Dis* (2015); 12(1): 25, doi: 10.1186/s12971-014-0025-4, eCollection 2014
- Aizer A. A. et al., *Cost implications and complications of overtreatment of low-risk prostate cancer in the United States*, *J Natl Compr Canc Netw* (2015); 13(1): 61-8
- Cressman S. et al., *A Time-Trend Economic Analysis of Cancer Drug Trials*, *Oncologist* (2015); 20(7): 729-36, doi: 10.1634/theoncologist.2014-0437, Epub 2015 Jun 1
- Garattini L. et al., *Personalized medicine and economic evaluation in oncology: all theory and no practice?* *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* (2015); 15(5): 733-8, doi: 10.1586/147377167.2015.1078239, Epub 2015 Aug 9
- ebd., Graham D. M. et al., *Economic Impact of Tissue Testing and Treatments of Metastatic NSCLC in the Era of Personalized Medicine*, *Front Oncol* (2014); 4: 258, doi: 10.3389/fonc.2014.00258, eCollection 2014; Kovacevic A. et al., *Five-year survival and costs of care in metastatic colorectal cancer: conventional versus monoclonal antibody-based treatment protocols*, *Expert Rev Anticancer Ther* (2015); 15(8): 963-70, doi: 10.1586/147377140.2015.1059280, Epub 2015 Jun 18
- Niraula S. et al., *Risk of Incremental Toxicities and Associated Costs of New Anticancer Drugs: A Meta-Analysis*, *Journal of Clinical Oncology*, published online before print September 29, 2014, doi: 10.1200/JCO.2014.55.8437; *JCO* (2014); 32: 3634-3642
- Haviland J. S. et al., *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, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3, Epub 2013 Sep 19
- Rovea P. et al., *Once-Weekly Hypofractionated Whole-Breast Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Older Patients: A Potential Alternative Treatment Schedule to Daily 3-Week Hypofractionation*, *Clin Breast Cancer* (2015); 15(4): 270-6, doi: 10.1016/j.clbc.2014.12.011, Epub 2015 Jan 7
- Aluwini S. et al., *Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial*, *Lancet Oncol* (2015); 16(3): 274-83, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70482-6, Epub 2015 Feb 3
- Berrington de Gonzalez A. et al., *Risk of second cancers according to radiation therapy technique and modality in prostate cancer survivors*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2015); 91(2): 295-302, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.040
- Chow E. et al., *Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority Trial*, *Lancet Oncol* (2014); 15(2): 164-71, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70556-4, Epub 2013 Dec 23
- Kim H. et al., *Cost-effectiveness analysis of single fraction of stereotactic body radiation therapy compared with single fraction of external beam radiation therapy for palliation of vertebral bone metastases*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2015); 91(3): 556-63, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.055, Epub 2014 Jan 30
- Movsas B. et al., *Quality of Life Analysis of a Radiation Dose-Escalation Study of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 0617 Randomized Clinical Trial*, *JAMA Oncol*, published online November 25, 2015: 1-9, doi: 10.1001/jamaonc.2015.3969
- Nieder C. et al., *Radiotherapy versus best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors*, *Clin Exp Metastasis* (2013); 30(6): 723-9, doi: 10.1007/s10585-013-9573-x, Epub 2013 Feb 8
- Nichol A. et al., *Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases: A Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2015), pii: S0360-3016(15)26582-0, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.017; Li Q. et al., *Framelless stereotactic body radiation therapy for multiple lung*

- metastases, *J Appl Clin Med Phys* (2014); 15(4): 4737, doi: 10.1120/jacmp.v15i4.4737
- 20 Takeda A. et al., *Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastasis from colorectal cancer*, *World J Gastroenterol* (2014); 20(15): 4220-4229, published online 2014 Apr 21, doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4220
- 21 Tibi-Lévy Y. et al., *Determinants of resource utilization in four palliative care units*, *Palliat Med* (2006); 20(2): 95-106
- 22 May P. et al., *Economic Impact of Hospital Inpatient Palliative Care Consultation: Review of Current Evidence and Directions for Future Research*, *J Palliat Med* (2014); 17(9): 1054-1063, doi: 10.1089/jpm.2013.0594; Bendaly E. A. et al., *Financial impact of palliative care consultation in a public hospital*, *J Palliat Med* (2008); 11(10): 1304-8, doi: 10.1089/jpm.2008.0077
- 23 Holly G. et al., *Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life*, *JAMA Oncol* (2015); 1(6): 778-784, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2378
- 24 Burg M. A. et al., *Current unmet needs of cancer survivors: analysis of open-ended responses to the American Cancer Society Study of Cancer Survivors II*, *Cancer* (2015); 121(4): 623-30, doi: 10.1002/cncr.28951, Epub 2015 Jan 12
- 25 Spek van der N. et al., *Effectiveness and cost-effectiveness of meaning-centered group psychotherapy in cancer survivors: protocol of a randomized controlled trial*, *BMC Psychiatry* (2014); 14: 22; published online 2014 Jan 28, doi: 10.1186/1471-244X-14-22; Breitbart W. et al., *Meaning-centered group psychotherapy: an effective intervention for improving psychological well-being in patients with advanced cancer*, *J Clin Oncol* (2014); 33(7): 749-54, doi: 10.1200/JCO.2014.57.2198, Epub 2015 Feb 2