

März 2017

01

Erscheint vierteljährlich  
Jahrgang 37

**SCHWEIZER  
KREBSBULLETIN  
BULLETTIN SUISSE  
DU CANCER**

Das Onkologiezentrum  
Mittelland am Kantonsspital  
Aarau, S. 60

Schwerpunkt:  
**Molekularbiologie und Pathologie**

**Obituary**

- 1 Umberto Veronesi 1925-2016  
*F. Cavalli*

**Editorial**

- 3-4 Die Rolle der Pathologie in der modernen Krebsmedizin  
*R. Langer*

**Pressespiegel**

- 7-12 Cancer in the media

**Neue biomedizinische Fakultät an der USI**

- 15 Die neue biomedizinische Fakultät an der Università della Svizzera Italiana (USI) offiziell eingeweiht

**Krebs-Politik beleuchtet**

- 17-18 Tabakproduktegesetz: Zurück auf Feld eins  
*F. Lenz*

**Nationale Strategie gegen Krebs  
Stratégie nationale contre le cancer**

- 19 Der Begriff «Kompetenz» in der NSK  
*P. Groux*
- 20 La notion de «compétence» dans la SNC  
*P. Groux*

**Ein kontroverses Thema:  
Ärztliche Hilfe beim Freitod**

- 23-24 Über wichtige und unwichtige Fragen in der Suizidhilfediskussion  
*F. Mathwig*
- 25-26 Ja zur Sterbehilfe!  
*F. Cavalli*

**Schwerpunktthema:  
Molekularbiologie und Pathologie**

- 28-31 Die Pathologie als diagnostischer Begleiter der Krebserkrankung  
*R. Langer, A. Schmitt Kurrer*
- 32-33 Somatische BRCA 1/2 Genmutationen beim Mammakarzinom  
*Z. Varga*
- 34-35 Next Generation Sequencing: Progress and Challenge  
*L. Quagliata, M. Bibl, S. Savic, L. Terracciano*
- 36-38 Liquid Biopsies in the personalized therapy of cancer patients  
*U. Amstutz, L. Sokol, E. Vassella*
- 39-44 Basic, Translational and Clinical Research on Neuroblastoma: an Expanding Lausanne Tradition  
*A. Mühlethaler-Mottet, N. Riggi, R. Renella, M. Beck-Popovic*

**Originalartikel**

- 48-52 Neue Substanzen zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms  
*C. Driessen, C. Merkle, U. Mey, T. Pabst, C. Renner*

**Spezialartikel**

- 57-59 Garantir aux enfants le droit d'accéder à des soins de haut niveau  
*S. Ferrari*

**Swiss Cancer Center: Aarau**

- 60-66 Das Onkologiezentrum Mittelland am Kantonsspital Aarau stellt sich vor  
*M. Bargetzi, S. Bodis, P. Grimsehl, M. Hartel, M. Kaeslin, C. Mamot, U. Roelcke, D. Sarlos, A.-K. Sonntag*

**SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung**

- 70-71 SAKK 24/14 – Neue Chemotherapie gegen triple-negativen EGFR-positiven Brustkrebs  
*T. Mühlebach*

**OPS Onkologiepflege Schweiz**

- 73 Fortbildungen – Formations continues 2017

**SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe**

- 74-76 Wenn die Biopsie das Outcome entscheidet – ein ungewöhnlicher Verlauf bei einem Hepatoblastom  
*J. Greiner, N. Hauser, H. Hengartner, T. Krebs*

**NICER National Institute for Epidemiology and Registration**

- 78-83 Survival Trends for Kidney Cancer Patients in Switzerland  
*A. Schmidt, V. Arndt, C. Taverna, M. Lorez, and the NICER Working Group*

**KLS Krebsliga Schweiz**

- 85 Mikael Pittet erhält Robert Wenner-Preis
- 86 Eine Million Franken für vier Forschungsprojekte zu seltenen Krebsarten
- 87 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz  
Formation continue de la Lige suisse contre le cancer
- 88 Robert Wenner Award 2017 of the Swiss Cancer League
- 89 Swiss Bridge Award 2017

**KFS Krebsforschung Schweiz**

- 90 Auf dem Weg der kleinen Schritte Erfolge erzielen
- 91 Neuer Webauftritt der Stiftung Krebsforschung Schweiz  
Nouveau site pour la fondation Recherche suisse contre le cancer

**SGMO Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie**

- 92 Zertifizierung in der Onkologie – Update zum erfolgreichen Start  
*W. Mingrone*

**Der seltene Fall**

- 94-98 Langfristige Krankheitskontrolle – aber zu welchem Preis?  
*P. Häuptle, C. Rochlitz, S. Rothschild*

**Kongressbericht**

- 101-105 2016 ASH Meeting on Lymphoma Biology  
June 18th-20th 2016, Colorado Springs (USA)  
*A. Arribas*

**Agenda**

*Landschaftsfotos auf den Innenseiten von Alessandro Amitrano: aleamitr@gmail.com*

**Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 2/2017: Lungenkrebs**

Eingabetermine 2017: Nr. 2/2017: 10. April – Nr. 3/2017: 10. Juli – Nr. 4/2017: 11. September  
Erscheinungsdaten 2017: Nr. 1/2017: Ende März – Nr. 2/2017: Ende Juni – Nr. 3/2017: Ende September – Nr. 4/2017: Ende November

# ESGO 20

INTERNATIONAL MEETING OF  
THE EUROPEAN SOCIETY OF  
GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY (ESGO)

NOVEMBER 04-07, 2017 | VIENNA, AUSTRIA

## European Gynaecological Oncology Congress 2017

Save the date



# VIENNA, AUSTRIA 2017

## SCIENTIFIC PROGRAMME HIGHLIGHTS:

- Keynote Lectures:
  - Josef Penninger: RANKL – bones, sex and breast cancer
  - Christian Marth: Why are we failing to cure ovarian cancer?
- Endometrial Cancer in Young Women: New Challenges
- Updates on Rare Gynaecological Cancers
- Hot topics in Fertility Sparing Management
- Imaging in the diagnosis and management of gynaecologic cancers
- Guidelines in Cervical Cancer and Vulvar Cancer
- Immunotherapy in Gynaecological Oncology

Abstract submission deadline: May 2, 2017  
Early registration deadline: July 12, 2017



[www.esgo.org](http://www.esgo.org)



The European Voice of Gynaecological Oncology

## Umberto Veronesi 1925-2016

Umberto Veronesi passed away at home in Milan, the city where he was born almost 91 years ago, on 8th November, 2016.

He has been professionally active till shortly before his death. Umberto Veronesi enjoyed an incredible degree of popularity in Italy. At least during some periods of his life, he was probably the best known person in the peninsula: not so much because he has been health minister and senator, but due to his incredible presence in the media where he constantly was asked not only about oncology, but about almost everything which had to do with health. It was also because of this popularity that he was able to convince Italians to accept prohibition of tobacco in all public places, a measure he took when he was health minister: at that time most observers were betting that Italians most probably would not follow this prohibition, an assumption which proved to be completely wrong.

In a country, where the catholic church plays a very important role, the popularity of Veronesi, a declared agnostic, was not damaged by his public campaigns for liberal solutions to such sensitive issues like assisted suicide, drug policy, gay marriage, and so on. Because of his constant presence in the public arena during almost 60 years, many people, including myself, could not avoid having the feeling that Umberto was «almost immortal».

In the field of cancer medicine he will be remembered as being the first to conceive of curing breast cancer without radical mastectomy and by demonstrating that this assumption was correct, in front of the medical community which initially was very sceptical. He has then been instrumental also for many studies, which further improved the modalities of the local treatment of breast cancer, including the use of sentinel node and intraoperative radiotherapy. As a surgeon, he was also one of the first to discuss and study chemoprevention of cancer.

He was director of the Istituto Nazionale Tumori in Milan and later on of the European Institute of Oncology (IEO) and was founder and president of many of the European oncologic societies as well as of EORTC and UICC. He founded in 1982 the European School of Oncology (ESO) with a vision that such an undertaking was necessary to bridge the gap between what scientists know about cancer and the limited knowledge of most physicians, a situation which led and still leads in many cases to a late diagnosis of cancer.



I personally had the privilege to cooperate with Umberto Veronesi in many undertakings, probably because we both shared a somewhat incurable optimism. I was also very honoured to be considered by him as a friend. We maintained an intensive scientific cooperation when he was developing the IEO, also sharing for many years some co-workers, including Aron Goldhirsch just to cite the most prominent one. He came very often to Ticino when we organized some oncologic events, he strongly supported the organization in Lugano of the 1st World Oncology Forum (WOF) and even shared with me some of my political battles.

The oncologic community will miss a giant, I myself will sorely miss a friend and a mentor.

*Franco Cavalli*

## Die Rolle der Pathologie in der modernen Krebsmedizin

«Was sagt die Pathologie..?» dieser Satz fällt oft in den multidisziplinären Tumorboards, wenn es um die Besprechung der Diagnose von prätherapeutischen Biopsien, postoperativer Diskussion des weiteren Vorgehens nach Tumorresektion oder immer häufiger auch um das molekulargenetische Profil von Tumoren, das wegweisend für eine zielgerichtete Therapie sein kann, geht.

Die Aufgabe der Pathologie besteht dabei nicht nur in der reinen Diagnose des Tumortyps, sondern in einer differenzierten patho-morphologischen Aufarbeitung des bioptisch oder operativ entnommenen Gewebes oder Resektates. Viele therapeutisch relevante Befunde, vor allem in frühen Stadien einer Tumorerkrankung und im Rahmen der Chirurgischen Onkologie, basieren auf der Histo- oder Zytomorphologie des Tumors. Bei der Aufarbeitung von Tumorresektaten wird für jeden Tumor eine entsprechende TNM Klassifikation bestimmt und zudem eine Vielzahl von zusätzlichen Parametern erhoben, die prognostische Relevanz haben, und die somit für das weitere therapeutische Vorgehen relevant sein können. Derartige Faktoren reichen von rein morphologischen Charakteristika, wie z.B. der lymphovaskulären Infiltration, dem Tumor Grading, dem Tumorbudding beim Colorektalen Karzinom bis hin zu standardmässig bestimmten immunhistochemischen Expressionsprofilen wie z.B. dem Hormonrezeptor und Her-2 Status bei Mammakarzinomen. In der gerade neu erschienenen 8. Auflage der UICC/TNM Klassifikation werden solche Parameter als «Tumor-related factors» im «Prognostic Factor Grid» aufgelistet und werden zur klassischen TNM Klassifikation als «essentiell», «zusätzlich» oder «vielversprechend» gewertet. Bereits jetzt lassen sich viele davon in pathologischen Routine Berichten wieder finden.

Beigetragen zu dieser Entwicklung haben zum einen die deutlich klinisch orientierte Rolle der Pathologie, die auch auf wissenschaftlicher Ebene nicht nur mehr die reine Beschreibung von histomorphologischen Befunden, sondern auch die Korrelation dieser mit klinischen Verläufen vornimmt. Dies führt dann letztlich zur Identifikation prognostisch oder prädiktiv relevanter morphologischer Tumormerkmale. Weiterhin ist die Immunhistochemie eine Methodik, die einfach an Gewebe und Zellmaterial anzuwenden ist, und - basierend auf den Expressionsprofilen von Proteinen - relevante Informationen zur Tumortypisierung, aber auch für Prognose und Prädiktion liefert.

Eine sehr spannende Entwicklung findet momentan auf dem Feld der Molekularpathologie statt. Hier wurden in den letzten Jahren mit der Etablierung neuer Techniken (wie z.B. des «Next Generation Sequencing») neue Perspektiven im Bereich der molekulargenetischen Tumorcharakterisierung eröffnet, nicht nur im Hinblick auf Sensitivität und der Breite und Tiefe der Analytik, sondern langfristig auch im Hinblick auf die Kosten für den individuellen Fall. Parallel dazu hat im klinischen Bereich, insbesondere im Bereich der medizinischen Onkologie, eine dynamische Entwicklung stattgefunden, deren Therapiekonzepte nicht mehr auf der reinen Morphologie, sondern auf dem immunhistochemischen und molekulargenetischem Profil der Tumoren beruhen. Die Therapieentscheide über diese zielgerichteten Therapien bedürfen somit auch einer entsprechenden molekularen Charakterisierung des Tumors und der Zielstrukturen.

Die Pathologie und Molekularpathologie ist Schwerpunktthema in dieser Ausgabe des Krebsbulletins. Ein Überblick über die Bedeutung der Pathologie als diagnostischer Begleiter im Verlauf einer Krebserkrankung wird in dem Artikel von Rupert Langer und Anja Schmitt Kurrer gegeben. Die oben bereits erwähnte Rolle der Pathologie als wichtiger Bestandteil in den multidisziplinären Tumorboards spiegelt diese Rolle sehr gut wider, und in entscheidenden Punkten der Therapieplanung

wird auf die histopathologischen oder zytopathologischen Berichte zurückgegriffen. Den sehr aktuellen Entwicklungen in der Molekularpathologie tragen zwei Beiträge Rechnung, die sich mit neuen molekularpathologischen Techniken befassen: Luca Quagliata et al. behandeln das bereits erwähnte Thema des Next Generation Sequencing (NGS), dessen Vorteile und Perspektiven. Ursula Amstutz et al. schreiben über das Thema der sogenannten «Liquid biopsy» in der personalisierten Krebsmedizin: diese Methode stützt sich auf das Vorkommen von Tumorzellen, zellfreier DNA aus Tumorzellen oder vom Tumor freigesetzten DNA- und RNA haltigen Exosomen im Blutkreislauf. Der Nachweis dieser zirkulierenden Tumor DNA ermöglicht neue Perspektiven im Monitoring von Krebspatienten unter Therapie und in der rechtzeitigen Erkennung von der Ausbildung von Mutationen, die mit Therapieresistenz einhergehen können. Diese wenig invasive Methode, mit der sehr einfach und für die Patienten wenig belastend serielle «flüssige Biopsien» aus Blutproben während einer Behandlung oder in der Nachsorge untersucht werden können, beginnt im Moment Einzug in die klinische Anwendung zu finden. Zuletzt wird die konkrete Anwendung der Molekularpathologie in der Diagnostik und Wissenschaft in zwei weiteren Beiträgen illustriert: Zsuzsanna Varga beschreibt die Indikationsstellung und Anwendung der BRCA-Testung an Mammakarzinomen, und Annick Mühletaler-Mottet et al. berichten über ihre Erfahrungen hinsichtlich der diagnostischen und wissenschaftlichen Verwendung molekularpathologischer Methoden beim Neuroblastom.

Wie auch die gesamte Krebsmedizin, so ist die Pathologie ein vielfältiges und dynamisches Fach, dessen Aufgabenbereich basierend auf einer anatomisch-morphologischen Tradition sich in den letzten Jahren erheblich um das Feld der Molekularpathologie mit ihren vielfältigen Einsatzmöglichkeiten erweitert hat. Die enge Zusammenarbeit mit den behandelnden Kollegen aus den chirurgischen und medizinischen Disziplinen hat das Fach in den letzten Jahrzehnten nicht nur im Bereich der Krebsmedizin eine klinisch-diagnostische, und nicht mehr eine rein theoretische Disziplin werden lassen. Die Sektion Pathologie der SAKK versteht sich in diesem Zusammenhang als Plattform zum Austausch der Aktivitäten der Pathologie in den jeweiligen organspezifischen Arbeitsgruppen und Projektgruppen, in denen jeweils ein oder mehrere PathologInnen entsprechend ihrem diagnostischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt mitarbeiten. Ebenso ist die Pathologie in den neu entstandenen Working Groups wie z.B. Molekulare Onkologie und Immuno-onkologie, die selbst Entitäten-übergreifend arbeiten, vertreten. Nachdem bereits eine erste «pathologische» wissenschaftliche Arbeit aus einer SAKK Studie heraus entstanden ist (Varga et al., Standardization for Ki-67 assessment in moderately differentiated breast cancer. A retrospective analysis of the SAKK 28/12 study, PLOSone, 2015) und derzeit als Folgeprojekt weitergeführt wird, ist zu erwarten, dass sich vor allem auf dem Gebiet der neueren Techniken und Methoden weitere Fragestellungen ergeben, die es im Rahmen von SAKK unterstützten Projekten zu beantworten gilt.

Prof. Dr. med. Rupert Langer  
Leitender Arzt  
Institut für Pathologie, Universität Bern  
rupert.langer@pathologie.unibe.ch

**REDAKTION**

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

**SAKK**

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer  
Verantwortlich: Thomas Mühlebach, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern  
Tel. 031 508 41 79, Fax 031 508 41 42, Email: thomas.muehlebach@sakk.ch

**NICER**

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

**SPOG**

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

**KLS**

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer  
Verantwortlich: 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@krebbsforschung.ch

**ISREC**

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

**SASRO**

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

**OPS**

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

**SGPO**

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

**SGMO**

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

**SGPath**

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

**Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:**

AbbVie AG	Gilead Sciences Switzerland Sàrl	PharmaMar S.A.
Amgen Switzerland AG	Incyte Inc.	Pierre Fabre Pharma AG
Astellas Pharma AG	Janssen-Cilag AG	Roche Pharma (Schweiz) AG
AstraZeneca AG	Jazz Pharmaceuticals	Sandoz Pharmaceuticals AG
Bayer (Schweiz) AG	Lipomed AG	Sanofi-Aventis (Schweiz) AG
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	Merck (Schweiz) AG	Shire
Bristol-Myers Squibb SA	MSD Merck-Sharp&Dhome-Chibert AG	Takeda Pharma AG
Celgene GmbH	Mundipharma Medical Company	Teva Pharma AG
Eli Lilly (Suisse) SA	Novartis Pharma (Schweiz) AG	Vifor AG
Genomic Health Intl' Sàrl	Pfizer AG	

## Zuckerindustrie täuschte die Konsumenten

*Das amerikanische Zuckerforschungsinstitut bezahlte in den 60er-Jahren Wissenschaftler der Harvard University dafür, Fett als alleinigen Schuldigen für die Zunahme von Herz-Kreislauf-Erkrankungen darzustellen, wie US-Forscher neu aufgedeckt haben.*

Stanton Glantz sorgt wieder einmal für Furore. Es war der US-Professor, der 1995 mit seinem Team aufdeckte, dass Mitarbeiter der Tabakindustrie bereits 30 Jahre lang wussten, dass Rauchen abhängig macht und tödlich sein kann, bevor die gesundheitsschädlichen Auswirkungen des Zigarettenkonsums auch öffentlich bekannt wurden. Diese Woche hat der Mediziner von der University of California eine andere, zwar weit zurückliegende Verstrickung publiziert, die aber noch bis in die 80er-Jahre einen grossen Einfluss auf die Ernährung gehabt hat. Vertreter der amerikanischen Zuckerindustrie haben 1967 offenbar derart Einfluss auf die wissenschaftlichen Debatten genommen, dass fortan galt: Nicht der übermässige Zuckerkonsum führe zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern hauptsächlich sei der Verzehr von ungesättigten Fetten schuld an der Verkalkung von Herzkranzgefässen, am Bluthochdruck und schliesslich an Herzinfarkten. Wie es dazu kam, dass der Blick von Wissenschaftlern, Gesundheitsexperten und Politikern quasi vom Zucker zum Fett gelenkt wurde, hat Glantz mit seinen Kollegen akribisch im Fachjournal «JAMA Internal Medicine» nachvollzogen. In den 50er-Jahren war Medizinern in den USA erstmals aufgefallen, dass vor allem Männer übermässig häufig an Herz-Kreislauf-Erkrankungen starben. Die Ärzte vermuteten schnell, dass dies mit der Ernährung zusammenhängen könnte. Als mögliche Ursachen kristallisierten sich Fette und zur Nahrung zugesetzter Zucker heraus...

...

### Weitere Manipulationen

Glantz nennt noch weitere Beispiele für die Manipulationen der Zuckerindustrie. So wirkten deren Vertreter 1971 auf das Nationale Institut für Dentalforschung beim Kariesprogramm ein. Statt Zucker zu verbieten, sollten die Zahnärzte lieber die kariösen Zähne behandeln. Die Idee, vom eigentlichen Übel abzulenken, verfolgen auch heute noch zum Beispiel Softdrinkhersteller, indem sie Sportwissenschaftler unterstützen. Die Botschaft an die Kunden ist: Statt den Konsum von zuckerhaltigen Getränken einzuschränken, sollen sie sich einfach mehr bewegen. Stanton Glantz zieht mit seinen Mitarbeitern eine ernüchternde Bilanz. Demnach sponsern viele Industrien wissenschaftliche Forschung nur, um Einfluss auf die Bewertung ihrer Produkte zu nehmen. Und die Forscher merken an: Die amerikanische Zuckerindustrie bezweifelt bis heute, dass es einen wissenschaftlich erwiesenen Zusammenhang zwischen Zucker und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt.

**Tages-Anzeiger, 14. September 2016**

## Krebs-Todesfälle bei Frauen nehmen dramatisch zu

*Das Ergebnis einer Studie ist alarmierend: Rund 5,5 Millionen Frauen werden bis 2030 jedes Jahr weltweit an Krebs sterben.*

Eine Auswertung sagt voraus, dass die Todesfälle bei Krebs fast um 60 Prozent im Vergleich zu 2012 zunehmen. Die Autoren der am Dienstag in Paris vorgestellten Studie fordern eine bessere Aufklärung und Prävention vor allem in Entwicklungsländern sowie mehr Behandlungsmöglichkeiten für erkrankte Frauen.

Die massive Steigerung der Todesfälle führen die Wissenschaftler der US-Krebsgesellschaft, die für die Studie mit dem deutschen Pharmaunternehmen Merck zusammenarbeiteten, auf die Überalterung der Gesellschaft und das Bevölkerungswachstum zurück. Die meisten Todesfälle werden demnach bei Frauen in armen Ländern und solchen mit mittlerem Einkommen zu verzeichnen sein.

### Grosse geographische Ungleichheit

Die Untersuchung zeige auch die «grosse geographische Ungleichheit» bei der Verfügbarkeit von Präventionsmassnahmen und Behandlungsmethoden, sagte Ko-Autorin Sally Cawal der Nachrichtenagentur AFP am Rande des Weltkongresses zum Kampf gegen den Krebs in der französischen Hauptstadt. Bereits 2012 starben 3,5 Millionen Frauen an Krebs, die meisten von ihnen in Entwicklungsländern. Insgesamt wurden acht Millionen Krebstote gezählt.

Die zu erwartende Steigerung der Todesfälle begründen die Wissenschaftler auch mit der Zunahme der bekannten Risikofaktoren wie der körperlichen Untätigkeit, schlechter Ernährung und Fettleibigkeit. Ebenso zählen späte erste Mutterschaften als Risikofaktor.

### Brustkrebs häufigste Krebsart

Krebs ist der Studie zufolge die zweithäufigste Todesursache bei Frauen nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen: 2012 starben 14 Prozent aller Frauen an Krebs. Die vier häufigsten Krebsarten sind Brustkrebs, Lungenkrebs, Darmkrebs und Gebärmutterhalskrebs. In den meisten Fällen könnte die Erkrankung verhindert oder aber so frühzeitig entdeckt werden, dass eine Behandlung bessere Heilungschancen hat.

Die meisten Frauen erkranken an Brustkrebs: 2012 wurde bei 1,7 Millionen die Krankheit diagnostiziert, rund 520'000 starben daran. Rund 491'000 Frauen starben im selben Jahr an Lungenkrebs.

Die Autoren der Studie betonten, dass die meisten Fälle von Gebärmutterhalskrebs verhindert werden könnten, wenn junge Mädchen gegen Humane Papillom Viren (HPV) geimpft würden. Hier sehen die Wissenschaftler jedoch in vielen Ländern noch Nachholbedarf, auch müsse der Zugang zu Früherkennungstests deutlich verbessert werden.

### Kaum Zugang zu Behandlung

Auch bei Brustkrebs bleibt der Zugang zu Früherkennungs- und Behandlungsmethoden in Entwicklungsländern ein grosses Problem. Die Studie spricht von einer «Unterversorgung» bei Bestrahlungsgeräten in Afrika und Südostasien – insgesamt gibt es demnach in rund 30 Staaten keine Möglichkeit für eine Strahlentherapie. In den Ländern mit schwachem und mittlerem Einkommen, die 60 Prozent der Krebsfälle aufweisen, sind nur 32 Prozent der weltweit verfügbaren Bestrahlungsgeräte, wie es heisst.

### Kongress gegen den Krebs

Eine weitere Schwachstelle sind schmerzstillende Opiate wie Morphium. Sie werden in Entwicklungsländern kaum eingesetzt, die laut der Studie weniger als fünf Prozent dieser Medikamente verbrauchen. Das bedeutet, dass die Kranken vielfach ohne schmerzlindernde Erleichterung sterben müssen.

In Paris sind bis Donnerstag mehr als 3500 Delegierte aus über 110 Ländern zu einem Weltkongress gegen den Krebs versammelt. Dabei geht es darum, eine Bestandsaufnahme der tödlichen Krankheit zu machen und nach Wegen zu ihrer Bekämpfung zu suchen.

**Tages-Anzeiger, 1. November 2016**

## Geschäfte mit Krebskranken

*Die hohen Kosten für Krebsmedikamente sind nicht vertretbar und stehen in keinem Verhältnis zu ihrem Nutzen. Gefragt ist wieder mehr Ethik und Respekt vor menschlichen Werten.*

Anfang Jahr haben 110 französische Onkologen im «Figaro» die hohen Kosten für die Behandlung von Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium beklagt, die pro Therapie bis zu 150 000 Euro jährlich betragen. Der Protest dieser Onkologen war absolut berechtigt: Kosten in dieser Höhe, die zudem noch ständig steigen, sind nicht vertretbar und stehen in keinem Verhältnis zu ihrem Nutzen. Zwar versucht die Pharmaindustrie, die hohen Medikamentenkosten mit der Finanzierung von Forschung und Entwicklung zu rechtfertigen, in Tat und Wahrheit wird jedoch mehr für Marketing ausgegeben. Doch wie viel Marketing ist nötig? Onkologen erfahren von den neusten Medikamenten ohnehin an Kongressen oder aus der Fachpresse und durch Arzneizulassungen. Nicht genug, dass die Pharmaindustrie offenbar so viel verlangt, wie der Markt zu zahlen bereit ist, nein, sie profitiert darüber hinaus auch noch von unnötiger Verschwendung: 3 Milliarden Dollar verdient die Branche jährlich daran, Krebsmedikamente in unnötig grossen Ampullen abzugeben. Die Pharmaindustrie und der Staat bestehen darauf, dass nicht verwendete Medikamente aus Sicherheitsgründen entsorgt werden, anstatt dass sie ein anderer Patient erhalten würde.



Doch es geht hier um viel mehr als um Geld. Es geht um einen grundlegenden Mangel an Ethik: um den Verlust von Respekt vor menschlichen Werten wie Korrektheit, Fairness und den Rechten von Individuum und Gesellschaft.

**Jeder Dritte stirbt an Krebs**

Krebs gehört heute in vielen Ländern zu den häufigsten Todesursachen, fast ein Drittel aller Menschen stirbt an Krebs, meist an Metastasierungen des Primärtumors. Den meisten Patienten werden Krebsmedikamente verabreicht...

...  
 Umso ernüchternder ist ein kürzlich erschienener Überblick über Studien zu 71 neuen Krebsmedikamenten, die von der amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde FDA zwischen 2002 und 2014 genehmigt worden sind. Bei den neuen Medikamenten lag die Lebenserwartung im Schnitt nur um zwei Monate höher als bei den herkömmlichen. Aufgrund von Daten aus früheren Placebo-kontrollierten Studien lässt sich abschätzen, dass Patienten mit metastasierten soliden Tumoren mit den heutigen Krebsmedikamenten im Schnitt noch immer nur Monate länger leben als nicht behandelte Patienten. Während Studien früher durch unabhängige Krebszentren an Universitäten durchgeführt wurden, werden heute viele in kommerzielle Auftragsforschungsinstitute (CRO) ausgelagert, die nur den Pharmaunternehmen Rechenschaft schuldig sind, für die sie arbeiten. Dies wirft zwangsläufig Fragen hinsichtlich Interessenkonflikten und Transparenz auf. Noch beunruhigender ist, dass die Institute ihre Studien immer häufiger in Ländern wie Indien oder Brasilien durchführen, wo Versuchspersonen einfacher (und günstiger) zu rekrutieren sind, wo aber auch Zweifel an der Vertrauenswürdigkeit und der Seriosität bestehen. Laut einem kürzlich erschienenen Report «... setzen solche CRO-Versuche die Patienten in ein ethisch gefährliches Terrain». Und gilt der klinische Nutzen, der an Patienten in Neu-Delhi nachgewiesen wurde, zwangsläufig auch für Patienten in Zürich? Das wissen wir auch nicht.

...

**Potenzieller Interessenskonflikt**

Wie kommt es, dass neue (und folglich viel teurere) Medikamente so häufig zugelassen werden? Selbst wenn eine neue Arznei statistisch besser abschneidet als eine andere – die endgültige Entscheidung wird unter anderem durch Onkologen in den Zulassungskommissionen getroffen. Doch die Krebsmediziner sind häufig mit der Pharmaindustrie verbandelt: ein Interessenskonflikt, auch wenn kein Geld fliesst. Hinzu kommt, dass Mitglieder der Zulassungskommissionen, besonders in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, durch die Pharmaindustrie bestochen wurden: ein umfassend dokumentiertes internationales Phänomen, das nur selten strafrechtlich verfolgt wird. Tatsächlich sind staatliche Kommissionen oft äusserst grosszügig im Verteilen von Genehmigungen – und vermutlich handeln sie nicht immer nur im

Interesse von Patienten. Wie steht es nun also um den Nutzen von sieben der obengenannten durch die FDA genehmigten Medikamente, welche die durchschnittliche Überlebensdauer um einen Monat oder weniger verlängern – und ein bestimmtes Medikament für Bauchspeicheldrüsenkrebs um lediglich zehn Tage?

Die meisten Zulassungen beruhen nicht mehr auf der Überlebensdauer, sondern auf den schneller verfügbaren Surrogat-Endpunkten, die aufgrund von Veränderungen in der Tumorgrosse mittels Magnetresonanztomografie ermittelt werden. Eine frühe (beschleunigte) Zulassung einer Arznei ist definitiv Grund zur Freude für die Pharmaindustrie. Doch viel weniger profitiert der Patient. Surrogatmessungen ermöglichen keine verlässlichen Prognosen der Überlebensdauer. Monate oder Jahre später, in rund 50 Prozent aller Studien, erwies sich die tatsächliche Überlebensdauer nach Einnahme des Testmedikaments als nicht länger. In der Folge wird es manchmal vom Markt genommen, manchmal aber auch nicht. Mit der Zulassung zerstört das neue Arzneimittel den Absatz des ehemals bewährten Medikaments – das mit grosser Wahrscheinlichkeit erst noch günstiger war. Und trotzdem wird an diesem teuren, ineffizienten und unethischen Evaluationssystem festgehalten...(Fortsetzung plus redaktioneller Kommentar folgen in Nr. 2/2017).

**NZZ am Sonntag, 20. November 2016**

**Langjähriger Chefarzt kritisiert Verschwendung in Spitälern und Arztpraxen**

*Unnötige Therapien seien verbreitet, sagt der neue Präsident der Medizinakademie, Daniel Scheidegger. Das müsse sich ändern.*

Ärzte therapieren zu oft, ohne dadurch die Gesundheit oder die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Dies kritisiert Daniel Scheidegger, bis 2013 Chefarzt am Unispital Basel und neuer Präsident der Schweizerischen Akademie für Medizinische Wissenschaften (SAMW). Der Absender und die deutlichen Worte verleihen den Aussagen zu dieser bekannten Problematik Gewicht. Scheidegger hat während seiner Laufbahn als Arzt vieles selbst gemacht, was er jetzt kritisiert. «Ich begann unter solchen Vorfällen zu leiden», sagt er. Für ihn ist Überbehandlung vor allem am Lebensende ein grosses Problem. Er bemängelt aber auch, dass zu häufig Eingriffe von unerfahrenen Operationsteams vorgenommen werden, die dann «im Lehrbuch blättern müssen, um nachzuschauen, wie es geht». Scheidegger will mit der Akademie auf eine nachhaltige Medizin hinarbeiten, die finanziell und personell verkraftbar ist. Unnötige Behandlungen und Diagnosen sind in letzter Zeit zunehmend in den Fokus geraten – gerade auch dank Initiativen der SAMW. Laut

Bundesrat könnten rund 20 Prozent der Kosten in der Grundversicherung gespart werden, ohne dass es dadurch zu Qualitätseinbussen bei der Behandlung von Patienten käme. Zurzeit entspräche dies rund 6 Milliarden Franken, die jährlich verschwendet werden.

**Kaum Wirkung entfaltet**

Unter anderem hat der Ärztenverband FMH unlängst ein Grundlagenpapier zum Thema Überbehandlung veröffentlicht. Das Bundesamt für Gesundheit begann 2016 damit, mittels aufwendiger Analysen den Nutzen von medizinischen Leistungen zu überprüfen. Und die grösste medizinische Fachgesellschaft, diejenige der Allgemeinmediziner, hat dieses Jahr zum zweiten Mal eine Liste mit Therapien und Untersuchungen veröffentlicht, die Ärzte nicht anordnen sollten. Das Motto: weniger ist mehr. Allerdings haben die Bestrebungen und Absichtserklärungen bislang kaum Wirkung entfaltet. Die Vertreter der Ärzteschaft und der Spitäler, die FMH und der Spitalverband H+, äussern sich denn auch auf Anfrage nicht zur Kritik Scheideggers. Zustimmung erhält der SAMW-Präsident von den Krankenversicherern. Wegen der falschen Anreize würden heute automatisch mehr Leistungen erbracht als nötig, sagt Christophe Kaempf von Santésuisse. Um dies in den Griff zu bekommen, möchte der Branchenverband unter anderem, dass die Qualität medizinischer Leistungen besser gemessen wird. «Das Krankenversicherungsgesetz fordert dies schon lange», so Kaempf...

**Tages-Anzeiger, 23. November 2016**

**Ein zweiter Frühling für Medikamente**

*Forscher haben eine Krebstherapie ohne Industriesponsor entwickelt. Soll der Ansatz Schule machen, muss das Gesundheitssystem angepasst werden.*

Neue Krebsmedikamente sorgen immer wieder für Schlagzeilen. Nicht nur wegen ihrer Wirksamkeit, sondern auch wegen des Preises. Therapiekosten von 10 000 bis 20 000 Franken sind heute keine Seltenheit mehr – pro Patient und Monat, versteht sich. Die horrenden Preise spiegeln die Investitionskosten, welche die Pharmaunternehmen für die Entwicklung und Zulassung von neuen Wirksubstanzen stemmen müssen. Die Ausgaben sind auch deshalb so hoch, weil es nur ein kleiner Teil der Substanzen, die evaluiert werden, auf den Markt schafft. Umso höher müssen die Einnahmen aus den Verkäufen der wenigen erfolgreichen Arzneimittel ausfallen. Dass es auch anders und günstiger geht, zeigt das Beispiel der Arbeitsgruppe für experimentelle Onkologie und Hämatologie am Kantonsspital St. Gallen. Deren Leiter Christoph Driessen sucht seit Jahren nach einer Möglichkeit, wie resistente Krebszellen wieder empfindlich für die medika-

mentöse Behandlung gemacht werden können. Dabei setzt er nicht auf neue Wirksubstanzen, sondern rezykliert alte Medikamente, die bereits für andere Krankheiten zugelassen sind.

#### Exzellente Aktivität bei Krebs

Was für Ergebnisse sich mit einem solchen Ansatz erzielen lassen, hat Driessen vergangenen Samstag an der Jahrestagung der American Society of Hematology in San Diego erläutert. Auf dem Abstract zum Vortrag ist von «exzellenter Aktivität» zu lesen, die das HIV-Mittel Nelfinavir bei Patienten mit einer bestimmten Krebsart entfaltet. Das Medikament mit Monatskosten von rund 1000 Franken soll sogar besser wirken als die derzeitigen Standardmittel...

...

#### Studie mit 34 Patienten

Darauf folgte eine grössere Phase-2-Studie mit 34 Patienten mit Proteasom-Hemmer-resistentem multiplem Myelom. Wie der erste Versuch wurde auch diese Untersuchung von der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) sowie Stiftungen finanziert und an neun Schweizer Kliniken durchgeführt. Die Studienpatienten waren zwischen 42 und 82 Jahre alt und hatten im Durchschnitt schon fünf verschiedene Therapien hinter sich. Wie sich zeigte, sprachen 65 Prozent der Probanden auf die Resensibilisierung an. Das sei deutlich mehr als bei den derzeitigen Standardtherapien, sagt Driessen. Hier seien Ansprechraten von einem Drittel die Regel.

Trotz diesem erfreulichen Ergebnis ist die weitere Zukunft von Nelfinavir als Myelom-Medikament ungewiss. Das Grundproblem hänge mit der Art und Weise zusammen, wie Medikamente entwickelt und zugelassen werden, sagt Driessen. Das System verlange nach so grossen Investitionen, dass es heute praktisch nur noch von der Pharmaindustrie bedient werden könne – und diese habe an einer Substanz mit abgelaufenem Patentschutz kein Interesse.

Für das alte HIV-Medikament sieht Driessen nur einen Weg zum Erfolg. Es müsse gelingen, den einzigen Hersteller in Kanada, eine Tochterfirma von Pfizer, zu überzeugen, für das Mittel eine Erweiterung der Zulassung für Myelom-Patienten zu beantragen. Dafür müsste dann eine Phase-3-Studie durchgeführt werden. In der Schweiz oder in Europa sei dieses Vorgehen nicht möglich, da hier die Zulassung von Nelfinavir als HIV-Mittel bereits erloschen sei, so Driessen. Für eine erneute Registrierung wäre eine komplette Neuzulassung erforderlich, so als wäre die Substanz nie auf dem Markt gewesen.

Der Onkologe Thomas Cerny, der neben seinem Chefarztposten am Kantonsspital St. Gallen auch die Stiftung Krebsforschung Schweiz präsidiert, sieht den Stellenwert der akademischen Forschung ebenfalls in Gefahr. In den 1980er Jahren sei die Krebsforschung noch zu 80 Prozent akademisch und zu 20 Prozent industriell getrieben gewesen. Dieses Verhältnis habe sich inzwischen auf 10 zu 90 Prozent zugunsten der Industrie verschoben.

Damit würden alternative Wege der Therapieentwicklung nicht mehr beschritten sowie viele Fragen zur Optimierung von Behandlungen nicht mehr beantwortet, sagt Cerny. Das wäre aber sehr wichtig, denn als Arzt sehe man immer wieder, dass bei Medikamenten eine geringere Dosis oder eine kürzere Behandlungsdauer gleich gut funktionierten wie die in der Zulassung vorgeschriebene Behandlung.

#### Die Rolle der Krankenkassen

Um eine solche Nutzenforschung sicherzustellen, fordern Cerny wie auch Driessen ein potentes Gegengewicht zur Industrie. Diese Rolle könnten – neben der öffentlichen Hand – nur die Krankenkassen spielen, betont Cerny. Denn die Krankenkassen hätten nicht nur die finanziellen Mittel und wichtige Daten über die Patienten und deren Krankheiten. Sie müssten auch ein kommerzielles Interesse daran haben, nur das zu bezahlen, was auch etwas bringt.

Wie Andreas Schiesser vom Krankenversichererverband Santésuisse auf Anfrage schreibt, sieht das Gesetz (KVG) nicht vor, dass die Krankenkassen sich an klinischen Studien beteiligen. Nach demselben Gesetz dürften zudem nur Therapien vergütet werden, bei denen die Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erfüllt seien. Um die geforderte Behandlungsqualität zu überprüfen, habe Santésuisse bereits zwei SAKK-Studien unterstützt, so Schiesser. Im ersten Fall ging es um den Nutzen des Krebsmittels Avastin als Erhaltungstherapie bei Dickdarmkrebs, im zweiten Fall um eine Dosisfindungsstudie.

Dieser Ansatz sollte laut Cerny systematisiert werden. Seiner Meinung nach müssten die Krankenkassen verpflichtet werden, einen gewissen Prozentsatz ihres Umsatzes für die klinische Forschung bereitzustellen. Zudem wäre es nach Ansicht des Onkologen sinnvoll, wenn nicht nur – wie heute – der Patentbesitzer bei den Zulassungsbehörden ein neues Einsatzgebiet (Indikation) für eine Wirksubstanz beantragen könnte. Dieses Recht sollte allen eingeräumt werden, die ihr Begehren mit Studiendaten begründen können. Damit wäre sichergestellt, dass die Industrie keine neuen Indikationen verhindern könne, sagt Cerny. Denn viele Firmen würden die damit einhergehenden Diskussionen um Preisnachlässe scheuen.

Neue Zürcher Zeitung, 9. Dezember 2016

### «Wenn der Fonds scheitert, werden die Betroffenen klagen»

*Gewerkschafter Luca Cirigliano ist besorgt, dass die Wirtschaft das Geld für den Asbestfonds nicht aufbringt.*

**IM GESPRÄCH MIT LUCA CIRIGLIANO  
Asbestopfer haben oft nur noch wenige Monate zu leben. Welchen Einfluss hat Geld auf ihre Situation?**

Ein Mesotheliom ist ein Todesurteil, es gibt praktisch keine Aussicht auf Heilung. Für Betroffene ist es sehr oft von grosser Bedeutung, den Angehörigen etwas zu hinterlassen. Bisher hatten Arbeitnehmer von asbestverarbeitenden Betrieben angemessene Leistungen erhalten, was ihre Lage etwas akzeptabler machte. Allerdings sind auch viele Angehörige von Mitarbeitern oder Anwohner von Produktionsstätten an einem Mesotheliom erkrankt. Sie hatten bisher keinen Anspruch auf Entschädigungsleistungen – ein grosser Missstand.

#### Wie gut ist die Lösung, die unter der Leitung von Alt-Bundesrat Moritz Leuenberger nun ausgehandelt wurde?

Es ist ein Kompromiss, und wie bei jedem Kompromiss geht er den einen etwas zu weit, den anderen etwas zu wenig weit. Für die Gewerkschaften war es vor allem wichtig, dass alle Opfer Zugang zu einer Entschädigung erhalten, auch jene, die nicht von der Unfallversicherung entschädigt werden. Jetzt haben alle Opfer Anspruch auf gleich hohe Leistungen. Für viele UVG-Versicherten gab es auch eine Aufstockung der Integritätsentschädigung, einer Form von Genugtuung. Das ist ein grosser Schritt. Der zweite wichtige Aspekt, für den wir gekämpft haben, war ein Care-Service, der wirklich allen offensteht, die Betreuung und Unterstützung im Zusammenhang mit Asbest Erkrankungen brauchen. Das gibt es heute nicht.

#### Wozu ein Care-Service?

Erfahrungen aus dem Ausland zeigen, dass die psychologische Betreuung sehr wichtig ist. In Österreich ist die finanzielle Entschädigung geringer als in der Schweiz, trotzdem fühlen sich die Betroffenen ganzheitlicher versorgt und klagen wohl deshalb weniger. Ausserdem erhalten die Angebote sehr positive Rückmeldungen.

#### Bis jetzt gibt es Zusagen für weniger als ein Drittel der benötigten Gelder, zum Teil unter Vorbehalt. Wie gross ist das Risiko, dass die Opfer am Schluss doch leer ausgehen?

Das vorhandene Geld reicht, um zu starten. Aber es reicht nicht, um alle Opfer bis 2025 zu entschädigen. Der Fonds bietet der Wirtschaft Rechtssicherheit vor einer Klagewelle von Asbestopfern, weil die Leistungen an einen Klageverzicht geknüpft sind. Im Gegenzug braucht es jetzt das Bekenntnis der Wirtschaft, das Geld für den Fonds zu äufnen. Es besteht jetzt eine klare Bringschuld der Wirtschaft. Sollte sie sich nun aus der Verantwortung ziehen, wird der Fonds nicht funktionieren.

#### Einige Unternehmen haben sich nicht mal die Mühe gemacht, auf die Anfrage des Runden Tisches zu antworten, andere haben abgesagt. Wie zuversichtlich sind Sie, dass die verbleibenden 70 Millionen zusammenkommen?

Man kann nicht ausschliessen, dass das Geld nicht zusammenkommt. Ich bin dennoch zuversichtlich. Wenn der Fonds scheitert, dann werden die Betroffenen klagen und das Risiko

liegt alleine bei der Wirtschaft. Es wäre ein Affront gegenüber den Opfern und ihren Angehörigen, wenn die Versprechen der Wirtschaft nicht honoriert werden würden – gerade die Reputationschäden wären dann enorm. Das Interesse an einer Beteiligung ist deshalb relativ gross. Ich erwarte, dass hier die Arbeitgeberverbände das ihre tun.

**Tages-Anzeiger, 20. Dezember 2016**

## L'humain a-t-il atteint son âge maximum?

*Dans «Nature», trois chercheurs mettent en évidence une limite dans l'espérance de vie maximale. La probabilité qu'une personne dépasse 125 ans serait de un pour 10 000.*

Cent vingt-deux ans, c'est l'âge auquel la Française Jeanne Calment est morte le 4 août 1997 à Arles (Bouches-du-Rhône). C'est aussi l'espérance de vie la plus longue jamais atteinte. Un record de «supercentenaire» que plus personne ne devrait pouvoir dépasser, selon une étude publiée dans la revue *Nature*, jeudi 6 octobre.

Les chercheurs Xiao Dong, Brandon Milholland et Jan Vijg, de l'Albert Einstein College of Medicine, à New York, montrent que, si l'espérance de vie maximum a augmenté tout au long du XX<sup>e</sup> siècle, elle a atteint un plateau autour de 1980, avant de toucher un plafond. «*Démographes et biologistes on fait valoir qu'il n'y avait aucune raison de penser que l'espérance de vie maximum arrêterait de progresser*, explique Jan Vijg. *Mais notre étude démontre que cet âge maximum a déjà été atteint et que ce pic l'a été dans les années 1990.*»

A l'appui de leurs dires, les auteurs de l'étude ont compilé les données démographiques d'une quarantaine de pays. Ainsi, en Suède, l'âge maximum de décès est passé de 101 ans durant les années 1860 à 108 ans dans les années 1990. En France, le nombre de personnes toujours vivantes après 75 ans a augmenté depuis 1900. Elles étaient 964 000 (dont 100 centenaires) au début du précédent siècle, 1,6 million (dont 706 centenaires) en 1949 et près de 6 millions en 2016 (21 000 centenaires), selon l'INED.

«*Si les limites biologiques n'existent pas (ou qu'elles n'ont pas été observées), la tranche d'âge connaissant la plus longue espérance de vie aurait dû augmenter*», précise Jay Olshansky, professeur à l'école de santé publique de l'université de l'Illinois, à Chicago, dans un commentaire publié dans *Nature*.

Or, après 100 ans, le gain d'espérance de vie a stagné puis décliné. En étudiant plus spécifiquement les centenaires et plus entre 1968 et 2006, dans les quatre pays (Etats-Unis, France, Japon et Royaume-Uni) comptant

le plus de super-centenaires, ils ont daté cet effet de plateau vers 1997, soit l'année du décès de notre doyenne arlésienne. Leur modèle établit que la probabilité qu'une personne dépasse les 125 ans serait de moins de un pour 10 000.

En août 2014, une autre étude, de l'Institut de recherche biomédicale et d'épidémiologie du sport, avait déjà mis en évidence une limite dans l'espérance de vie chez l'homme. En étudiant les 1205 super-centenaires (125 hommes et 1080 femmes), la chercheuse Juliana Antero-Jacquemin avait ainsi observé qu'un plafond s'établissait autour de 115 ans. «*Une barrière physiologique est en voie d'être atteinte, à la croisée des interactions entre un patrimoine génétique constant et un environnement qui se dégrade*», avançait-elle, reconnaissant cependant la petite taille de l'échantillon.

### Interventions génétiques

Cette impossibilité à disposer d'un grand nombre de super-centenaires est un handicap, selon Hugo Aguilaniu, directeur de recherches au CNRS et à l'Ecole normale supérieure de Lyon. Mais, pour ce généticien, le travail des trois chercheurs de New York souffre d'un autre biais. «*Cette étude démographique repose sur des données actuelles sur le êtres humains et ne prend pas en compte les avancées des travaux de la recherche contre le vieillissement par exemple*», explique-t-il.

Or, des expériences ont déjà été faites sur des animaux proches de l'homme, tels des singes ou des souris, rappelle-t-il. «*Les données expérimentales que l'on accumule chez les animaux tendraient plutôt à prouver, au contraire, que l'âge maximum d'espérance de vie n'est pas fixé.*» Les auteurs semblent d'ailleurs le reconnaître, écrivant que «*l'espérance de vie maximum est flexible et qu'elle peut être affectée par des interventions génétiques et pharmacologiques.*»

Hugo Aguilaniu souligne une autre faiblesse de l'étude. «*Les auteurs expliquent que la durée de vie n'est pas déterminée par une sélection génétique, ce qui est vrai. Mais ils avancent que l'âge maximum est atteint en fonction d'éléments extérieurs, d'une usure, comme pour une voiture*, note-t-il. *On ne peut appliquer cette théorie à un être vivant comme à l'inerte.*»

Aujourd'hui, la doyenne de l'humanité est une Italienne âgée de 116 ans, Emma Morano. Mais d'autres revendiquent ce titre sans qu'il soit réellement possible de vérifier leur affirmation, tel Abah Gotho, un Indonésien qui prétend être né le 31 décembre 1870 et aurait donc 145 ans, ou encore Joao Coelho de Souza, un Brésilien qui revendique une naissance le 10 mars 1884, et afficherait donc 131 ans au compteur. Une chose est sûre: quel que soit le détenteur du record, les centenaires sont toujours plus nombreux sur la planète.

**Le Monde, 7 octobre 2016**

## Le coût faramineux des perturbateurs endocriniens

*Aux Etats-Unis, l'exposition aux substances chimiques entraînerait 340 milliards de dollars par an de dégâts sanitaires.*

Environ 340 milliards de dollars (308 milliards d'euros) par an: le chiffre est si faramineux qu'il soulève nécessairement le scepticisme. Pourtant, à en croire l'analyse conduite par des chercheurs américains et publiée mardi 18 octobre dans la revue *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, il ne s'agit pas d'une exagération mais plutôt d'une sous-estimation du coût économique annuel, aux Etats-Unis, des dégâts sanitaires attribuables aux perturbateurs endocriniens (PE), qu'il s'agisse de l'obésité, du diabète, des troubles de la fertilité ou encore des troubles neurocomportementaux.

Les PE sont une catégorie de molécules (bisphénols, dioxines, phtalates, etc.) interférant avec le système hormonal et présentes dans de nombreux pesticides, solvants et plastiques, dans certains cosmétiques ou conditionnements alimentaires. Certains peuvent produire des effets délétères à de faibles niveaux d'exposition.

Ceux-ci sont variables. Une analyse semblable, conduite sur la population européenne, avait conclu à un coût environ deux fois moindre: environ 157 milliards d'euros. «*Ces estimations sont basées sur des éléments de preuve qui s'accumulent rapidement grâce à des études conduites en laboratoire ou sur les humains, et qui montrent l'association entre l'exposition à ces substances et une variété d'effets délétères*», explique Leonardo Trasande, professeur associé à l'université de New York et co-auteur de ces travaux. Ces différences importantes entre les Etats-Unis et l'Europe sont principalement dues à des différences de réglementation, qui conduisent à des niveaux d'exposition des populations sensiblement différents pour certaines substances.

### Présents jusque dans les aliments

Pour mener leur étude, les chercheurs ont utilisé des données d'exposition de la population américaine aux PE en question. Ils ont ensuite croisé ces données avec les résultats d'études conduites en laboratoire et d'enquêtes épidémiologiques montrant leurs effets sur les humains.

Des études de qualité ne sont pas disponibles sur toutes les substances suspectes. «*[Nous n'avons] pris en compte qu'environ 5 % des PE présents sur le marché*», précise M. Trasande. De même, les chercheurs n'ont considéré que les maladies et les troubles pour lesquels existent des preuves solides d'un lien avec une exposition à ces produits.

Selon l'analyse, les substances les plus coûteuses en termes sanitaires sont les «PBDE» (polybromodiphényléthers), une classe d'ignifugeants (ou «retardateurs de flamme») mas-

sivement utilisés outre-Atlantique depuis plus de trente ans dans les meubles rembourrés et l'électronique. Aujourd'hui étroitement régulés ou interdits, ils sont très persistants dans l'environnement et se retrouvent dans les poussières domestiques et jusque dans la chaîne alimentaire. Ils causeraient des dégâts, à hauteur de 240 milliards de dollars annuels environ, aux Etats-Unis.

Ils sont suivis par les plastifiants – bisphénol A (BPA) et phtalates –, présents dans certains récipients alimentaires, dont le coût sanitaire annuel serait de 56 milliards de dollars, puis par les pesticides (organophosphorés notamment), pour quelque 42 milliards par an.

### Perte d'intelligence collective

Quels sont les maladies et les troubles en jeu? Obésité et diabète (5 milliards de dollars annuels attribuables aux PE), troubles de l'appareil reproducteur et infertilité (45 milliards de dollars) et, surtout, les effets neurologiques et neurocomportementaux qui se taillent la part du lion, avec un coût de plus de 280 milliards de dollars par an. Une grande part de ce fardeau est due à l'érosion des capacités intellectuelles, calculées en points de quotient intellectuel (QI), des enfants exposés in utero à des perturbateurs ayant des effets nocifs sur le neurodéveloppement.

Comment évaluer le poids économique de cette perte d'intelligence collective? «La littérature scientifique documentant avec rigueur la perte de productivité économique provoquée par la perte de QI est substantielle», répond M. Trasande. Nous savons qu'à chaque point de QI perdu correspond une perte moyenne de 2 % de productivité économique sur l'ensemble d'une vie. A l'échelle d'une population, c'est très important.»

Il serait tentant de rapporter le coût de 340 milliards de dollars des perturbateurs endocriniens en pourcentage du produit intérieur brut (PIB) américain – soit 2,3% en l'occurrence. Cela peut être trompeur. «Attention: ce genre d'externalités négatives ne se traduit pas automatiquement par une baisse de même ampleur du PIB», prévient l'économiste Alain Grandjean. Évaluer les effets réels de ces coûts cachés sur le PIB relève d'un autre exercice, très compliqué.»

En substance, si certains des coûts mis au jour peuvent conduire à une baisse du PIB, d'autres peuvent se traduire, de manière paradoxale, par une hausse de l'activité. Derrière un «coût» peuvent en effet se cacher des phénomènes disparates, comme une baisse de productivité économique, mais aussi des frais de prise en charge médicale et le développement de médicaments. «Ce genre d'interrogation a au moins un avantage collatéral», conclut M. Grandjean. Cela montre clairement que le PIB n'est pas un indicateur de bien-être.»

**Le Monde, 19 Octobre 2016**

## L'épidémie de cancers touche davantage les pays les plus pauvres

*Des études publiées dans «The Lancet» mettent en évidence des inégalités dans l'accès au dépistage et aux médicaments.*

Les cancers ne cessent de croître dans le monde. Le nombre de femmes diagnostiquées avec une tumeur au sein pourrait atteindre 3.2 millions par an en 2030, soit presque le double par rapport à 2012 (1,7 million). Les pays les plus pauvres sont les plus touchés. Tel est l'un des résultats alarmants publiés par la revue britannique *The Lancet*, rendus publics lors du congrès mondial du cancer qui s'est tenu à Paris du 31 octobre au 3 novembre.

Un autre rapport de la Société américaine du cancer est tout aussi inquiétant: le cancer a provoqué 3.5 millions de morts chez les femmes en 2012, un chiffre qui pourrait s'élever à 5.5 millions en 2030, soit une hausse de 60%. L'Organisation mondiale de la santé alerte depuis des années sur ces données: le nombre de cas de cancer pour les hommes et les femmes devrait passer de 14 millions en 2012 (8.2 millions de morts) à 22 millions au cours des deux prochaines décennies. C'est en compilant 4228 études que les auteurs des articles parus dans *The Lancet* sont parvenus à ces estimations. Ils se sont cantonnés à deux types de tumeurs – sein et col de l'utérus –, car ce sont les plus fréquentes chez les femmes et celles qui causent le plus de décès.

Le constat est accablant: environ deux tiers des morts par cancer du sein et 85% des morts par cancer du col de l'utérus surviennent dans les pays à revenus moyens ou faibles. Pour le cancer du sein, le taux de survie à cinq ans dépasse 80% en France et dans 33 autres pays développés. Mais en Afrique du Sud ou en Mongolie, il peine à atteindre 50% et se situe à 60% en Inde.

L'inflation du nombre de cas s'explique par l'augmentation et le vieillissement de la population, mais pas seulement. «Les pays en voie de développement commencent à adopter nos comportements, une mauvaise alimentation plus sucrée et plus riche en graisses, moins d'activité physique, des grossesses plus tardives, une puberté précoce et une ménopause plus tardive, ce qui provoque une exposition plus longue aux œstrogènes, autant de facteurs de risque», explique le docteur Franck Chauvin, vice-président de la Ligue contre le cancer, association hôte du congrès de Paris. Sans compter les facteurs environnementaux tels les perturbateurs endocriniens.

### «Maladies négligées»

Ces études du *Lancet* mettent en évidence des inégalités de traitement sur l'accès à la radiothérapie, notamment en Afrique et en Asie du

Sud-Est. 70% des femmes qui ont besoin d'une mammographie ou d'une radiothérapie ne peuvent pas en bénéficier. De même, dans certains pays, l'accès aux médicaments est plus compliqué, notamment en raison de leur coût. Cette situation fait des cancers du col et du sein des «maladies négligées», estime même la présidente du Chili, Michelle Bachelet, dans un éditorial du *Lancet*. D'autres responsables politiques présents au congrès ont dénoncé l'urgence de la situation.

La revue prend position en faveur de la prévention. Le cancer du col de l'utérus est ainsi largement évitable grâce à des interventions de santé publique comme la vaccination contre les papillomavirus humains chez les filles de 9 à 13 ans et le dépistage des lésions précancéreuses par des frottis réguliers. D'ici à 2030, 7 jeunes filles sur 10 devraient être vaccinées ce qui pourrait éviter 600 000 cancers par an, soulignent les auteurs. Une approche indispensable à leurs yeux.

«C'est une tragédie largement évitable pour des centaines de milliers de femmes chaque année», affirme la professeure Ophira Ginsburg (Women's College Hospital, université de Toronto, Canada), première auteure de l'étude. Selon elle, le coût de l'inaction est grave.

Parmi les facteurs de risques évitables, l'alcool figure au deuxième rang derrière le tabac. Il est responsable de plus de 700 000 nouveaux cas de cancer (dont 27% de cancers du sein) et 365 000 morts par cancer (œsophage, colon-rectum, gorge, foie et sein) chaque année dans le monde, essentiellement dans les pays développés, selon d'autres résultats préliminaires d'une étude du Centre international de recherche sur le cancer, menée par le docteur Kevin D. Shield. Le chercheur avait déjà montré que même une faible consommation d'alcool (moins de deux verres de vin ou de 30 ml de spiritueux par jour) pouvait augmenter de 5 à 10% le risque de cancer du sein.

**Le Monde, 5 novembre 2016**

## «C'est la pollution chronique qui a le plus fort impact sur la santé»

*Les concentrations de particules fines sont responsables de 48 000 décès par an, soit 9% de la mortalité, souligne l'épidémiologiste Sylvia Medina.*

### ENTRETIEN

Sylvia Medina, médecin épidémiologiste, responsable du programme de surveillance air et santé à Santé publique France, étudie depuis des années l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique.

**Quels sont les effets pour la santé de la pollution de l'air?**

A court terme, la pollution va entraîner des symptômes plutôt bénins, comme des toux, des gênes respiratoires légères, des irritations des yeux et de la gorge. Les personnes qui ont des problèmes de santé, qui sont âgées, ou qui sont plus exposées que d'autres, peuvent avoir besoin de recourir aux soins pour des affections respiratoires ou cardio-vasculaires. Dans les cas les plus graves, des décès peuvent survenir.

A long terme, c'est-à-dire au-delà de quelques mois, la pollution peut induire des maladies chroniques, respiratoires ou cardio-vasculaires, telles que des cancers du poumon ou des coronaropathies (famille des infarctus du myocarde). Elle a des effets chez les femmes enceintes, comme des naissances prématurées, les particules fines pouvant traverser la barrière placentaire. Elle peut avoir aussi des conséquences sur la fonction cognitive de l'enfant, et des maladies neurologiques chez les personnes âgées. Dans les cas les plus graves, la pollution peut conduire à une réduction de l'espérance de vie et à des décès.

**Quel est l'impact de cette pollution sur la mortalité?**

En France, la pollution due aux particules fines entraîne 48 000 décès par an, soit 9% de la mortalité, selon l'étude que nous avons publiée en juin. Cela équivaut, dans les villes les plus polluées, jusqu'à deux ans de perte d'espérance de vie. C'est autant que les décès dus à l'alcool et deux tiers de ceux liés au tabac (78 000 morts par an).

**De quelle manière les polluants affectent-ils l'organisme?**

Les particules fines, qui sont les polluants les plus étudiés, vont aller jusqu'au fond des poumons, dans les alvéoles, puis dans la circulation sanguine. A partir de là, tous les organes sont susceptibles d'être affectés. Les PM10 (d'un diamètre inférieur à 10 micromètres) et les PM2,5 (2,5 microns) entraînent des inflammations répétées, conduisant à une irritation chronique qui peut aller jusqu'à la mutation cellulaire. C'est pourquoi les particules fines sont classées comme cancérogènes certains pour l'homme par l'Organisation mondiale de la santé.

**Les pics de pollution sont-ils les plus dangereux pour la santé?**

Ces pics affectent bien sûr la santé mais seulement quelques jours par an. C'est la pollution chronique, tout le reste de l'année, qui a l'impact le plus important pour notre organisme. Le seuil d'alerte, déclenché à partir de 80 microgrammes de PM10 par mètre cube d'air, a ainsi été dépassé un jour à Bordeaux et à Toulouse, 7 à Marseille, 10 à Paris, 23 à Lyon et 28 à Lille entre 2007 et 2010. Sur cette période, à Paris, ces pics ont été responsables de 7% de la mor-

talité et des hospitalisations cardiaques liées à la pollution de l'air, les 93% restantes étant provoquées par la pollution quotidienne, lors de laquelle le seuil d'alerte n'est pas déclenché mais où les polluants atmosphériques sont bel et bien présents. A Bordeaux, l'incidence liée aux pics de pollution est de 1% et à Nancy 15% - le maximum de notre étude.

**Peut-on connaître l'impact de l'épisode actuel de pollution?**

Il est impossible de fournir en temps réel une analyse robuste de l'impact de la pollution sur la santé. Les conséquences apparaîtront peut-être dans nos indicateurs dans une ou deux semaines; et même si, dans notre dispositif de surveillance, nous détectons, par exemple, une augmentation des consultations pour causes respiratoires, cela peut être lié au froid et aux viroses respiratoires, normales à cette période. On fait donc des analyses rétrospectives sur plusieurs années, sur les dernières données de santé disponibles. Nous faisons alors tourner des modèles dans lesquels on contrôle les facteurs de confusion potentiels que sont, entre autres, la température, les pollens au printemps ou les virus l'hiver, pour être sûrs de pouvoir isoler l'impact de la pollution sur la mortalité.

**Quelles actions peut-on mettre en place et comment peut-on se protéger?**

En termes de prévention, il faut agir sur toutes les sources de pollution et à toutes les échelles, réglementaire, collective et individuelle. Les personnes les plus vulnérables doivent davantage se protéger, à savoir les femmes enceintes, les enfants de moins de cinq ans, les personnes âgées ou celles qui souffrent de maladies chroniques. Il s'agit d'éviter les sorties aux heures de pointe du trafic routier, ainsi que tout effort physique qui ne serait pas indispensable. Il ne faut pour autant pas se calfeutrer chez soi mais continuer à ventiler son logement et à marcher, si possible aux endroits les moins exposés. Les sportifs ou les personnes qui travaillent en extérieur doivent également faire plus attention, en limitant leur effort physique et en s'éloignant des sources de pollution. Reste que faire du vélo s'avère plus bénéfique qu'être dans une voiture ou ne pas bouger.

**Le Monde, 9 décembre 2016**

**Smoking 20 a day causes 150 genetic mutations in lungs**

Smoking 20 cigarettes a day for a year racks up 150 genetic mutations in every cell in the lungs, a study has found.

Over time the accumulating damage can overwhelm the body's DNA repair systems and lead to cancer.

The first attempt to quantify the genetic damage inflicted by tobacco also measured the harm smoking causes other organs.

In the course of a year, a 20-a-day habit was also found to produce an average 97 mutations in each cell in the larynx or voice box; 39 mutations in the pharynx (the top part of the throat); 23 in the mouth; 18 in the bladder and six in the liver.

Smoking, which claims the lives of at least six million people worldwide each year, has been linked to at least 17 different types of human cancer.

The disease is triggered by mutations - changes in the genetic programming written in DNA - that can cause cells to become 'immortal' and multiply uncontrollably. An international team of scientists including British researchers from the Wellcome Trust Sanger Institute in Hinxton, Cambridgeshire, analysed DNA from more than 5,000 cancer tumours comparing those from smokers and non-smokers.

Lead author Dr Ludmil Alexandrov, from Los Alamos National Laboratory in the US, said: «Before now, we had a large body of epidemiological evidence linking smoking with cancer, but now we can actually observe and quantify the molecular changes in the DNA due to cigarette smoking.

«With this study, we have found that people who smoke a pack a day develop an average of 150 extra mutations in their lungs every year, which explains why smokers have such a higher risk of developing lung cancer.»

Professor Sir Mike Stratton, from the Sanger Institute, said: «The genome of every cancer provides a kind of 'archaeological record', written in the DNA code itself, of the exposures that caused the mutations that lead to the cancer.

«Our research indicates that the way tobacco smoking causes cancer is more complex than we thought.

«Indeed, we do not fully understand the underlying causes of many types of cancer and there are other known causes, such as obesity, about which we understand little of the underlying mechanism.

«This study of smoking tells us that looking in the DNA of cancers can provide provocative new clues to how cancers develop and thus, potentially, how they can be prevented.» Their findings are published in the journal Science.

The research uncovered permanent changes to DNA in organs around the body - making tumours more likely to develop in these areas. Previous research has shown how smokers can pass genetic damage on to their children. This is because cigarette smoke damages the DNA of developing sperm.

**Daily Mail, November 4, 2016**

## Die neue biomedizinische Fakultät an der Università della Svizzera Italiana (USI) offiziell eingeweiht



Die Università della Svizzera Italiana (Hauptsitz Lugano) hat vor etwa fünf Jahren mit den Planungsarbeiten einer neuen biomedizinischen Fakultät begonnen. Der Plan wurde vom Tessiner Grossrat im Jahr 2015 bewilligt.

Die neue Fakultät besteht aus zwei Bereichen: der erste ist die Medical Master School (MMS), in welcher Medizinstudenten im Masterteil (4.-6. Studienjahr) aufgenommen werden; der zweite Bereich umfasst Institute der biomedizinischen Forschung. Bis jetzt wurden hier zwei Institute offiziell aufgenommen: das Institute for Biomedical Research (IRB) und das Institute of Oncological Research (IOR), beide mit Sitz in Bellinzona.

Der Forschungsbereich ist bald schon vollumfänglich funktionsfähig, die ersten Medizinstudenten werden hingegen erst im Herbst 2020 erwartet, weil sie im Herbst 2017 ihr Bachelor-Studium an der ETH und an den Uni-

Abb. Die sieben neuen Ordinarien sind (von links nach rechts): Luca Gabutti (Innere Medizin), Antonio Lanzavecchia (Immunologie, IRB), Giacomo Simonetti (Pädiatrie), Mario Bianchetti (Dekan, USI), Giovanni Pedrazzini (Kardiologie), Alan Kälin (Neurologie) und Andrea Alimonti (molekulare Onkologie, IOR). Auf dem Foto fehlt Prof. Michele Ghielmini (Onkologie), der landesabwesend war. (zvg. Abteilung Kommunikation USI)

versitäten Basel und Zürich aufnehmen werden. Lehrsprache an der MMS wird Englisch sein.

Mit einer schlichten Zeremonie wurden am 23. Januar 2017 die ersten sieben Ordinarien der neuen biomedizinischen Fakultät der Öffentlichkeit vorgestellt (siehe Abbildung).



# LEUKAEMIA AND LYMPHOMA

**10-13 June 2017**  
**Ascona, Switzerland**

**Chairs:**

M.F. Fey, CH - J.O. Armitage, US - E. Zucca, CH

**Hosting Chair:**

F. Cavalli, CH

**REGISTRATIONS WILL BE PROCESSED ON A FIRST-COME/FIRST-SERVED BASIS**

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

**ORGANISING SECRETARIAT:** European School of Oncology (ESO) | Piazza Indipendenza 2 | 6500 Bellinzona | Switzerland  
Dolores Knupfer | ph +41 91 820 09 52 | [dknupfer@eso.net](mailto:dknupfer@eso.net) | [www.eso.net](http://www.eso.net)

An intensive and interactive course held in  
co-operation with and preceding the  
14th International Conference on Malignant Lymphoma



**COURSES AND SEMINARS**

## Tabakproduktegesetz: Zurück auf Feld eins

Franziska Lenz, Leiterin Politik & Public Affairs, Krebsliga Schweiz

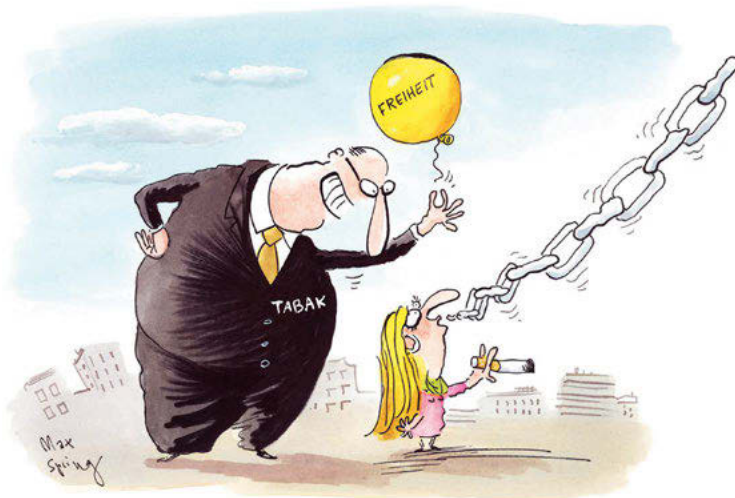
Die Schweiz hat die Chance leider verpasst, mit einem griffigen Tabakproduktegesetz die Bevölkerung und insbesondere Jugendliche vor den negativen Folgen des Tabakkonsums zu schützen. Das Parlament hat die Gesetzesvorlage für das neue Tabakproduktegesetz an den Bundesrat zurückgewiesen. Dieser soll nun eine neue Vorlage ausarbeiten, die den Kinder- und Jugendschutz umfasst, aber keine wirksamen Massnahmen wie Werbe- und Sponsoringverbote beinhalten darf. Die überarbeitete Vorlage kommt frühestens Ende 2018 ins Parlament.

Fakt ist: Tabak schadet der Gesundheit. Tabakkonsum ist der wichtigste vermeidbare Risikofaktor für chronische, nicht übertragbare Krankheiten. Damit verbunden sind hohe gesamtgesellschaftliche Kosten: einerseits die direkten Ausgaben für die medizinische Behandlung und andererseits die indirekten Kosten bei Produktivitätsverlust. Nicht zu vergessen sind die immateriellen Kosten für physische und psychische Leiden der Betroffenen und ihren Angehörigen.

Fakt ist auch: Tabakprodukte haben ein hohes Suchtpotenzial. Ein Viertel der Schweizerinnen und Schweizer im Alter von 15 Jahren und älter konsumiert täglich oder gelegentlich Tabak. Eine Mehrheit der Raucherinnen und Raucher beginnen vor ihrem 18. Lebensjahr zu rauchen. Jugendliche hingegen, die bis zum 21. Lebensjahr nicht mit dem Rauchen anfangen, werden mit grosser Wahrscheinlichkeit ihr Leben lang nie rauchen. Es kann also nur im Sinn unserer Gesellschaft sein, den Tabakkonsum zu reduzieren und insbesondere Kinder und Jugendliche vor dessen schädlichen Folgen zu schützen.

### Auf Kinder und Jugendliche gezieltes Marketing

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Tabakwerbung einen grossen Einfluss hat – sie kann insbesondere Minderjährige zum Einstieg ins Rauchen verlocken. Obwohl sie es nicht zugeben, richten Tabakkonzerne deshalb



ihr Marketing oft gezielt auf Kinder und Jugendliche aus – dies haben Studien mehrfach belegt. International sind diese Erkenntnisse längst anerkannt. Im Jahr 2003 haben 192 Länder die internationale Rahmenkonvention der WHO über die Tabakkontrolle (Framework Convention on Tobacco Control, FCTC) verabschiedet, mit dem Ziel, heutige und zukünftige Generationen vor den verheerenden gesundheitlichen, sozialen und die Umwelt betreffenden Folgen des Tabakkonsums und des Passivrauchens zu schützen. Bis heute haben 180 Länder die Konvention ratifiziert und weitgehende Massnahmen getroffen, etwa neutrale Zigarettenverpackungen eingeführt oder die Promotion von Tabakwaren eingeschränkt. Die Schweiz hat das Übereinkommen im 2004 zwar unterzeichnet, aber bislang weder die notwendigen Gesetzesanpassungen umgesetzt noch den Vertrag ratifiziert.

Das neue Tabakproduktegesetz hätte die Schweiz hier einen entscheidenden Schritt weiter bringen können. Nach der Revision des Lebensmittelrechts müssen die Anforderungen an Tabakprodukte in einem neuen Gesetz geregelt werden. Der Bundesrat schlug in seinem Entwurf vom November 2015 ein Verkaufsverbot von Tabakwaren an Minderjährige sowie eine strengere Regelung im Bereich Werbung und Sponsoring für Zigaretten und



andere Tabakprodukte vor. Der Bundesrat wollte die Vorlage mehrheitsfähig gestalten: Damit zielte er zwar in die richtige Richtung, ging aber für eine wirksame Prävention zu wenig weit. So sollte beispielsweise lediglich das Sponsoring von internationalen Anlässen verboten werden, das Sponsoring von nationalen Anlässen wie Open-Air-Festivals hingegen erlaubt bleiben.

Das Parlament war allerdings der Meinung, dass die wenigen heute schon geltenden Einschränkungen für Tabakwerbung genügen. Ebenso wie der Ständerat gewichtete auch der Nationalrat die freie Marktwirtschaft höher als den Schutz der Kinder und Jugendlichen. Beide Räte sprachen sich für eine Rückweisung der Vorlage an den Bundesrat aus. Dieser muss nun eine neue Vorlage ohne Werbeverbot ausarbeiten, die nur unbestrittene Elemente der geltenden Tabakverordnung umfasst. Damit steht der Bundesrat nun vor einer nahezu unlösbaren Aufgabe: Die neue Gesetzesvorlage soll zwar die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen besser schützen, gleichzeitig sind alle Massnahmen untersagt, die einen wirksamen Gesundheits- und Jugendschutz erst ermöglichen würden.

## Neue Chance

Das Parlament hat es verpasst, ein modernes und griffiges Gesetz für Tabakprodukte zu schaffen. Es ist damit zu rechnen, dass die Vernehmlassung zur überarbeiteten Vorlage Ende 2017 startet. Ins Parlament kommt der überarbeitete Entwurf des Tabakproduktegesetzes wohl erst in zwei Jahren. Diese Verzögerung kann aber auch eine neue Chance sein. In den letzten Jahren haben einige Kantone ihre Gesetzgebung im Bereich der Tabakprävention verschärft: So ist die Plakatwerbung für Tabakprodukte in fünfzehn Kantonen verboten, 83 % der Schweizer Wohnbevölkerung sind damit vor Beeinflussung im öffentlichen Raum geschützt. Gemäss dem Suchtmonitoring Schweiz ist die Mehrheit der Schweizerinnen und Schweizer für ein nationales Tabakwerbeverbot. Nutzen wir die Zeit, der Politik aufzuzeigen, dass der Schweizer Bevölkerung ihre nachhaltige Gesundheit wichtiger ist als die kurzfristigen Interessen der Tabaklobby.

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



Lungolago di Ascona

## Der Begriff «Kompetenz» in der NSK

Philippe Groux  
Gesamtprojektleiter Nationale Strategie gegen Krebs

«Zukünftig sollen die Kompetenzzentren das rasch wachsende Wissen aufnehmen, aufbereiten und den regionalen Netzwerken zur Verfügung stellen, damit die Patientinnen und Patienten in den peripheren Regionen optimal davon profitieren können». Die Nationale Strategie gegen Krebs (NSK) geht die «Kompetenz» in drei Bereichen an: integrierte Versorgungsorganisation, Kompetenzbildung der Fachpersonen sowie Kompetenz der Patienten in Form der Förderung der Selbstwirksamkeit von Patientinnen und Patienten.

### Integrierte Versorgungsorganisation

Die Diagnosestellung, Behandlung, Pflege, psychoonkologische, rehabilitative und palliativmedizinische Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer Tumorerkrankung erfolgen mehrheitlich in interdisziplinären Teams. Zugleich führen eine bessere Diagnostik und bessere Therapiemöglichkeiten zu einer zunehmend spezialisierten Behandlung. Dieser Umstand erfordert eine strukturierte Zusammenarbeit der ärztlichen, pharmazeutischen, pflegerischen, psychologischen, rehabilitativen und palliativen Disziplinen. Die Kompetenzzentren, regionalen Netzwerke und Grundversorger können ihre Zusammenarbeit verbessern, indem Sie auf der Basis von gemeinsamen Patientenpfaden ihre Rollen klären. Zum Thema Krebs wird sehr viel geforscht und dementsprechend nimmt das Wissen rasch zu. Zukünftig sollen die Kompetenzzentren das rasch wachsende Wissen aufnehmen, aufbereiten und den regionalen Netzwerken zur Verfügung stellen, damit die Patientinnen und Patienten in den peripheren Regionen optimal davon profitieren können. Die Anerkennung von regionalen und nationalen Kompetenzzentren sowie Netzwerken wird gemäss nachvollziehbaren Akkreditierungskriterien vorgenommen. Die Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen sind berücksichtigt; bei der Umsetzung wird diesen angemessen Rechnung getragen.

Das Projekt strebt folgende Ziele an:

1. Handlungsempfehlungen zur Weiterentwicklung der regionalen und nationalen Versorgungsorganisation sind erarbeitet.

2. Patientenpfade für kurative und chronische beziehungsweise palliative Verläufe sind in Pilotregionen implementiert.
3. Dokumentation und Kommunikation sind gesichert.

### Kompetenzbildung für Fachpersonen

Die Organisation der Krebsbetreuung auf der Basis von Patientenpfaden bringt Veränderungen und Entwicklungsmöglichkeiten in zahlreiche Funktionen und erfordert den Beteiligten, sich gezielt und zukunftsorientiert weiterzubilden.

Das Projekt ortet den Bildungsbedarf und initiiert spezifische Aus- und Weiterbildungen.

Diese ermöglichen es den Fachpersonen, ihre neuen Aufgaben kompetent und effektiv auszuüben, insbesondere bei der Betreuung zunehmend polymorbider und chronisch erkrankter Menschen. Ein typisches Beispiel ist eine Weiterbildung zum «Care Manager».

Das Projekt strebt folgende Ziele an:

1. Für Fachpersonen aller Richtungen steht ein spezifisches Aus- und Weiterbildungsangebot bereit, das der Bewältigung der neuen Anforderungen dient und eine entsprechende Qualifizierung schafft.
2. Massnahmen der Nachwuchsförderung und der Förderung der Berufstreuung sind auf allen Stufen definiert und in den dringlichsten Bereichen implementiert.

### Förderung der Selbstwirksamkeit von Patientinnen und Patienten

Vor dem Hintergrund einer integrierten Versorgung ist die Selbstwirksamkeit sowie der Einbezug der Patientinnen und Patienten in Entscheidungen von grosser Bedeutung. Patientinnen und Patienten sollen bei der Therapie aktiv mitwirken und gemeinsam mit ihren Angehörigen bei Massnahmen, welche die Therapie oder psychosoziale, rehabilitative oder palliative Angebote betreffen, mitentscheiden können. Dazu gehört beispielsweise die aktive Auseinandersetzung mit Angeboten der Komplementärmedizin. Zu einer aktiven Beteiligung sind sie eher in der Lage, wenn sie sorgfältige und nutzbare Informationen, Schulungen und Beratungen erhalten, deren Inhalte sie konkret umsetzen können.

Das Projekt strebt folgende Ziele an:

1. Evidenzbasierte Schulungsprogramme und Beratungsangebote für Patientinnen und Patienten sowie für das Versorgungsteam sind aufgebaut.
2. Die Prozesse der Leistungserbringenden erlauben den Patientinnen und Patienten Mitwirkungsmöglichkeiten.

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

## La notion de «compétence» dans la SNC

Philippe Groux  
Responsable Stratégie nationale contre le cancer

«Les centres de compétences devront à l'avenir analyser le savoir en progression rapide, le traiter et le mettre à la disposition des réseaux régionaux, de manière à ce que les patients des régions périphériques puissent en bénéficier dans des conditions optimales». La Stratégie nationale contre le cancer (SNC) aborde la thématique de la «compétence» dans trois domaines: organisation intégrée des services de santé, formation des compétences pour les professionnels et compétence des patients sous forme de promotion du sentiment d'efficacité personnelle de ceux-ci.

### Organisation intégrée des services de santé

La pose du diagnostic, le traitement, les soins, la prise en charge en psycho-oncologie, en réadaptation et en médecine palliative de patients présentant des maladies tumorales s'effectuent dans la majorité des cas au sein d'équipes interdisciplinaires. Dans le même temps, des diagnostics améliorés et de meilleures possibilités de traitement aboutissent à un traitement de plus en plus spécialisé. De ce fait, une collaboration structurée entre les disciplines relevant de la médecine, de la pharmacie, des soins, de la psychologie, de la réadaptation et de la médecine palliative est indispensable. Les centres de compétences, les réseaux régionaux et les médecins de premier recours peuvent améliorer leur coopération en clarifiant leurs rôles sur la base d'itinéraires du patient communs. Beaucoup de travaux de recherche sont effectués sur le cancer et le savoir s'accroît donc très rapidement. Les centres de compétences devront à l'avenir analyser le savoir en progression rapide, le traiter et le mettre à la disposition des réseaux régionaux, de manière à ce que les patients des régions périphériques puissent en bénéficier dans des conditions optimales. La reconnaissance des centres de compétences régionaux et nationaux ainsi que des réseaux doit s'effectuer selon des critères d'accréditation clairs et intelligibles. Les besoins des enfants et des adolescents sont pris en compte ; il en est tenu compte de manière adéquate lors de la mise en œuvre.

Le projet poursuit les objectifs suivants:

1. Des recommandations d'actions sont élaborées pour la poursuite du développement des services de santé régionaux et nationaux.

2. Des itinéraires du patient sont mis en place dans des régions pilotes pour des cheminements curatifs et de médecine chronique/palliative.
3. La documentation et la communication sont assurées.

### Formation des compétences pour les professionnels

L'organisation de la prise en charge des personnes atteintes de cancer sur la base d'itinéraires du patient entraîne des changements et des possibilités de développement dans de nombreuses fonctions et requiert des personnes impliquées d'approfondir leur formation de manière ciblée et axée sur l'avenir.

Le projet identifie les besoins existants en matière de formation et instaure des formations de base et des formations continues spécifiques. Celles-ci permettent aux professionnels d'assumer de nouveaux rôles avec compétence et efficacité, pour ce qui concerne en particulier la prise en charge d'un nombre croissant de personnes polymorbides et atteintes de maladies chroniques. Un exemple typique en est une formation continue à la fonction de «Care Manager».

Le projet poursuit les objectifs suivants:

1. Pour les professionnels de toutes orientations, il existe une offre spécifique de formation professionnelle de base et continue répondant aux nouvelles exigences et créant une qualification en ce sens.
2. Les mesures de promotion de la relève et de promotion de la fidélité à la profession sont définies à tous les niveaux et appliquées dans les secteurs où règne la plus grande urgence.

### Promotion du sentiment d'efficacité personnelle des patients

A la lumière des services de soins intégrés, la gestion autonome et l'inclusion des patients dans les décisions revêtent une grande importance. Les patients doivent participer activement au traitement et pouvoir co-décider de concert avec leurs proches des mesures qui concernent le traitement ou les offres touchant au secteur psychosocial, à la réadaptation ou à la médecine palliative. En fait partie par exemple l'analyse active des offres de médecine complémentaire. Les patients sont le mieux à même de participer activement s'ils reçoivent des informations, une formation et des conseils rigoureux et exploitables, dont ils peuvent concrètement mettre en œuvre les contenus.

Le projet poursuit les objectifs suivants:

1. Des programmes de formation fondés sur les preuves et des offres de conseil sont créés à l'intention des patients et de l'équipe des services de soins.
2. Les processus des prestataires offrent des possibilités de participation aux patients.

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



# Master Online Advanced Oncology (MSc)

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

## Fernstudium:

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

## Ausbildung zu Führungskräften:

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

## Informationen:

Dauer: 4 Semester

Art: berufs begleitend, Teilzeit

Arbeitsaufwand: ca. 14h pro Woche

Online-Phasen: 90%

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

Lehrsprache: Englisch



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

Semester 1

Einführungsseminar

### Interdisziplinäre Onkologie

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

Semester 2

### Klinische Forschung

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

Semester 3

### Moderne Krebstherapien

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

Semester 4

### Management

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

Zukunftsperspektiven

Masterarbeit

Bewerbungsfrist: 15. April  
Studienbeginn: Oktober

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

[www.masteroncology.de](http://www.masteroncology.de)

## Über wichtige und unwichtige Fragen in der Suizidhilfediskussion

Frank Mathwig, Beauftragter für Theologie und Ethik  
Schweizerischer Evangelischer Kirchenbund, Bern

Suizidhilfe wird auch in der Medizin kontrovers diskutiert, wie die Debatten in der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) oder der Schweizerischen Ärztezeitung (SÄZ) zeigen. Zurecht hat die SAMW betont, dass die Verantwortung für die zunehmende Etablierung der Suizidhilfe bei der Gesellschaft als Ganzer liege und nicht an die Ärzteschaft delegiert werden könne. Insofern liegt es nahe, die Frage nach einer ärztlichen Beteiligung nicht an die Medizin, sondern die Gesellschaft zu richten. Es besteht heute die verbreitete Neigung, ethische Fragen technisch anzugehen. Diskutiert wird technisch, *wie* etwas gemacht aber nicht ethisch, *warum* etwas getan oder unterlassen werden soll. Gegen dieses Verschanzen hinter partikularen Gebrauchsanweisungen wird im Folgenden eine gesamtgesellschaftliche Perspektive eingenommen.

Eine in den einschlägigen Debatten regelmässig übersehene, grundsätzliche Unterscheidung vorweg: Über Suizidhilfe lässt sich im öffentlichen Raum ausschliesslich aus ethischer, politischer und rechtlicher Sicht diskutieren. Persönliche Lebensschicksale, Konflikte, moralische Überzeugungen und Entscheidungen haben darin nichts zu suchen. Das manchmal exhibitionistische Ausbreiten von persönlichen Schicksalsschlägen in der Öffentlichkeit ist den Betroffenen gegenüber unwürdig und trägt zum Thema nichts bei. Die Debatten in der Vergangenheit kamen selten über persönliche Meinungsäusserungen und Empörungen über Andersdenkende hinaus. Ausserdem bleiben die Diskussionen bis heute in der Sackgasse der Forderung und Behauptung nach Selbstbestimmung stecken. Die *Forderung nach Selbstbestimmung* läuft ins Leere, weil in der Schweiz das Recht jeder Person, über ihr Leben selbst entscheiden zu können, verfassungsrechtlich geschützt ist. Eine Forderung zu stellen, die längst erfüllt ist, macht keinen Sinn. Auch die *Behauptung der Selbstbestimmung* führt nicht weiter. Zur Herausforderung wird assistierte Suizidhilfe nur deshalb, weil Menschen frei entscheiden können, ihrem Leben ein Ende zu setzen. Die Selbstbestimmung bildet den Anlass für die Kontroverse um die Suizidhilfe und nicht die Lösung. Die Konzentration der Suizidhilfediskussion auf das Selbstbestim-

mungsproblem macht keinen Sinn, weil sie am Ausgangspunkt der Frage stehenbleibt.

Dass Menschen sich selbst und anderen das Leben nehmen, sind traurige und beklagenswerte Tatsachen und zugleich ernüchternd alltägliche Vorgänge. Irritierend wirkt die Beobachtung, dass die Menschen in den meisten Regionen der Welt darum kämpfen, das Heute zu überleben und den nächsten Tag zu erleben. Dagegen fokussieren wir umgekehrt auf die Frage, ob wir heute noch leben wollen und den nächsten Tag noch erleben oder aushalten müssen. Wie geht das zusammen? Das ist keine Frage der Moral. Jede und jeder kann selbst entscheiden (jedenfalls theoretisch). Aber bemerkenswert ist es allemal, dass uns dieser unverbrüchliche, unbedingte Lebenswille offenbar abhandeln zu kommen droht. Leben gilt zunehmend nur noch dann als lebenswert, wenn es mit irgendwelchen Zweck- oder Sinnsetzungen aufgeladen werden kann. Wir leben konditionale Leben, deren Lebenswert und -qualität davon abhängig gemacht werden, ob bestimmte Ziele, Wünsche und Bedürfnisse nach Sinn, Glück, Zufriedenheit, Spass, Genuss, Erfolg etc. verwirklicht werden können. Kulturtheoretisch sind das Merkmale einer Überfluss- und Überdruss- oder Dekadenzgesellschaft.

Die Suizidhilfe ist ein Symptom dieser Lebenseinstellung, die für spätliberale Gesellschaften typisch ist. Natürlich kann man das begrüssen oder beklagen, aber grundsätzlich lässt sich nichts dagegen einzuwenden. Problematisch wird es erst, wenn eine Ideologisierung der Sprache jede Kritik an diesen Verhältnissen mundtot zu machen versucht. Die wirksamste Form solcher Denkverhinderungen besteht nach wie vor in der Macht über die Begriffe öf-



Prof. Dr. Frank Mathwig

fentlicher Rede. Politik und Medien, die die Klaviatur der Tötungsdelikte aus dem Strafgesetzbuch perfekt beherrschen, wenn es um die Skandalisierung bestimmter Personen und Gruppen geht, outhen sich bei der Suizidhilfe als erstaunlich naiv und unkundig. Hörig übernehmen sie die Sprachregelungen der organisierten Suizidhilfe, die die Selbsttötung euphemistisch zum «Freitod» erklärt und die Ausdrücke «Tötung» und «Suizid» peinlichst vermeidet. Allein diese Sprachdressuren sollten jeden Liberalen und jede Humanistin beunruhigen. Es ist eine Sprache, die den Menschen die Not, das Erschrecken, die Scham und den Skrupel angesichts der Bodenlosigkeit der Frage und Entscheidung über Leben und Tod auszureden und am Ende auszutreiben versucht.

Die Rede vom «Freitod» ermässigt eine existenzielle menschliche Notlage zu einer simplen Handlungsoption. So sehr alle Lebensbereiche von ökonomischen Was-nützt-mir-das-Kalkülen beherrscht werden, hat es etwas unmittelbar Irritierendes, wenn über die Beendigung des eigenen Lebens ähnlich oder gleich nachgedacht und diskutiert wird, wie über die Kündigung einer Arbeitsstelle oder Wohnung oder über die Trennung von dem altersschwachen Auto oder der schon lange zu eng gewordenen Kleidung. Ginge es bei Sterben und Tod nur darum, wäre umgekehrt ein Tötungsdelikt nicht viel mehr als ein Diebstahl oder ein anderes Eigentumsdelikt. Denn die Einzigartigkeit und das sich gegen jede Vergleichbarkeit Sträubende eines jeden Lebens, aus dem wir seine Würde und besondere Schutzwürdigkeit ableiten, liesse sich nicht mehr begründen und aufrechterhalten. Das notorische Kleinreden von Leben und Tod in der Suizidhilfediskussion widerspricht diametral unserem (sonstigen) Respekt und unserer Wertschätzung des Lebens und Lebensschutzes. Dieser fundamentalen Kollision strategisch auszuweichen, kennzeichnet den gesellschaftlich hoch riskanten Tunnelblick der Suizidhilfediskussion.

Zum menschlichen Leben gehören auch die Tragik und das Unglück, es nicht mehr aushalten zu können und daran zu verzweifeln. Aber solche Widerfahrnisse und Erfahrungen erhalten ihre verstörende, ohnmächtige und bedrohliche Eindringlichkeit gerade, weil sie unsere Lebensintuitionen, -wünsche und -perspektiven brutal durchkreuzen. Wer diesen existenziellen Konflikt kleinredet und zu normalisieren versucht, läuft Gefahr, das Leben selbst zu entwerten. Wer den Entschluss, das Leben zu beenden, allein an der Freiwilligkeit der Entscheidung festmacht und die bedrängenden Umstände, die einem Menschen diese Frage aufzwingen, ignoriert, verspielt genau jene Freiheit, auf die sich so vollmundig berufen wird. Ein angemessenes Verständnis von Freiheit gründet in der Einsicht, dass Menschen nur frei sind, wenn sie ein Leben in persönlichkeits-, lebensschützenden und lebensförderlichen gesellschaftlichen Verhältnissen führen können.

Die entscheidende Frage lautet deshalb, was Politik und Gesellschaft dafür tun, damit Menschen auch in existenziellen Notlagen noch Hoffnung auf und Vertrauen in ihr Leben haben können. Bezeichnenderweise ist das allenfalls ein Randthema und es entbehrt nicht einer ordentlichen Portion Zynismus, dass die Möglichkeit der Suizidhilfe Politik und Gesellschaft faktisch von dieser Frage entlastet. Wer die Möglichkeit hat, die Wanderung einfach abzurechnen, muss sich nicht mehr darum bemühen, den aus den Augen geratenen Weg zu suchen. Fatal wird die Option, wenn aus dem Einzelfall ein gesellschaftlich etabliertes Verfahren wird. Dann mutiert die – von der Soziologie vielfältig analysierte – Risiko-, Individualisierungs-, Flexibilisierungs- und Beschleunigungsgesellschaft zu einer Flucht- und Abbruchgesellschaft. Wenn sich Menschen in persönlichen Grenzsituationen, in Krankheit, Siechtum und Sterben ihres unbedingten Gewalttätigen, ihrer sozialen Integration, der gesellschaftlichen Solidarität, Fürsorge nicht mehr sicher sein können, wird es immer aussichtsloser, das eigene Leben, durch alle Krisen und Zweifel hindurch, bis zum Schluss führen zu können. Wenn Gesellschaft das «anything goes» zur dominierenden Lebensmaxime macht, schrumpft zusehends der Platz für die Mitglieder, bei denen längst nicht mehr alles geht.

Die Illusion, sich mit einem «Ich will...» und «Ich habe das Recht...» zum Garanten der eigenen Freiheit zu machen, entlarvt die pubertierende Unaufgeklärtheit einer Öffentlichkeit, die unter der Selbstbestimmungsrhetorik zunehmend abkühlt. Den spätliberalen Gesellschaften mit ihrem individualistisch halbierten Verständnis menschlicher Freiheit ist – wie die Philosophin Judith Butler bemerkt – etwas Wesentliches abhandengekommen, das sie «Betrauerbarkeit» nennt. Menschen, deren Verlust von niemandem betrauert werden würde, leben, als hätten sie niemals gelebt. Das ist der Tod im Leben vor dem Tod, dessen Realität sich auch darin zeigt, dass er in den öffentlichen Diskussionen weitgehend verschwiegen wird. Natürlich haben es Ärztinnen und Ärzte mit konkreten Personen zu tun. Aber jeder Einzelfall ist eben ein Fall von Gesellschaft. Mit dem Versuch, den Entscheid zur Suizidhilfe zu normalisieren, macht die Gesellschaft einen entscheidenden Schritt, sich die Trauer, als Ausdruck der Mitmenschlichkeit, abzugewöhnen. Unter diesen Umständen wird das Leben härter.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. Frank Mathwig  
Schweizerischer Evangelischer Kirchenbund  
Sulgenauweg 26, CH-3000 Bern 23  
frank.mathwig@sek.ch

## Ja zur Sterbehilfe!

Franco Cavalli, Wissenschaftlicher Direktor  
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Bellinzona

Die Redaktion des Schweizer Krebsbulletins hat entschieden, nochmals im Rahmen der kontroversen Themen die Sterbehilfe zu behandeln. Dies auch weil die Diskussion in der Öffentlichkeit sehr lebendig bleibt.

Leider befasst sich diese Diskussion meistens mit der Rolle, welche die Sterbehilfeorganisationen dabei spielen, was aber einen klaren Nebenschauplatz darstellt. Sehr selten wird auf das Hauptproblem hingewiesen, d.h. den inneren Widerspruch zwischen den zwei einzigen Artikeln unseres Strafgesetzbuches, die bislang diese Materie regeln. Der eine Artikel sagt, dass aktive Sterbehilfe auf jeden Fall strafbar ist, der andere erklärt dagegen die Beihilfe zum Selbstmord als nicht strafbar, wenn sie nicht aus egoistischen Gründen geleistet wird. Beachtlich ist zudem, dass beide sowohl für Laien wie auch für Mediziner gelten.

Beim Suizid haben wir die weltweit liberalste Lösung (nirgendwo anders ist Beihilfe zur Selbsttötung auch Laien erlaubt), bei der aktiven Sterbehilfe hingegen eine recht konservative Haltung. Dieser innere Widerspruch kann auch am besten mit einem Beispiel veranschaulicht werden: Wenn ich die Infusion mit der tödlichen Mischung vorbereite, der Patient sie aber dann mit einer winzigen Bewegung zum Laufen bringt, ist alles gesetzmässig. Nicht aber, wenn ich diese winzige Bewegung ausführe, welche die Infusion zum Laufen bringt; dann ist das aktive Sterbehilfe und ich kann sogar im Gefängnis landen.

Es sind diese Gründe, die dazu geführt haben, dass z.B. in Holland und Belgien Beihilfe zum Selbsttod und aktive Sterbehilfe gleichgesetzt wurden. In diesen und anderen Ländern wurden die Gesetzesbestimmungen in den letzten Jahren entschieden und zwar mit einem klaren Bezug auf chronische bzw. terminale Patienten. Die widersprüchliche Schweizer Situation erklärt sich hingegen mit der Tatsache, dass die sehr liberale Lösung für die Beihilfe zur Selbsttötung bereits in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts formuliert wurde. Sie war für alle Personen und nicht speziell für krebserkrankte Patienten gedacht. Böse Zungen behaupten, man habe damals vor allem an

bankrotte Bankiers gedacht, infolge der damaligen weltweiten Krise.

In dieser Schweizer Lösung wird implizit anerkannt, dass Suizid ein Menschenrecht ist. Diese Anerkennung hat meines Erachtens aber weitreichende Folgen für die Diskussion über die Sterbehilfe. Sind tatsächlich Patienten so schwerkrank und so geschwächt, dass sie nicht einmal mehr Suizid begehen können, und besteht ihrerseits ein ganz klarer Wille dazu, bedeutet das absolute Verbot der aktiven, direkten Sterbehilfe im Grunde genommen eine Verweigerung eines fundamentalen Menschenrechtes, obwohl es gesetzlich anerkannt ist. Zugegebenermassen handelt es sich dabei um eine kleine Patientenzahl, aber gerade deswegen sollte man in diesen Fällen die aktive, direkte Sterbehilfe nicht mehr bestrafen. Das hatte ich mit meiner parlamentarischen Initiative vor einigen Jahren zu erreichen versucht. Die nationalrätliche Rechtskommission hatte mein Vorhaben unterstützt, das Plenum hatte sie dann hingegen nach sehr kurzer, recht inhaltsarmer und enttäuschender Diskussion und vor allem aufgrund ideologischer Betrachtungen deutlich abgelehnt.

Als viel problematischer als diese wenigen Fälle, bei denen eine aktive Sterbehilfe notwendig wäre, empfinde ich, wie hierzulande oft die terminale Sedierung praktiziert wird, da dazu vorher nicht in jedem Falle die Einwilligung der Patienten eingeholt wird. Deswegen erachte ich zurzeit die Gefahr nicht als unerheblich, dass man sich bei uns angesichts des immer höheren Spardruckes in Richtung einer sozialen Euthanasie bewegen könnte. Eine klare, auch prozedural vollständige Klärung der Fälle, bei denen eine direkte, aktive Sterbehilfe



Prof. Dr. Franco Cavalli

nicht strafbar wäre, könnte meines Erachtens auch die Gefahr einer barbarischen sozialen Euthanasie deutlich vermindern.

Zum Schluss komme ich nochmals zur Beihilfe beim Freitod zurück. Diese ist, wie bereits beschrieben und gut bekannt, nicht nur zugelassen, sondern sie geniesst eine sehr starke Akzeptanz in der Bevölkerung, wie wiederholt anlässlich verschiedener Abstimmungen bewiesen wurde. Aus ideologischen und politischen Gründen ist es aber in den meisten Kantonen immer noch nicht erlaubt, dass Ärzte in öffentlichen Gesundheitseinrichtungen Suizidbeihilfe leisten. Dies ist völlig inakzeptabel, nicht zuletzt weil auch die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) ihre ablehnende Stellungnahme bezüglich der Suizidbeihilfe als ärztliche Leistung in letzter Zeit sehr stark abgeschwächt hat.

In einigen Kantonen laufen zurzeit Initiativen, welche diese Situation verändern möchten. Sollte in der ganzen Schweiz den Ärzten, die dazu bereit sind, erlaubt werden, in öffentlichen Gesundheitsstrukturen Suizidbeihilfe zu leisten, wären schlussendlich sogar Sterbehilfeorganisationen wie Exit und Dignitas nicht mehr notwendig. Sie könnten also auch nicht mehr als Nebenschauplatz missbraucht werden, um die grundsätzlichen Probleme nicht anzupacken.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. Franco Cavalli  
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI)  
Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona  
franco.cavalli@eoc.ch



Passo della Greina



# 20. Internationales Seminar „Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis“

Leitung: Dr. Glaus (CH), M. Fliedner (CH), E. Wimmer (DE), Mag. Achatz (AT)  
Wissenschaftlicher Beirat: A. Jähnke (CH/DE), H. Titzer (AT)



## Information

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



## 7. und 8. September 2017

Universität St. Gallen (CH)

## Die Pathologie als diagnostischer Begleiter der Krebserkrankung

Rupert Langer, Anja Schmitt Kurrer  
Institut für Pathologie, Universität Bern

### Einleitung

In der Regel bedarf es zur Durchführung einer jeglichen Krebstherapie der vorherigen Diagnosesicherung auf morphologischer Ebene. Diese kann entweder histopathologisch an Gewebeproben oder zytologisch auf Zellebene erfolgen.

Das Berufsbild des Pathologen bzw. Zytopathologen war historisch dominiert von der klassischen histologisch-anatomischen Diagnostik, die in erster Linie patho-morphologische und patho-physiologische Zusammenhänge klären sollte. Obgleich durch die Erkenntnisse dieser Untersuchungen viele Grundlagen der modernen Medizin geschaffen wurden, ist es insbesondere im Bereich der Tumordiagnostik erst durch die Entwicklung zusätzlicher diagnostischer Methoden, wie z.B. der Immunhistochemie und der Molekularpathologie [1], in den letzten Jahrzehnten zu einem exponentiellen Zuwachs an Wissen über Krankheitsentstehen, vor allem jedoch über die Entstehung von Tumoren und damit auch über deren spezifische Behandlungsmöglichkeiten gekommen. Das Tätigkeitsfeld der Pathologie hat sich dadurch erheblich erweitert, und die vielfältigen Anwendungen von Immunhistochemie und Molekularpathologie haben längst Einzug in die tägliche Diagnostik gefunden.

In der modernen personalisierten und individualisierten, d.h. tumor- und patientenspezifischen Krebsmedizin ist eine differenzierte pathologische Diagnostik integraler Bestandteil der Behandlung geworden und begleitet die Behandlung und den Verlauf einer Krebserkrankung. Dies spiegelt sich auch in der obligaten Anwesenheit der Pathologie neben der Radiologie als übergeordnetes diagnostisches Fach in den Tumorboards wider, wo nicht nur die eigentliche Diagnose, sondern auch weitere prädiktive oder prognostische Eigenschaften der Tumoren für das therapeutische Vorgehen relevant sind [2].

Im Folgenden soll die Rolle der modernen Pathologie als diagnostischer Begleiter und Lotse im Verlauf einer Krebserkrankung übersichtsweise aufgezeigt werden.

### Primäre Diagnostik

Die primäre Tumordiagnostik wird meistens an biotisch gewonnenem Material durchgeführt. Es kann sich um endoskopisch gewonnene Biopsien handeln (Gastrointestinaltrakt, Oropharyngealtrakt, Bronchialtrakt, Urogenitaltrakt), um oberflächliche oder perkutane Biopsien oder um offen gewonnene Gewebeproben. In einigen Fällen wird im Rahmen der Diagnostik auch zusätzliches zytologisches Material entnommen (z.B. bei Lavagen oder Pankreaspunktaten), oder das zytologische Material ist das prädominierende (z.B. bei Pankreaspunktaten) bzw. einzige Untersuchungsmaterial (z.B. bei einer Feinnadelpunktion der Schilddrüse). In einer Zeit des vermehrten Kostendrucks bei gleichzeitig immer höherer Sensitivität der molekularen Untersuchungsmethoden erfolgt die primäre Tumordiagnostik inklusive der Bestimmung prädiktiver und prognostischer Marker immer häufiger anhand minimal-invasiv gewonnenem Material.

Zunächst steht bei der Gewebe- und Zell-basierten Tumordiagnostik die Frage nach der Art der Gewebsveränderung im Vordergrund: Handelt es sich überhaupt um eine neoplastische Veränderung? Dann erfolgt eine nähere Spezifizierung: Die Unterscheidung zwischen einem Karzinom und einem Lymphom hat erhebliche therapeutische Konsequenzen, ist oftmals allein von der Morphologie, teilweise aber auch erst unter Hinzuziehen von Spezialuntersuchungen möglich. Es kann auch von grosser Relevanz sein, ob es sich im Falle eines Karzinoms um ein Adenokarzinom oder ein Plattenepithelkarzinom handelt, wie dies z.B. bei Lungenkarzinomen der Fall ist, die je nach histologischem Subtyp für verschiedene Chemotherapeutika und spezifischer molekularer Diagnostik für bestimmte zielgerichtete Therapien in Frage kommen. Bei einigen Tumoren, wie z.B. Mammakarzinomen, ist standardmässig bereits im Rahmen der Primärdiagnostik die immunhistochemische Bestimmung des Proliferationsindex und der Hormonrezeptorexpression und eine Bestimmung des Her2 Status angezeigt. Diese Marker gelten sowohl als prognostische als auch als prädiktive Marker und steuern die individuellen Therapieentscheide (siehe auch **Tabelle 1**). Die Anwen-

Tumortyp	Marker	Bedeutung
Mammakarzinom	Ki67, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, Her2	Prognostisch, Prädiktiv
Neuroendokrine Tumoren	Ki67, Somatostatinrezeptor 2A	Prognostisch, Prädiktiv
Magenkarzinom	Her2	Prädiktiv
Lungenkarzinom	TTF-1, p40	Tumortyp
Adenokarzinom unklaren Ursprungs	CK7, CK20, TTF-1, GATA-3, PAX-8 etc.	Hinweise auf Primärtumor
Verschiedene Tumoren	PD-L1	prädiktiv (? - in Diskussion)

Tab. 1. Beispiele für immunhistochemische Marker in der Primärdiagnostik

dung dieser wie auch einer Vielzahl anderer «Biomarker» oder molekularpathologischer Methoden beschränkt sich hierbei nicht auf die gewebebasierte Untersuchung, sondern kann auch an zytologischen Materialien durchgeführt werden (siehe Abbildung 1).

### Begutachtung von Operationspräparaten

Intraoperativ liefert die Schnellschnittuntersuchung bereits wichtige Informationen über den lokalen Resektionsstatus oder die Repräsentativität des untersuchten Gewebes.

Die makroskopische und histologische Aufarbeitung von Tumorresektaten mündet dann nicht nur in der abschliessenden Diagnose, sondern enthält auch eine Vielzahl von Zusatzinformationen, die für die weitere Therapieplanung relevant sind [3]. So hat die Stadieneinteilung nach der tu-

mor- und organspezifischen TNM Klassifikation [4] eine hohe prognostische Relevanz und ist therapientscheidend: Insbesondere die Indikation für eine adjuvante Therapie richtet sich primär nach dem postoperativen Tumorstadium. In der Regel werden aber auch weitere, nach aktueller Datenlage für eine noch differenziertere prognostische Einschätzung potentiell relevante Faktoren aufgeführt, wie z.B. das sogenannte Tumorbudding («Ausknospen» kleiner Tumorzellverbände oder Einzelzellen als Zeichen erhöhter Aggressivität) oder die Tumorregression nach einer neoadjuvanten Therapie. Viele dieser Faktoren werden auch in der mittlerweile 8. Auflage der TNM Klassifikation zusätzlich als «Prognostische Faktoren» gelistet [4]. Weiterhin finden sich in den Tumorberichten Informationen, die zur Qualitätssicherung beitragen, wie z.B. der Resektions-Status, die Intaktheit von anatomischen Strukturen (z.B. der mesorektalen Faszie bei Rektumkarzino-

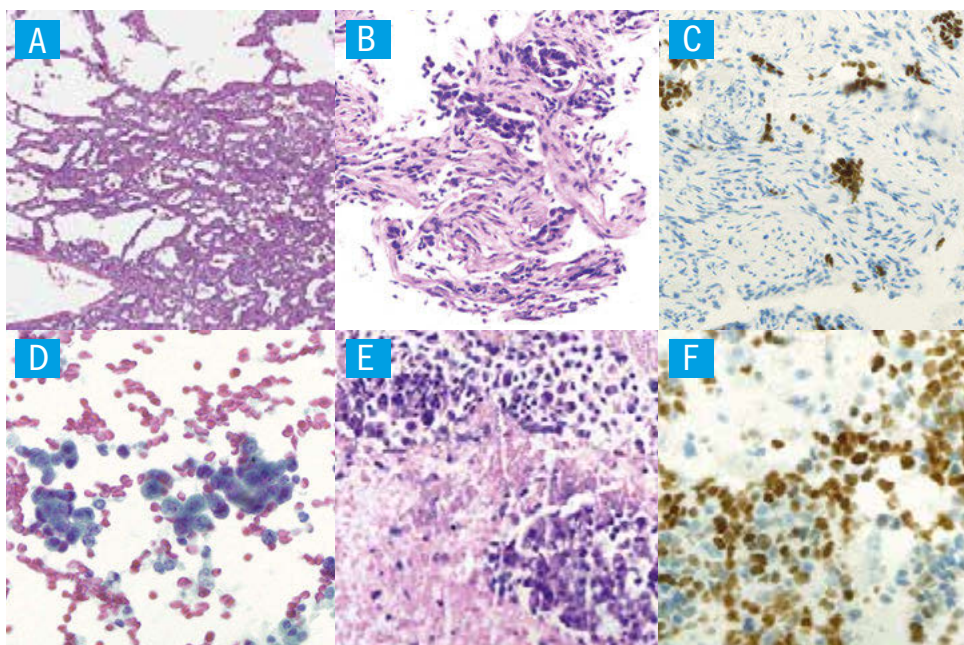


Abb. 1. Beispiel eines Lungenadenokarzinoms in verschiedenen Untersuchungen.  
**A** Histologie eines Resektates (HE Färbung, Übersichtsvergrößerung);  
**B** Histologie einer Biopsie (HE Färbung, Detailvergrößerung);  
**C** Immunhistochemie für TTF-1, Detailvergrößerung);  
**D** Zytologisches Präparat des gleichen Tumors von B/C (PAP Färbung);  
**E** Zellblockpräparat des Tumors (HE Färbung);  
**F** Immunzytochemie für TTF-1 (jeweils Detailvergrößerung).

men), oder die Anzahl der resezierten Lymphknoten. Viele dieser Faktoren sind zusätzliche prognostische Parameter, werden darüber hinaus aber auch bei Begutachtungen im Rahmen von Tumorzentrumszertifizierungen als Qualitätsmerkmale der chirurgischen Therapie herangezogen.

## Metastasiertes Stadium

Die Mehrzahl der in den letzten Jahren etablierten sogenannten «zielgerichteten» Therapien wird aktuell erst im metastasierten Stadium einer Tumorerkrankung angewendet. Es ist jedoch durchaus möglich, dass diese Medikamente zukünftig auch als adjuvante oder neoadjuvante Therapeutika Einsatz finden könnten. Molekulare Grundlagen dieser Therapien sind spezifische Tumorcharakteristika, meistens spezifische Genaberrationen entweder der Zielmoleküle selbst, oder eine Überexpression der codierten Proteine [5]. Auch können aktivierende Mutationen einer Signalwegskomponente eines Zielmoleküls (z.B. EGFR Blockade bei gleichzeitigem Vorliegen einer Mutation des im Signalweg nachgeschalteten KRAS) das Ansprechen einer zielgerichteten Therapie beeinflussen und somit als prädiktive Biomarker gelten. Mutationen können mittels molekularpathologischer Methoden bestimmt werden, die von der konventionellen PCR mit Sequenzierung nach Sanger bis hin zur Hochfrequenzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) reichen. Translokationen lassen sich mittels RT-PCR oder durch Bruchpunktanalysen oder Bestimmungen des Fusionsproduktes mittels Fluoreszenz-in situ Hybridisierungen untersuchen. Auch Genamplifikationen können so nachgewiesen werden. Neueste NGS Methoden lassen zudem nicht nur umfassende Mutationsanalysen zu, sondern ermöglichen auch den Nachweis weiterer molekular-genetischer Veränderungen wie Methylierungen, Translokationen, Genfusionen etc. [6].

Die meisten dieser Untersuchungen, mit eingeschlossen die NGS-Analysen, können sowohl an histologischen als auch an zytologischen Materialien, und meisten auch an

sehr geringer Gewebe- oder Zellmenge sicher durchgeführt werden [7, 8]. Somit kann auch im Verlauf einer Krebserkrankung weiteres, oft minimal invasiv gewonnenes Tumorgewebe, z.B. von Rezidiven oder Metastasen, untersucht werden, ohne dass der Patient sich einem erneuten grösseren Eingriff zur Gewebegewinnung unterziehen muss. Relevant wird dies bei Biomarkern, die eine Dynamik im Verlauf einer Krebserkrankung zeigen, die entweder tumor-intrinsisch oder auch therapie-induziert sein kann. Auch die Entwicklung von Resistenzen auf eine spezifische Therapie kann durch Untersuchung von Tumorgewebe im Verlauf einer Therapie molekularpathologisch abgeklärt werden. Für Beispiele für derartige Untersuchungen siehe **Tabelle 2**.

## Autopsie

Die Autopsie ist nach wie vor eine wichtige Untersuchung hinsichtlich der Qualitätssicherung des ärztlichen Handelns [9]. Trotz verbesserter intravitale bildgebender Diagnostik vermag die postmortale Untersuchung, die in der Regel auch eine histopathologische Untersuchung einschliesst, spezifische Fragestellungen zu klären. Diese umfassen z.B. die Regression von Tumoren, Metastasierungs- und Rezidivmuster unter neuen Therapien, Abgrenzung unklarer radiologischer Befunde oder auch Nebenwirkungen neuer Therapien, wie z.B. von Immuntherapien, bei denen klinisch (noch) nicht apparente, jedoch bereits in der histologischen Aufarbeitung sichtbare Nebeneffekte nachgewiesen werden können. Das Wissen um diese potentiellen Nebenwirkungen kann helfen, diese zukünftig rechtzeitig zu erkennen und erfolgreich zu behandeln, und nützt damit indirekt der Behandlung zukünftiger Patienten.

## Nicht unmittelbar tumorbezogene Diagnostik

Im Verlauf einer Tumorerkrankung beschränkt sich die pathologische Diagnostik nicht ausschliesslich auf tumorbezogene Untersuchungen. Immer wieder treten auch Fragen nach akuten und chronischen Nebenwirkungen

Tab. 2. Beispiele für prädiktive Molekularpathologische Untersuchungen

Erkrankung	Therapie	Gene
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	Imatinib, Sunitinib	KIT, PDGFRa
Kolorektales Karzinom	Cetuximab, Panitumumab	BRAF, KRAS, NRAS, PIK3CA
Melanom	Dabrafenib, Vemurafenib	BRAF
Melanom	Dasatinib, Imatinib, Sunitinib	KIT
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC, Adenokarzinom)	Crizotinib, Ceritinib	ALK1-Rearrangements
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC, Adenokarzinom)	Crizotinib, Ceritinib	ROS1-Rearrangements
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	Erlotinib, Gefitinib	EGFR

von Medikamenten oder Folgen einer Immunsuppression auf, die durch zell- oder gewebebasierte Untersuchungen mit beantwortet werden können, wie z.B. die Frage nach Therapie-assoziierten Leberschädigungen, gastrointestinalen oder pulmonalen Veränderungen.

## Zusammenfassung

Abschliessend ist die pathologische Untersuchung und Begutachtung von Gewebe und Zellen nicht nur mehr reine deskriptive Diagnostik, sondern auch wichtiger aktiver Bestandteil der Therapieplanung und Qualitätssicherung im Verlauf einer Krebserkrankung und deren Behandlung geworden. Der technische Fortschritt erlaubt es bereits jetzt, auch aus kleinen Mengen von Tumorgewebe oder Tumorzellen relevante Informationen (Genprofil, Mutationsanalysen) zu gewinnen und schreitet vor allem in der Molekularpathologie weiterhin rasch voran. Die Pathologie ist somit nach wie vor ein sehr dynamisches Fach innerhalb der Medizin.

## Literatur

- Deans ZC, Costa JL, Cree I, Dequeker E, Edsjö A, Henderson S, Hummel M, Ligtenberg MJ, Loddo M, Machado JC, Marchetti A, Marquis K, Mason J, Normanno N, Rouleau E, Schuurin E, Snelson K-M, Thunnissen E, Tops B, Williams G, van Krieken H, Hall JA (2016) Integration of next-generation sequencing in clinical diagnostic molecular pathology laboratories for analysis of solid tumours; an expert opinion on behalf of IQN Path ASBL. *Virchows Archiv*:1-16. doi:10.1007/s00428-016-2025-7
- Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, Crowe J, Costello AJ The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews* 42:56-72. doi:10.1016/j.ctrv.2015.11.007
- Berho M, Bejarano PA (2014) Judging pathological assessment in cancer specimens. *Journal of Surgical Oncology* 110 (5):543-550. doi:10.1002/jso.23738
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2017) *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th edn. UICC,
- Dietel M, Johrens K, Laffert MV, Hummel M, Blaker H, Pfitzner BM, Lehmann A, Denkert C, Darb-Esfahani S, Lenze D, Heppner FL, Koch A, Sers C, Klauschen F, Anagnostopoulos I (2015) A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther* 22 (9):417-430. doi:10.1038/cgt.2015.39
- Luthra R, Chen H, Roy-Chowdhuri S, Singh R (2015) Next-Generation Sequencing in Clinical Molecular Diagnostics of Cancer: Advantages and Challenges. *Cancers* 7 (4):0874
- Vigliar E, Malapelle U, de Luca C, Bellevicine C, Troncone G (2015) Challenges and opportunities of next-generation sequencing: a cytopathologist's perspective. *Cytopathology* 26 (5):271-283. doi:10.1111/cyt.12265
- Horak P, Fröhling S, Glimm H (2016) Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls. *ESMO Open* 1 (5). doi:10.1136/esmoopen-2016-000094
- van den Tweel JG, Wittekind C (2016) The medical autopsy as quality assurance tool in clinical medicine: dreams and realities. *Virchows Archiv* 468 (1):75-81. doi:10.1007/s00428-015-1833-5

## Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Rupert Langer und  
PD Dr. med. Anja Schmitt Kurrer  
Institut für Pathologie, Universität Bern  
Murtenstrasse 31  
CH-3008 Bern  
rupert.langer@pathology.unibe.ch  
anja.schmitt@pathology.unibe.ch

## Somatische BRCA 1/2 Genmutationen beim Mammakarzinom

Zsuzsanna Varga, Departement Pathologie und Molekularpathologie  
Universitätsspital Zürich

Keimbahnmutationen der BRCA 1/2 Gene können seit ihrer Entdeckung bei der Frage nach einer hereditären Brustkrebsform im Blut nachgewiesen werden. Die somatischen Genmutationen der BRCA 1/2 Gene hingegen werden neuerdings zunehmend in Hinsicht auf eine PARP Inhibitor resp. eine Olaparib Therapie nebst der Frage nach einer hereditären Erkrankung am Tumorgewebe getestet. Es finden sich zurzeit keine klaren Kriterien welche Patientinnensubgruppe mit Mammakarzinom sich für eine somatische BRCA 1/2 Mutationsanalyse qualifiziert. Patientinnen mit klinisch sporadischem Brustkrebs ohne bekannte positive Familienanamnese können derzeit in erster Linie anhand des intrinsischen molekulären Phänotyps für eine somatische BRCA 1/2 Analyse selektiert werden. Es sind meist jüngere Patientinnen (<50 Jahre) mit triple negativen Mammakarzinomen, häufig mit G3 histologischem Grading, wo eine somatische BRCA 1/2 Mutationsanalyse durchgeführt wird. Histologische Kriterien am Mammakarzinom, welche potentiell eine Auswahl für eine solche Testung erleichtern kann, sind nicht etabliert. Historisch bekannte histologische Subtypen, wie das medulläre Mammakarzinom stellen einen histologischen Subtyp dar, welcher gehäuft aber nicht exklusiv bei BRCA 1 positiven Keimbahnmutationen vorkommen kann. Das medulläre Mammakarzinom ist in der Regel ein wenig differenziertes G3 Karzinom und wird durch eine serpentinartige Tumorzellformation, scharfe Abgrenzung zur Tumorperipherie und eine starke begleitende lymphozytäre Reaktion gekennzeichnet. Obwohl die Mehrzahl der BRCA 1 positiven Mammakarzinome in die triple negativen oder sog. basal differenzierten Tumorsubgruppen gehört, nicht alle triple negativen Mammakarzinome sind BRCA 1 positiv. BRCA 2 positive Mammakarzinomen stellen eine noch heterogenere Gruppe von Tumoren dar. Es sind weder spezifische histologische Merkmale noch ein klar definierter intrinsischer Phänotyp bei BRCA 2 positiven Karzinomen zu treffen. BRCA 2 positive Mammakarzinome zeigen ein breites Spektrum von histologischen Subtypen und sind häufig Luminal A / B Subtypen mit Hormonrezeptor positiven Tumorzellen.

Eine PARP Inhibitor resp. eine Platinhaltige Therapie mit Olaparib, welche bei serösen Typ II high grade Ovarialkarzinomen bei somatischer BRCA1/2 Mutationen eine bereits etablierte Therapie ist, kann bei Mammakarzinom zurzeit bedingt eingesetzt werden. Die Rolle der somatischen BRCA 1/2 Mutationen beim Mammakarzinom hat zunehmend an Bedeutung gewonnen, da die genetische Beratung und die damit verbundene Wahl von weiteren Testverfahren im Blut oder am Tumorgewebe keine klaren für beide Gene zutreffenden Selektionskriterien hat. Vorerst werden Selektionskriterien hauptsächlich anhand einer positiven Familienanamnese und eines triple negativen intrinsischen Phänotyps gestellt. Somatische BRCA1 Allel-Verluste kommen häufiger bei ER negativen (39%) als in ER positiven (12%) sporadischen Mammakarzinomen vor. In nicht selektierten triple negativen Mammakarzinomen ohne Kenntnis der Familienanamnese können in ca. 19% BRCA 1/2 Mutationen einschliesslich auch somatische Mutationen gefunden werden (15% BRCA 1 und 3.9% BRCA 2).

Der Begriff 'BRCAness' ist definiert als DNA Repair Verlust der BRCA 1/2 Gene ohne Nachweis einer Keimbahnmutation, welche eine BRCA 1/2 Gene Inaktivierung, analog wie bei Keimbahnmutationen, zur Folge hat, wobei die Funktionsverluste in der Literatur widersprüchlich diskutiert wurden. Wahrscheinlich sind diese kontroversen Daten auf die diverse Technologie Plattformen für DNA Verlust Analyse (MPLA, qPCR, aCGH) zurückzuführen. Gemäss wenigen Studien liegt eine BRCA 1 ähnliche Gen-signatur ('BRCAness') in ca. 15-18% der Mammakarzinome vor, und diese zeigen ein besseres Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie. BRCA 2 ähnliche Signaturen wurden in Hormonezeptor positiven Mammakarzinomen beschrieben u.a. auch in Zusammenhang mit besserem Ansprechen auf Anthrazyklin-basierte adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapien. Welche Technologie betreffend DNA Funktionsverlust resp. eines BRCAness Syndroms die spezifische Therapiewahl am besten erfassen kann, ist zurzeit nicht geklärt und bedarf weiteren klinischen Validierungsstudien.

Somatische BRCA 1/2 Mutationen im Formaldehyd fixierten Tumorgewebe können nach heutigem Wissenstand mit Next Generation Sequencing (NGS) Technologie als Standardmethode analog zu Testing im Typ II Ovarialkarzinomen bestimmt werden. Die Einteilung der gefundenen Mutationen erfolgt nach Eccles in fünf Klassen: (1) nicht pathogen, (2) wahrscheinlich nicht pathogen, (3) unklare Signifikanz, (4) wahrscheinlich pathogen, (5) definitiv pathogen. Ob die definitiv pathogenen Mutationen in Klasse 5 ohne positive Familienanamnese eine genetische Beratung benötigen und ob diese Patientinnen von anderen Chemotherapie Optionen profitieren, werden in klinischen Studien getestet. Zurzeit läuft die OLYMPIA - Phase III Studie, welche die Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Olaparib untersucht.

## References

1. Eccles DM et al (Annals of Oncology, 2015): BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance.
2. Rhiem K et al (Anticancer Research, 2010): Sporadic breast carcinomas with somatic BRCA1 gene deletions share genotype/phenotype features with familial breast carcinomas.
3. Oza AM et al (Annals of Oncology, 2015). Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial.
4. Muggia F et al (Annals of Oncology, 2011): BRCA genes: lessons learned from experimental and clinical cancer.
5. Hennessy BT et al (Journal of Clinical Oncology, 2010): Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer.
6. Kwon JS et al (Journal of Clinical Oncology, 2010): Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors.
7. Mafficini A et al (Oncotarget, 2016): BRCA somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing.

## Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Zsuzsanna Varga  
 Departement Pathologie und Molekularpathologie  
 Universitätsspital Zürich  
 zsuzsanna.varga@usz.ch

## Verleihung der Pfizer-Forschungspreise 2017

Die Pfizer-Forschungspreise 2017 wurden am 26. Januar 2017 in Zürich verliehen.

12 Forschungsarbeiten wurden in diesem Jahr mit dem Forschungspreis geehrt.

Im Bereich Onkologie ging der Preis an PD Dr. Carsten Riether, Inselspital/Universität Bern und Dr. Christian Martijn Schürch, Universität Bern (**Abb. 1**) für ihre Arbeit «Resistente Leukämienstammzellen durch Kombinationstherapie endgültig eliminieren?». Die Forschungsarbeit wurde in Science Translational Medicine. 2015 Jul 29; 7 (298)ra119 veröffentlicht.

Des Weiteren wurde im Bereich Onkologie Dr. Anastasios Stathis, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona (**Abb. 2**) für seine Arbeit «Klinisches Ansprechen des NUT Midline Karzinoms (NMC) auf OTX015/MK-8628» ausgezeichnet. Seine Forschungsarbeit wurde in Cancer Discov. 2016 May;6(5):492-500 herausgegeben.



Abb. 1 PD Dr. Carsten Riether, Inselspital und Universität Bern (links) und Dr. Christian Martijn Schürch, Universität Bern (rechts)



Abb. 2 Dr. Anastasios Stathis, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona (rechts)

## Next Generation Sequencing: Progress and Challenge

Luca Quagliata, Michel Bihl, Spasenija Savic, Luigi Terracciano  
 Institute of Pathology, University Hospital Basel, Switzerland

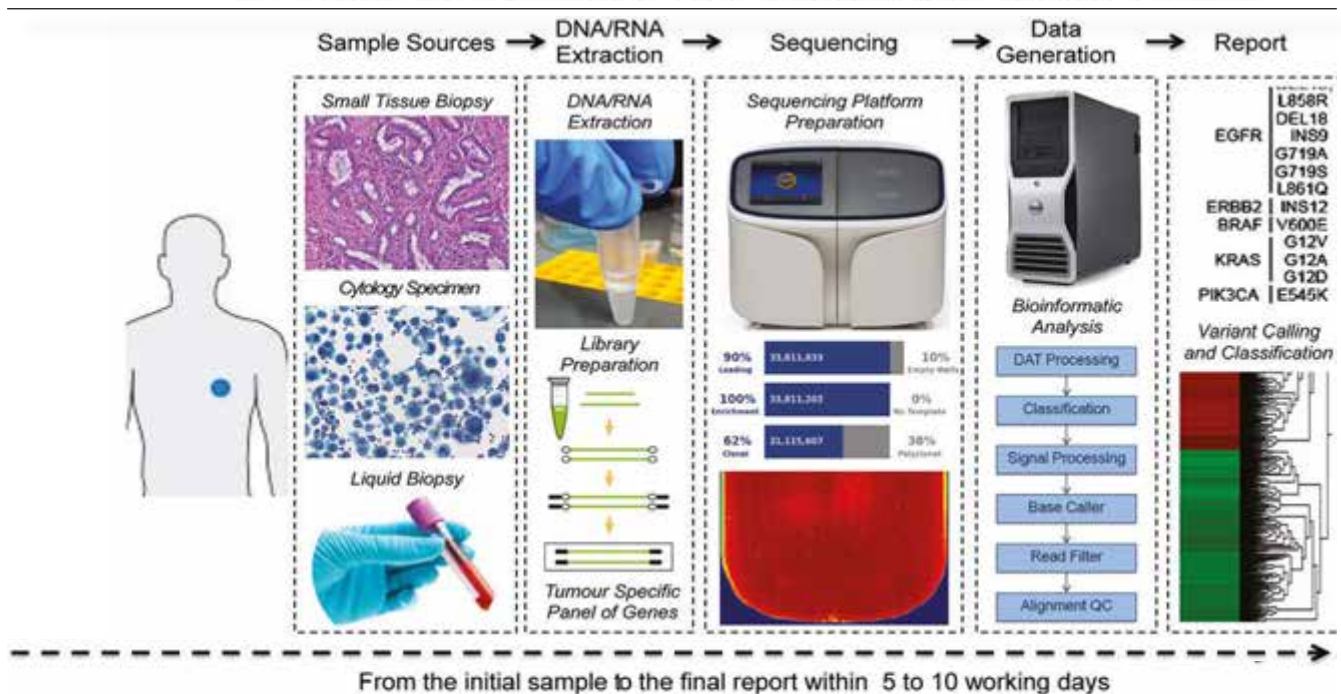
Next generation sequencing (NGS) technologies have revolutionized the field of genomics, allowing the fast and cost-effective generation of genome-scale sequence data with exquisite resolution and accuracy [1]. Since the accomplishment of the human genome project in the year 2001, many clinically relevant genomic discoveries have been made. Nowadays molecularly informed clinical decision making has become reality, like for choosing the most appropriate therapeutic agent, making a diagnosis or assessing the risk of developing a certain type of disease [2]. The journey to so called Precision Medicine in oncology has only started and using genomic information to therapeutically target specific genotypic and biological biomarkers for individual patients holds the promise of improving clinical outcomes and patient care. With an unprecedented drop in sequencing costs and technological progress, NGS platforms have quickly entered

pathology laboratories, replacing assays for single-target characterization (e.g. the canonical Sanger sequencing method) [3]. Through the high-throughput generation of millions of short nucleic acid sequences, NGS allows for the simultaneous evaluation of many genes, if not the entire genome, at once. Notably, NGS platforms are not only faster, more efficient and less expensive but also provide information not achievable by gene-specific targeted hotspot based mutation assays [4].

In clinical practice targeted-NGS, assaying a pre-defined number of genes, usually in the range of 20 to 150, can successfully be performed from only a few ng of DNA and RNA, respectively. Importantly in >95% of cases routinely processed small tumour biopsies and cytology specimens provide enough DNA for NGS. Especially in lung cancer such small tumour specimens are commonly the only material available for predictive molecular marker analyses [5, 6]. The high sensitivity of NGS even allows for non-invasive targeted multigene analysis of cell free tumour DNA in the blood (liquid biopsy) [7]. Molecular alterations of cancer cells are dynamic during the course of disease and development of secondary resistance mechanism to targeted drugs are complex and represent a huge therapeutic challenge [8]. NGS on repeated liquid biopsies allows to monitor the disease and to identify the underlying genetic mechanism for secondary resistance to targeted drugs at tumour progression [9]. The knowledge of the genetic alteration leading to secondary resistance enables for an appropriate adaptation of the treatment. Current NGS assays specifically designed for liquid biopsies have a limit

Figure 1

### NGS Procedure Overview In a Nutshell: Step by Step From Sample to Report





of detection at low allelic frequencies down to 0.1% with a sensitivity of detecting relevant mutations of about 80%. In practice, after extraction and quantification, the nucleic acid is amplified through a number of molecular biology processes, known as library preparation, and eventually sequenced on a sequencing platform to generate raw data (each sequencing run typically produces GBs of data) (figure 1) [4]. Using a combination of highly sophisticated pipelines of bioinformatics algorithms, many commercial solutions are nowadays available, NGS data are analysed and the findings are reported in an integrated pathology report [10]. In our daily practice the turn-around time between acquisition of a tumour sample in the molecular pathology laboratory and reporting ranges between 5-10 days, allowing for a timely integration of genetic findings into clinical decision making.

NGS data analysis can identify activating/deactivating alterations including missense, nonsense, splice-site, frameshift and insertion/deletion mutations. These types of mutations are collectively called as single or multiple nucleotide variants (SNV or MNVs). However, NGS can also detect more complex genomic alterations such as copy number variants (CNVs). Examples of CNVs include loss (deletion) of tumour-suppressor genes or gain (amplification) of oncogenes. Finally, using NGS, it is also possible to evaluate chromosomal translocations, deletions, duplications or inversions, known as structural genomic rearrangements.

Given the complexity and the amount of generated data, the increasing use of NGS technologies in cancer genomic profiling has raised new challenges for pathology laboratories. One of the key tasks for molecular professionals is to standardise the interpretation and reporting of cancer-associated sequence variants detected during sequencing. A joint multidisciplinary working group made of members from the Association for Molecular Pathology (AMP), the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the College of American Pathologists (CAP) has recently attempted to set out guidelines by describing a system for evidence-based variant categorisation and the process of variant annotation, classification, and reporting [1, 11]. The continuously increasing pace of NGS adoption presents additional challenges including data processing and storage, management and interpretation as well as sequencing quality control. Thus far, many computational tools have been developed for analysing NGS data at the various steps, including basecalling, alignment of sequence reads to a reference, de novo assembly, variant detection and genome annotation. Moreover, development of commercial as well as non-commercial advanced analytical platforms for clinical genomics is an ongoing process [12]. These platforms, starting from the annotated variants, use advanced algorithms to enable easier interpretation of genomic data, identification of pathogenic variants and the generation of reports to be stored in a database [13].

A data network that integrates the molecular makeup of disease generated from omics data with clinical data of individual patients could drive the development of a more accurate classification of disease and could ultimately enhance diagnosis and treatment [14]. Such progress can only be achieved through the collection of large federated pools of information that include patients' genomic and clinical data [14, 15]. A great challenge in the near future will therefore involve connecting different databases, especially in terms of data privacy, data exchange and interoperability.

## References

1. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4-23.
2. Doherty M, Metcalfe T, Guardino E, et al. Precision medicine and oncology: an overview of the opportunities presented by next-generation sequencing and big data and the challenges posed to conventional drug development and regulatory approval pathways. *Ann Oncol* 2016;27:1644-6.
3. Sabatini LM, Mathews C, Ptak D, et al. Genomic Sequencing Procedure Microcosting Analysis and Health Economic Cost-Impact Analysis: A Report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2016;18:319-28.
4. Cottrell CE, Al-Kateb H, Bredemeyer AJ, et al. Validation of a next-generation sequencing assay for clinical molecular oncology. *J Mol Diagn* 2014;16:89-105.
5. Hiley CT, Le Quesne J, Santis G, et al. Challenges in molecular testing in non-small-cell lung cancer patients with advanced disease. *Lancet* 2016;388:1002-11.
6. Hirsch FR, Suda K, Wiens J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2016;388:1012-24.
7. Pantel K, Diaz LA, Jr., Polyak K. Tracking tumor resistance using 'liquid biopsies'. *Nat Med* 2013;19:676-7.
8. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Lung cancer screening: latest developments and unanswered questions. *Lancet Respir Med* 2016;4:749-61.
9. Webb S. The cancer bloodhounds. *Nat Biotechnol* 2016;34:1090-1094.
10. Fang H, Bergmann EA, Arora K, et al. Indel variant analysis of short-read sequencing data with Scalpel. *Nat Protoc* 2016;11:2529-2548.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
12. Genomes Project C, Auton A, Brooks LD, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68-74.
13. Hayes DN, Kim WY. The next steps in next-gen sequencing of cancer genomes. *J Clin Invest* 2015;125:462-8.
14. Yohe SL, Carter AB, Pfeifer JD, et al. Standards for Clinical Grade Genomic Databases. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:1400-12.
15. Smedley D, Haider S, Durinck S, et al. The BioMart community portal: an innovative alternative to large, centralized data repositories. *Nucleic Acids Res* 2015;43:W589-98.

## Correspondence:

PD Dr. Spasenija Savic Prince, Institute of Pathology  
University Hospital Basel, Switzerland  
spasenija.savicprince@usb.ch

## Liquid Biopsies in the personalized therapy of cancer patients

Ursula Amstutz<sup>1,\*</sup>, Lena Sokol<sup>2,\*</sup>, Erik Vassella<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> University Institute of Clinical Chemistry and Center for Laboratory Medicine

Inselspital Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

<sup>2</sup> Institute of Pathology, University of Bern, Switzerland

\* All authors contributed equally to this article.

### Targeted cancer therapies require molecular tumor profiling

The uncovering of the molecular changes that drive carcinogenesis has enabled the development of agents specifically targeting tumor cells. These targeted therapies offer the advantage of preferentially inhibiting growth or inducing death of tumor cells with less impact on healthy cells compared to conventional chemotherapy. Given the mechanism of action of targeted therapies aimed specifically at pathways altered in cancer cells, therapeutic options often depend on particular tumor-specific mutations. For example, first generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as erlotinib and gefitinib have been found to be most effective against non-small cell lung cancer (NSCLC) cells that carry specific activating mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene [1].

An important challenge in the clinical use of targeted cancer therapies is the development of resistance, which is often due to secondary mutations. For example the p.T790M mutation in the *EGFR* gene occurs in approximately 50% of NSCLC patients treated with first-generation TKIs and confers resistance to these agents [1]. The occurrence of such therapy-induced or -selected mutations can be exploited for the development of new therapies. Patients with the secondary *EGFR* p.T790M mutation can be treated with the third generation TKI osimertinib [1]. However, a therapy-induced p.C797S mutation may occur which confers resistance to osimertinib [2].

### Liquid biopsies

Given their restriction to tumors with specific molecular changes, analysis of tumor DNA has become an essential companion diagnostic to targeted cancer therapies. Traditionally, molecular analysis is performed on tumor DNA from small biopsies or cytology specimens. Recently, a novel approach for the molecular analysis of solid malignancies has emerged as a complement to repeated biopsy of

tumor tissue. It has been discovered that both entire cells and cell-free DNA (cfDNA) originating from cancer tissue are commonly observed in the circulation of patients with cancer [3]. Similarly, cancer cells have been found to release exosomes, small vesicles containing proteins, DNA and RNA. These circulating tumor cells (CTCs), cell-free tumor DNA (ctDNA) and exosomes can be leveraged to perform analyses of cancer-specific molecular alterations based on a blood sample, an approach known as «liquid biopsy» [3]. Less invasive for obtaining diagnostic material, liquid biopsies are attractive as a complement to tissue biopsies, allowing for more frequent monitoring of molecular changes and enabling molecular characterization in situations where tumor tissue is not accessible. In addition, tumor heterogeneity represents a challenge in traditional biopsy, as the biopsied tissue section may not represent all molecular alterations present, particularly in metastatic disease. As ctDNA recovered from liquid biopsies stems from all parts of the tumor, it bypasses the challenge of tumor heterogeneity, making it exceedingly useful for monitoring intratumoral or intrametastatic changes, something that a traditional biopsy cannot ensure [4,5].

### Circulating tumor DNA

Currently, the analysis of circulating cell-free tumor DNA (ctDNA) is the most commonly used approach for molecular analyses of liquid biopsies. Ongoing studies and clinical trials are investigating the potential of molecular profiling based on ctDNA to guide therapeutic decision-making. These studies are evaluating the utility of liquid biopsies to detect residual disease, for early detection of disease progression, the monitoring of therapeutic response, and the detection of therapeutically relevant molecular changes during the course of treatment [4,6].

In this context, the first diagnostic application of liquid biopsies based on the analysis of ctDNA has emerged for the detection of p.T790M, which has become crucial for therapeutic decision making in patients progressing under first-generation anti-EGFR TKIs [7].

For the analysis of ctDNA from a liquid biopsy, blood is taken from the patient, and centrifuged to remove cellular contaminants. If collected in standard EDTA tubes, this step must be performed shortly after the blood draw to prevent lysis of leukocytes and the resulting DNA release [8]. Alternatively, the blood can be collected in special cfDNA tubes with a stabilizing solution, enabling shipping at room temperature [9.] Subsequently, the cfDNA including a proportion of ctDNA is extracted from plasma. Even in cancer patients, cfDNA is derived primarily from healthy cells, and the proportion of tumor DNA can vary widely and may often be less than 1% of the total cfDNA [10]. As tumor load increases, the proportion of ctDNA may increase accordingly. In vivo, cfDNA has a very short lifetime in the circulation – less than 1 hour – allowing for monitoring of molecular changes in the cancerous tissues in real time [3]. However, the fast turnover of cfDNA raises an important point as to the best time for sample collection – be it during regression or following relapse, and is something that warrants further analysis.

Because it is mainly derived from apoptotic or necrotic cells, the bulk of cfDNA is highly fragmented, centering around 166 nucleotides in length, corresponding roughly to one turn around a histone octamer that normally packages DNA in cells [4]. This, added to the low proportion of tumor DNA and the low total amount of cfDNA that can be obtained from plasma, presents a challenge in the detection of cancer-specific mutations. Standard sequencing techniques, such as Sanger sequencing or pyrosequencing, have a detection limit of approximately 10-20% and therefore do not have sufficient sensitivity for this material [6]. However, new methods are being developed and adapted for liquid biopsy applications continuously, including next-generation sequencing (NGS) and droplet digital PCR (ddPCR).

### Droplet digital PCR for EGFR p.T790M testing

Our institutes and other diagnostic labs use ddPCR-based protocols to detect the secondary *EGFR* mutation, p.T790M, in cfDNA from patients progressing under first-line anti-EGFR TKIs. In this PCR-based method, the reaction containing DNA, primers, probes and polymerase is partitioned by encapsulation into thousands of lipid droplets [7]. With PCR amplification, different fluorescent signals for the wild-type and the mutation are generated and the fluorescence is measured individually for each droplet. With the low amount of material used for ddPCR from cfDNA, each droplet represents a signal from a single molecule of the target region. By counting droplets based on their fluorescence signal, the number of copies positive for the mutation is compared to those positive for the wild-type. In addition, the same method

is used to detect the primary *EGFR* mutation detected in the original biopsy. The proportion of the primary mutation detected in the cfDNA is indicative of the proportion of ctDNA in the blood. If no tumor DNA is detected, a negative liquid biopsy test result for p.T790M is not informative regarding the tumor's mutation status and a repeat analysis at a later time point or a tissue biopsy is indicated. On the other hand, if the primary mutation but no p.T790M is detected, the liquid biopsy provides evidence that the tumor may be negative for p.T790M. However, the resistance mutation may arise in the plasma later than the primary mutation, warranting a follow-up analysis [11]. Most importantly, a positive test result of the liquid biopsy for p.T790M has an excellent specificity for the presence of the mutation in the tumor, reflected by similar treatment outcomes with osimertinib compared to tissue-based analysis [12].

### NGS-based molecular profiling of ctDNA

Using ddPCR, it is possible to detect mutations with a frequency of less than 0.2% [7]. However, ddPCR, although highly sensitive, only detects specific mutations targeted by the assay used. Therefore, it is limited in the number of different mutations it can detect in cfDNA obtained from a single blood draw [4]. To obtain a more comprehensive molecular profile based on ctDNA, there is ongoing development of NGS methods adapted specifically for the analysis of liquid biopsies. Traditional NGS-based molecular profiling can only detect events with a frequency of >2%. Refinement of the NGS method allows the detection of variant frequencies below 0.1% [13]. Molecular barcoding of DNA to tag individual DNA molecules eliminates false results due to PCR amplification, while specifically developed bioinformatics tools eliminate sequencing errors [13]. The major advantage of these NGS-based approaches is their ability to simultaneously detect alterations, ranging from single point mutations to larger copy number variations, in multiple cancer-relevant genes, providing a better insight into the overall mutational landscape [14].

Based on such comprehensive molecular profiling, the analysis of ctDNA from liquid biopsies opens new possibilities for monitoring molecular changes occurring in the tumor in real time [15]. This may enable a more precise determination of plasma tumor DNA load as an indicator of treatment response or for the detection of residual disease, as well as the early identification of resistance mechanisms, allowing for a more rapid adaptation of treatment towards newly arising molecular alterations. For all these applications, the strength of liquid biopsies lies in the possibility of obtaining serial samples, providing a strong advantage for assessing the molecular dynamics of solid malignancies [15].

## References

1. Pakkala S, Ramalingam SS. Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Changing Treatment Paradigm. *Hematol Oncol Clin North Am* 31, 83–99 (2017).
2. Thress KS et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med* 21, 560–562 (2015).
3. Gold B, Cankovic M, Furtado LV, Meier F, Gocke CD. Do circulating tumor cells, exosomes, and circulating tumor nucleic acids have clinical utility? A report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 17, 209–224 (2015).
4. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating Tumor DNA as a Liquid Biopsy for Cancer. *Clin Chem* 61, 112–123 (2014).
5. Gautschi O, Aebi S, Heukamp LC. Successful AZD9291 Therapy Based on Circulating T790M. *J Thorac Oncol* 10, e122–3 (2015).
6. Diaz LA, Bardelli A. Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA. *J Clin Oncol* 32, 579–586 (2014).
7. Oxnard GR et al. Noninvasive Detection of Response and Resistance in EGFR-Mutant Lung Cancer Using Quantitative Next-Generation Genotyping of Cell-Free Plasma DNA. *Clin Cancer Res* 20, 1698–1705 (2014).
8. El Messaoudi S, Rolet F, Mouliere F, Thierry AR. Circulating cell free DNA: Preanalytical considerations. *Clin Chim Acta* 424, 222–230 (2013).
9. Toro PV et al. Clinical Biochemistry. *Clin Biochem* 48, 993–998 (2015).
10. Newman AM et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med* 20, 548–554 (2014).
11. Sorensen BS et al. Monitoring of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-sensitizing and resistance mutations in the plasma DNA of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with erlotinib. *Cancer* 120, 3896–3901 (2014).
12. Oxnard GR et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 34, 3375–3382 (2016).
13. Newman AM et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol* 34, 547–555 (2016).
14. Chabon JJ et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients. *Nat Commun* 7, 1–14 (2016).
15. Murtaza M et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 497, 108–112 (2014).

### Correspondence:

Prof. Dr. Erik Vassella  
 Institut für Pathologie  
 Universität Bern  
 CH-3008 Bern  
[erik.vassella@pathology.unibe.ch](mailto:erik.vassella@pathology.unibe.ch)



Brione, Valle Verzasca

## Basic, Translational and Clinical Research on Neuroblastoma: an Expanding Lausanne Tradition

Annick Mühlethaler-Mottet PhD<sup>1</sup>, Nicolo Riggì MD PhD<sup>2</sup>, Raffaele Renella MD PhD<sup>1</sup>, Maja Beck-Popovic MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Hematology-Oncology Research Laboratory & Pediatric Hematology-Oncology Unit, Division of Pediatrics

Department «Femme-Mère-Enfant», University Hospital of Lausanne, Lausanne, Switzerland

<sup>2</sup> Division of Experimental Pathology, Department of Laboratory Medicine, University Hospital of Lausanne, Lausanne, Switzerland

### Introduction

Neuroblastoma (NB) is a developmental tumor of young children arising from neural crest (NC)-derived progenitors committed to the sympathoadrenal lineage, which differentiate into adrenal chromaffin cells or sympathetic ganglia [1, 2]. NB represents approximately 8-10% of all childhood malignancies, but accounts for 15% of childhood cancer-related mortality. The hallmark of NB is its extreme biological and genetic heterogeneity leading to a broad spectrum of clinical outcomes ranging from cellular maturation or spontaneous regression to aggressive life-threatening disease. These phenotype patterns remain unchanged even with intensive multimodal treatment, due to the occurrence of drug resistances and the setting of persistent minimal residual disease [2-6]. Despite significant clinical and research achievements, only 50% of patients with newly diagnosed high-risk disease, and less than 10% of patients with recurring or refractory disease, will survive [4]. This dismal prognosis underscores the need for the development of alternative and improved therapies to offer the affected children enhanced prospects.

NB are stratified into risk groups (INRG, International NB Risk Group) based on well-defined prognostic factors including patient age at diagnosis, tumor stage, histopathological features, and MYCN amplification [5, 7]. In addition, NB are characterized by recurrent genetic copy number alterations which are predictive of clinical outcome. Numerical chromosomal alterations are associated with localized tumors and favorable outcome [8], while segmental chromosomal alterations (deletion of 1p, 3p, 4p and 11q, and/or gain of 1q, 2p and 17q) are associated with high-risk disease [7, 9, 10]. Recently, TERT rearrangement, and ATRX inactivation have been shown to identify aggressive disease with very poor outcome [11, 12].

In contrast to cancers in adults, NB as other pediatric tumors are characterized by only few recurrent somatic mutations. The anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene represents the most frequently mutated gene in NB. ALK

activating mutations have been described in 80% of familial NB, and in 6-12% of the sporadic case at diagnosis with three hot-spot of mutations localized in the tyrosine kinase domain [13-17]. The two most frequent mutations F1174L and R1275Q were shown to contribute to NB tumorigenesis in transgenic and knock-in animal models, in cooperation with MYCN, by providing pro-survival, proliferative, and anti-apoptotic signals. The ALK-F1174L mutation mediates an enhanced activation of its downstream signaling cascade and an increased oncogenic potential relative to other ALK mutations [13, 16, 18]. However, the precise molecular mechanisms remain unresolved. Moreover, the precise role of the ALK activating mutations or ALK-wt overexpression in NB tumor initiation and progression remains unclear. Indeed recent studies demonstrate the clonal selection of ALK mutations at relapse [17], however the presence of ALK clonal or subclonal mutation at diagnosis is not correlated with overall or progression-free survival highlighting a possible role of ALK-wt overexpression. As ALK-targeted therapy with crizotinib or second generation of inhibitors are entering clinical trials for NB, a better comprehension of the exact impact of ALK activation (through mutation or overexpression) in NB genesis and progression is of utmost importance.

The Pediatric Hematology-Oncology Research Laboratory (LHOP), which is affiliated to the Pediatric Hematology-Oncology Unit (HOP) at the University Hospital of Lausanne (CHUV), is a recognized competence center for the investigation of NB. Importantly, HOP is one of the reference centers for the diagnosis, treatment and management of NB in Switzerland (as defined by the Federal Strategy for Highly Specialized Medicine). The proximity and frequent interactions of the unit and its laboratory constitute a fertile ground for translational initiatives and investigations. In addition, longstanding collaborations between the unit and its laboratory with multinational treatment trial consortia (i.e. SIOPEN) are part of daily operations. Since its inception, LHOP has had the opportunity to collaborate with local partners. The main research projects of the LHOP focus on the investigation

of the role of key oncogenes such as ALK and TWIST1 in NB genesis and progression. Furthermore, collaborative efforts are underway focusing the epigenetic underpinnings of NB development and aggressiveness, thanks to a strong link which has been formed with the Division of Experimental Pathology. In the following paragraphs, we will briefly outline the ongoing research projects in this environment, which since its inception more than 30 years ago, remains dedicated to improving the understanding of NB and aims at paving the way for novel, effective and safe therapies for this disorder.

## **Analysis of ALK involvement in the maturation of the sympathoadrenal lineage and in NB proliferation and differentiation**

NB originates from aberrant and impaired differentiation of NC-derived sympathoadrenal progenitors. However, even though the genetic and biology of neuroblastoma is well characterized, research still lacks knowledge about the early and initial events that lead to tumor formation. Our recent work aiming to elucidate the early events of neuroblastoma tumorigenesis using NC progenitor cells (NCPC) suggested that two most frequent ALK activating mutations, ALK-F1174L and ALK-R1275Q, as well as ALK-wt overexpression impair the differentiation capacity of NCPC. Our current research focuses on the characterization of the specific impact of ALK gain-of-function mutations or ALK-wt overexpression, in the control of NC progenitor cell proliferation and fate, in the differentiation and maturation of neuroblasts of the sympathoadrenal lineage, as well as in NB initiation and progression. In addition, we aim to better characterize and compare the genes and signaling pathways specifically activated by the ALK activating mutations or by ALK-wt overexpression in NB tumors. With these studies, we aim to identify the precise implication of ALK activation in NB tumor initiation, to elucidate how ALK-mediated signaling may control progenitor cell maintenance and proliferation versus differentiation, and to get new insights into the molecular mechanisms responsible for dysfunctional neural crest cell maturation at the origin of NB development.

## **Investigation of TWIST1 function in neuroblastoma aggressiveness and metastasis**

The expression of the embryonic transcription factors TWIST1 and TWIST2 is frequently reactivated in cancer and correlates with poor prognosis across many neoplasms. TWIST1 and TWIST2 were shown to act as multifunctional oncogenes in various cancers, however their implication in NB remains poorly understood. We have recently observed that elevated TWIST1 expression in NB tumors is associated with poor survival both in high-

and low-risk groups and is strongly correlated with unfavorable prognostics factors of NB. In contrast, elevated TWIST2 expression is associated with better prognosis in all clinical stages. Our aims are thus to get a better insight into the implication of TWIST1/2 in NB pathogenesis. Specifically, we will investigate in preclinical metastatic models the precise functions of TWIST1 in mediating NB tumorigenic and metastatic properties using primary and established NB cells silenced for TWIST1 with the CRISPR-Cas9 technology. Furthermore, we intend to meticulously dissect the mechanisms and signaling cascades activated by TWIST1 that contribute to the aggressive nature of NB at a molecular level. The characterization of the molecular machinery and signaling cascades activated by TWIST1 will not only significantly contribute to our understanding of NB biology but also lead to the identification of new therapeutic targets.

## **Development of NB patient derived xenograft models**

Patient derived xenograft (PDX) models are currently widely used in cancer research to study cancer biology and drug development as they faithfully resemble the original tumor from which they were developed at the histological, transcriptomic, proteomic and genomic levels [19, 20]. Therefore, the LHOP is also currently developing NB PDX models which may serve as clinically relevant models for the study of high-risk NB cancer biology and to provide preclinical models for the development of new targeted therapy assays. To reflect the large diversity of NB disease, NB PDX are generated by implantation of primary tumor explants or disseminated NB cells with distinct genetic alterations, such as MYCN amplified or non-amplified tumors.

## **Analysis of the epigenetic determinants of malignancy in NB**

Large-scale sequencing studies have implicated increasing numbers of transcription factors (TFs), chromatin modifiers and histones as direct targets of mutations and rearrangements in cancer [21]. These genetic alterations are now recognized to play critical roles in cellular transformation by altering key transcriptional programs involved in cellular differentiation, plasticity and proliferation [22]. Aberrant epigenetic programs and hierarchies of cellular differentiation and tumorigenic potential are concepts particularly relevant to the biology of human tumors. This notion is particularly evident in pediatric cancers, where few genetic alterations initiate the development of primitive tumors displaying remarkable plasticity potential. Despite their low incidence, pediatric tumors therefore provide a unique opportunity to characterize the impact of epigenetic programs in relative isolation from the com-

plex genomic aberrations typical of adult malignancies. The detailed characterization of these alterations requires the coordinated analysis of aberrant transcriptional regulators and their effects at large numbers of sites across the genome. This task can be facilitated by two recent developments: the use of chromatin immunoprecipitation and high-throughput sequencing to map protein-DNA interactions (ChIP-seq) and the definition of a 'histone code' of post-translational histone modifications associated with the activation state of regulatory elements [23]. This combination allows the comprehensive identification of the chromatin landscape ('epigenome') of a given cell type across the genome. Signature chromatin structures can then be used to identify promoters, transcripts, enhancers, silencers and repressive chromatin domains. They also inform on the regulatory state assumed by a given DNA element in a specific cell type or developmental state, for example, promoters that are active, repressed or 'poised' can be distinguished by the combined patterns of H3K4 and H3K27 tri-methylation [24]. These advances have been particularly important for the genome-wide identification of enhancer elements, revealing their primordial role for a large number of regulatory events in transcription and their strong link to cell identity [25]. Similar approaches based on the analysis of chromatin marks on a genome-wide scale have great potential for elucidating the contributions of altered transcriptional regulation to cancer. The impact and the systematic survey of epigenetic states and changes in cancer may be particularly relevant in the context of tumors in which subpopulations of cells with distinct developmental programs are established, resulting in diverse phenotypic properties including differentiation and tumorigenic hierarchies [26]. Intratumoral hierarchy that governs cellular differentiation and tumor initiating potential, as well as associated epigenetic events are increasingly appreciated to regulate the behavior of at least a subset of cancer types [26]. Haematopoietic malignancies as well as a growing number of solid tumors have been shown to contain a subpopulation of cells possessing tumor initiating capability and stem cell properties, including expression of embryonic stem cell genes and self-renewal potential. These cells, termed cancer stem cells (CSC), are generally believed to represent the tumor repopulating force, preserving their own numbers through self-renewal, and generating a more differentiated progeny that composes the bulk of the tumor [26]. In addition to providing a driving force for tumor growth and maintenance, CSC may be more resistant to conventional anti-cancer therapy, consistent with their presumed role in relapse following therapy. Accordingly, CSC transcriptional signatures are highly predictive of overall patient survival supporting their clinical relevance [27]. It follows that attempts to increase therapeutic effectiveness in tumors with a documented cellular hierarchy should include

strategies that target not only rapidly dividing bulk and progenitor cells, but CSC as well. Since CSC share the same genetic alterations with the more differentiated cancer cells to which they give rise, it is believed that their defining properties are rooted in their epigenetic state. Better understanding of the regulatory circuitries that sustain CSC-specific transcriptional programs and plasticity within primary tumors is therefore a critical goal with broad implications for therapy [28].

As an aggressive embryonic, heterogeneous and plastic disorder, NB qualifies as a highly pertinent tumor for CSC identification. Indeed, NB is strongly suspected to contain hierarchically organized cell populations, including a stem-like population of tumor-initiating cells, harboring the tumor-driving force and responsibility for recurrence after radio- or chemotherapy [29]. Major efforts have been dedicated to the isolation, characterization and enrichment of such cells that closely retain the features of the tumor cell of origin [29]. NB CSC show high tumor initiating potential *in vivo*, and are enriched in stemness TFs and stem cell markers. Although no single marker or marker combination has yet emerged to isolate and define NB-CSC from patient tumors, stem cell-associated genes, CD133, CXCR4, ABCG2, NGFR-encoded p75, ALDH1A2 and SOX2, are candidate genes shared by NB CSC isolated by different methods from different sources [29]. Comprehensive epigenomic characterization is now needed to identify the core network and key features that define NB CSC and distinguish them from genetically identical but more differentiated cancer cells.

To characterize NB CSC, we have established matched pairs of primary cell cultures derived from different stage 4 human NB, either as CSC grown in serum-free, spherogenic culture conditions (**Figure 1, panel A**), or as differentiated NB cells grown as adherent monolayers in serum, as previously described [29]. Importantly, these alternative culture conditions confer NB cells distinct functional properties, particularly *in vivo* tumor-initiating potential upon orthotopic xenotransplantation. Differences in tumor initiating potential are accompanied by differences in stem cell marker expression, consistent with modulation of the stemness-differentiation axis by serum. To identify a comprehensive set of genes and regulatory elements that drive NB CSCs, we are acquiring high-resolution ChIP-seq profiles to annotate the epigenome of NB CSC and their matched non-stem NB cells from three different individuals. Using standard experimental and analytical bioinformatic tools we are progressively identifying epigenetic regions with exclusive activity in NB CSCs, likely key to their epigenetic state. In addition, chromatin state analyses are complemented by mRNA expression profiling, using whole-transcriptome sequencing (RNA-seq) (**Figure 1, panel B**).

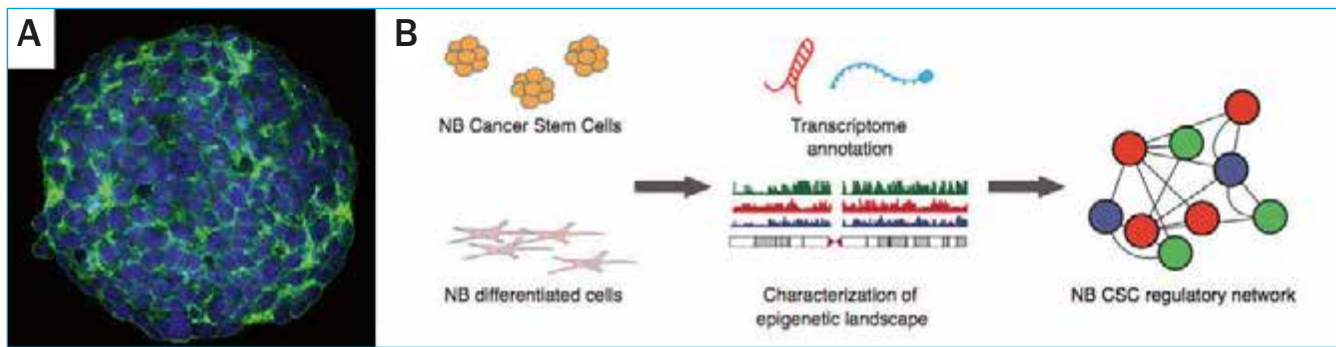


Figure 1. Panel A: Immunofluorescence of NB-patient derived neurosphere stained by F-actin (green) and DAPI (blue). Panel B: Surgically removed NB stage 4 samples are cultivated as spheres in stem cell conditions and as adherent non-stem cultures in medium supplemented with FCS. ChIP-seq analysis for a panel of relevant chromatin marks are performed for both cell type, and combined to deep RNA-seq to identify novel transcripts, to identify the regulatory network of NB-CSC.

The reconstruction of the regulatory network is providing us with a list of critical nodes in the epigenetic circuitry of NB CSCs that we are systematically disrupting utilizing shRNA, novel genome-editing technologies (CRISPR-Cas9), and, when possible, new epigenetic inhibitors, to highlight specific vulnerabilities. Our analysis is focusing particularly on TFs, well known to play critical roles in epigenetic reprogramming and cancer, as well as kinases and chromatin modifiers, whose pharmacological inhibition may represent innovative therapeutic approaches for this disease.

### International collaborative projects

The LHOP also participates in research projects of the European SIOP Neuroblastoma (SIOPEN) Biology group aiming to better integrate genomic, biologic and clinical data to refine risk-stratification and treatment strategies to improve NB patient outcome. In particular, efforts are ongoing to identify new targetable genetic alterations by

an in-depth characterization of NB recurrent genetic alterations by NGS sequencing, the identification of their prognostic impact and their role on NB oncogenesis. Clinicians and researchers from 25 European countries are part of SIOPEN and participate actively in increasing knowledge and improving treatment in patients with NB. Patients are currently registered on clinical trial protocols which cover all risk groups known in NB, as well as one NB-associated syndrome (OMS, opsoclonus-myoclonus syndrome) (Figure 2). The clinical and laboratory team in Lausanne coordinates the diagnostic investigation and data collection for LINES and HR-NBL1.7 on a national level (Figure 3), and provides clinical care support and expertise when necessary. Being the SIOPEN National Reference laboratory, we also provide centralized review of the biological data (cytogenetic analysis, etc) from assays performed in SIOPEN-participating local institutions.

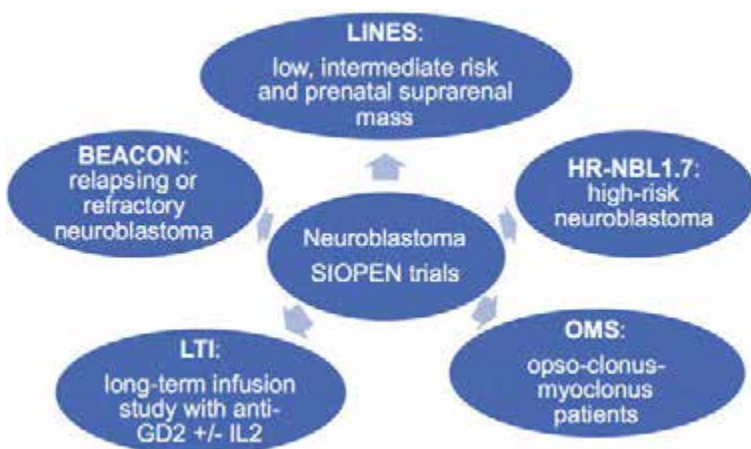
### Conclusion

Despite significant clinical and research achievements, NB remains a pediatric malignancy associated to a dismal prognosis. Continuing a multiple decade-long tradition of interest and contributions to this field, the LHOP and its NB research core collaborators in Lausanne remain committed to play a role in the increased understanding of NB with the hope for novel, effective and safe therapies for children affected by this severe condition. For any further information, or updates, please visit our website at [www.unil.ch/lhop](http://www.unil.ch/lhop).

### Acknowledgments

The LHOP is grateful to its generous funding agencies, including the Swiss National Science Foundation (SNSF Professorship to NR, and Project Grants to AMM and RR), the Stiftung Kinderkrebsforschung Schweiz, the Fondation pour la Recherche sur le Cancer de l'Enfant (FORCE), the Association Hubert Guouin «Cancer & Enfance» and the Novartis Foundation for Biomedical Research.

Figure 2. Current collaborative NB treatment trials under SIOPEN.





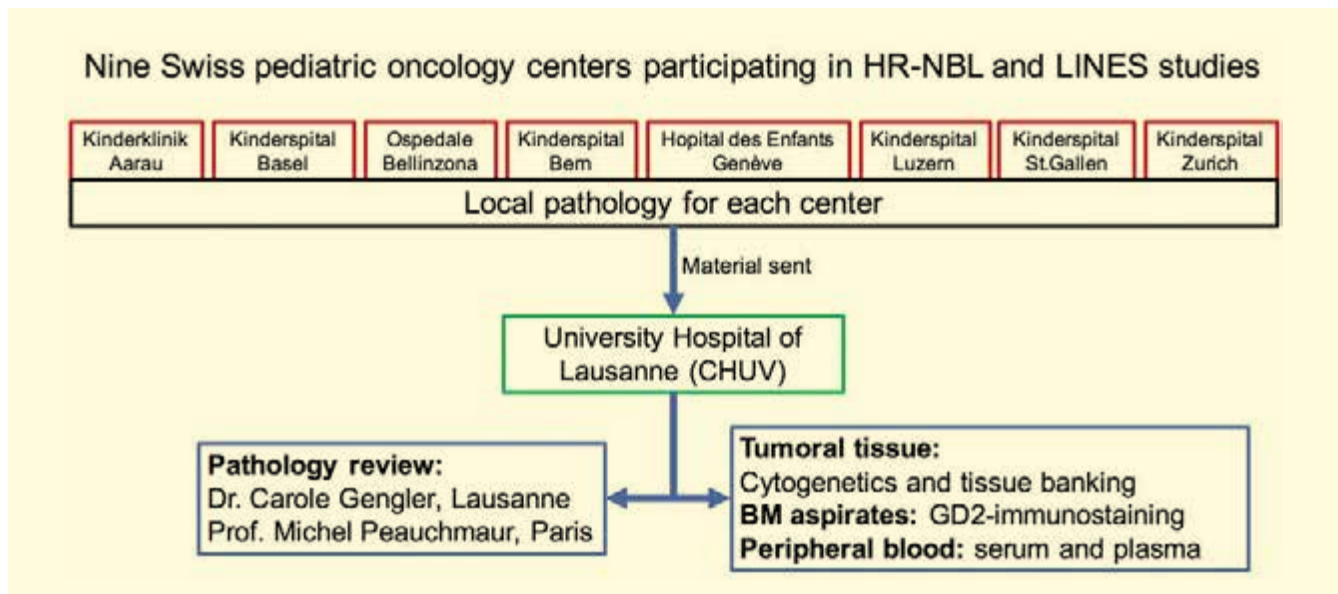


Figure 3. Lausanne National SIOPEN Reference Laboratory Diagnostic flowchart.

**Bibliography**

1. Jiang, M., Stanke, J. & Lahti, J. M. The connections between neural crest development and neuroblastoma. *Current topics in developmental biology* 94, 77-127, doi:10.1016/B978-0-12-380916-2.00004-8 (2011).
2. Cheung, N. K. & Dyer, M. A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 13, 397-411, doi:10.1038/nrc3526 (2013).
3. Brodeur, G. M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat.Rev.Cancer* 3, 203-216 (2003).
4. Maris, J. M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 362, 2202-2211, doi:10.1056/NEJMra0804577 (2010).
5. Cohn, S. L. et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27, 289-297, doi:10.1200/JCO.2008.16.6785 (2009).
6. Janoueix-Lerosey, I., Schleiermacher, G. & Delattre, O. Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene* 29, 1566-1579, doi:10.1038/onc.2009.518 (2010).
7. Pinto, N. R. et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 33, 3008-3017, doi:10.1200/JCO.2014.59.4648 (2015).
8. Schleiermacher, G. et al. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study). *Br J Cancer* 105, 1940-1948, doi:10.1038/bjc.2011.472 (2011).
9. Janoueix-Lerosey, I. et al. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 27, 1026-1033, doi:10.1200/jco.2008.16.0630 (2009).
10. Schleiermacher, G., Janoueix-Lerosey, I. & Delattre, O. Recent insights into the biology of neuroblastoma. *Int J Cancer* 135, 2249-2261, doi:10.1002/ijc.29077 (2014).
11. Valentijn, L. J. et al. TERT rearrangements are frequent in neuroblastoma and identify aggressive tumors. *Nat Genet* 47, 1411-1414, doi:10.1038/ng.3438 (2015).
12. Peifer, M. et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature* 526, 700-704, doi:10.1038/nature14980 (2015).
13. Chen, Y. et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 455, 971-974, doi:10.1038/nature07399 (2008).
14. George, R. E. et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 455, 975-978, doi:10.1038/nature07397 (2008).
15. Janoueix-Lerosey, I. et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 455, 967-970, doi:10.1038/nature07398 (2008).
16. De Brouwer, S. et al. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin Cancer Res* 16, 4353-4362, doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2660 (2010).
17. Bellini, A. et al. Deep Sequencing Reveals Occurrence of Subclonal ALK Mutations in Neuroblastoma at Diagnosis. *Clin Cancer Res* 21, 4913-4921, doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0423 (2015).
18. Montavon, G. et al. Wild-type ALK and activating ALK-R1275Q and ALK-F1174L mutations upregulate Myc and initiate tumor formation in murine neural crest progenitor cells. *Oncotarget* 5, 4452-4466 (2014).
19. Hidalgo, M. et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. *Cancer discovery* 4, 998-1013, doi:10.1158/2159-8290.cd-14-0001 (2014).
20. Zhang, X. et al. A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models. *Cancer research* 73, 4885-4897, doi:10.1158/0008-5472.can-12-4081 (2013).
21. Dawson, M. A. & Kouzarides, T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 150, 12-27, doi:10.1016/j.cell.2012.06.013 (2012).
22. Lee, T. I. & Young, R. A. Transcriptional regulation and its misregulation in disease. *Cell* 152, 1237-1251, doi:10.1016/j.cell.2013.02.014 (2013).

23. Zhou, V. W., Goren, A. & Bernstein, B. E. Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nat Rev Genet* 12, 7-18, doi:10.1038/nrg2905 (2011).
24. Bernstein, B. E. et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell* 125, 315-326, doi:10.1016/j.cell.2006.02.041 (2006).
25. Bulger, M. & Groudine, M. Functional and mechanistic diversity of distal transcription enhancers. *Cell* 144, 327-339, doi:10.1016/j.cell.2011.01.024 (2011).
26. Kreso, A. & Dick, J. E. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 14, 275-291, doi:10.1016/j.stem.2014.02.006 (2014).
27. Ben-Porath, I. et al. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat Genet* 40, 499-507, doi:10.1038/ng.127 (2008).
28. Suva, M. L. et al. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells. *Cell* 157, 580-594, doi:10.1016/j.cell.2014.02.030 (2014).
29. Coulon, A. et al. Functional sphere profiling reveals the complexity of neuroblastoma tumor-initiating cell model. *Neoplasia* 13, 991-1004 (2011).

## Correspondence:

Prof. Dr. Maja Beck-Popovic MD  
Pediatric Hematology-Oncology Unit  
Division of Pediatrics  
Department «Femme-Mère-Enfant»  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, BH11  
Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne  
Phone +41 (0)21 314 36 25, Fax +41 (0)21 314 05 03  
maja.beck-popovic@chuv.ch  
www.unil.ch/lhop



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

Das Lebenshaus

GIST-GRUPPE SCHWEIZ  
GROUPE GIST SUISSE

GIST-Gruppe Schweiz: Helga Meier Schnorf, Sterenweg 7, CH-6300 Zug  
Tel. 041 710 80 58, gist@gist.ch, www.gist.ch

## Gastrointestinale-Stromatumoren GIST

### Ausschreibung GIST-Preis Schweiz 2017

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

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

Das Preisgeld beträgt CHF 10'000.–

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

Arbeiten und Anträge können in Deutsch oder Englisch schriftlich bis zum 30.06.2017 an die Koordinationsstelle der GIST-Gruppe Schweiz eingereicht werden. Ein Komitee von Fachleuten entscheidet frei über die Vergabe des Preises. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

## GIST – tumeurs stromales gastro-intestinales

### Mise au concours du prix GIST Suisse 2017

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

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

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

Ce prix provient du Groupe GIST Suisse.

Les travaux et les demandes d'inscription peuvent être adressés en allemand ou en anglais par écrit d'ici le 30.06.2017 à la coordination du Groupe GIST Suisse. Un comité d'experts décidera librement sur la remise du prix. Tout recours juridique sera exclu.

## Neue Substanzen zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms

Christoph Driessen<sup>1</sup>, Christian Merkle<sup>2</sup>, Ulrich Mey<sup>3</sup>, Thomas Pabst<sup>4</sup>, Christoph Renner<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kantonsspital St. Gallen, <sup>2</sup>Amgen Schweiz AG, <sup>3</sup>Kantonsspital Graubünden, <sup>4</sup>Inselspital Bern, <sup>5</sup>Onkozentrum Hirslanden Zürich

**Keywords:** Multiples Myelom, Rezidivtherapie

### Abkürzungen:

ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
CR	Komplettes Ansprechen
Dara/Rd	Daratumumab/Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason
Dara/Vd	Daratumumab/Bortezomib/niedrigdosiertes Dexamethason
Elo/Rd	Elotuzumab/Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason
IMiD	Immunmodulatoren
Kd	Carfilzomib/niedrigdosiertes Dexamethason
KRd	Carfilzomib/Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason
MP	Melphalan/Prednison
MPT	Melphalan/Prednison/Thalidomid
ORR	Gesamtansprechrare
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
Pom/d	Pomalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason
Rd	Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason
TTNT	Zeit bis zur nächsten Therapie
Vd	Bortezomib/niedrigdosiertes Dexamethason
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen
VMP	Bortezomib/Melphalan/Prednison

Mit rund 530 Diagnosen entfallen in der Schweiz 1.4% der jährlichen Krebs-Neuerkrankungen auf das Multiple Myelom. Dabei sind Männer (56.1%) etwas häufiger betroffen als Frauen (43.9%) [1].

Die Wahl der Behandlungsstrategie wird durch verschiedene Faktoren wie das Alter, Komorbiditäten und die Fitness des Patienten beeinflusst. Wenn immer möglich wird primär nach einer kurzen Induktionstherapie eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) angestrebt. Um ein möglichst gutes Ansprechen über einen langen Zeitraum zu erreichen, erfolgt danach oft eine Konsolidierungsphase, welche aus konventioneller Chemotherapie oder einer erneuten Hochdosistherapie bestehen kann, und manchmal eine Erhaltungstherapie [2]. Das Therapieziel ist die komplette Remission oder Remission mit minimaler detektierbarer Resterkrankung. Ältere (>70-75 Jahre) und/oder Patienten mit Komorbiditäten, die für eine ASCT nicht in Frage kommen, werden primär mit systemischen Kombinationstherapien behandelt, teilweise gefolgt von einer Erhaltungstherapie. Dabei steht ein bestmögliches Ansprechen bei geringer Toxizität und Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund [2]. Neue Substanzen haben in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verlängerung des durchschnittlichen Überlebens von Myelompatienten beigetragen. Dies lässt sich auch für Patienten, die in der Schweiz ausserhalb von Studien und ohne Hochdosisthe-

rapie in den vergangenen 10 Jahren behandelt wurden, nachweisen [3]. In der VISTA-Studie wurde mit Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP) ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Melphalan/Prednison (MP, HR 0.695,  $p < 0.001$ ) erreicht [4]. Zudem wurde mit Lenalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) in der FIRST-Studie im Vergleich zu MP plus Thalidomid (MPT) ein verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS, 26.0 vs. 21.9 Monate, HR 0.69,  $p < 0.00001$ ) und ein finales medianes OS von 59.1 vs. 49.1 Monaten (HR 0.78,  $p = 0.00234$ ) beobachtet [5].

### Neue Substanzen für die Rezidivtherapie

Die Mehrzahl der Patienten erleidet nach der Primärtherapie des Myeloms ein Rezidiv. Bei einem Rezidiv nach einer progressionsfreien Zeit von mindestens 18 bis 24 Monaten nach erster ASCT sollte eine erneute ASCT in Betracht gezogen werden [6, 7]. Für die konventionelle Rezidivtherapie sind verschiedene Wirkstoffkombinationen in der Schweiz zugelassen, wie zum Beispiel Bortezomib/Dexamethason (Vd), Rd, oder Bortezomib/liposomales Doxorubicin, sowie ab der dritten Therapielinie Pomalidomid/d (Pom/d). Durch Zugabe von Cyclophosphamid kann die Wirksamkeit von Pom/d signifikant gesteigert werden [8], ebenso verbessert bei Gabe von Vd die zusätzliche Gabe von Thalidomid (VTD) Ansprechen und Krankheitskontrolle [9]. Seit Ende 2015 sind Carfilzomib und Elotuzumab ab der zweiten und Panobinostat ab der dritten Therapielinie in der Schweiz von der Swissmedic neu für die Behandlung von Myelompatienten in der Rezidivsituation zugelassen [10]. Keines dieser drei Medikamente ist jedoch derzeit kassenpflichtig (BAG). Im Ausland sind ferner Ixazomib (FDA) sowie Daratumumab (EMA und FDA) für die Rezidivtherapie zugelassen. Bendamustin ist für die Myelomtherapie in der Schweiz nicht zugelassen, aber ebenfalls gut wirksam und in der Regel nach Kostengutsprache durch den Versicherer zugänglich [11]. Eine vorgängige Sicherstellung der Finanzierung der Therapie ist derzeit bei Einsatz all dieser Substanzen in der Schweiz erforderlich. Für entsprechende Kostengutsprache gesuche bei der Krankenkasse ist es dabei wichtig, dass im Einzelfall dargelegt wird, warum zugelassene und kassenpflichtige Alternativtherapien in der konkreten Situation nicht einsetzbar sind.

### *Carfilzomib und Elotuzumab ab der zweiten Therapielinie*

Carfilzomib zeigt als Proteasominhibitor der 2. Generation eine höhere Selektivität als Bortezomib und wird gemäss Zulassung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wöchentlich i.v. über 10 Minuten appliziert. In der ASPIRE-Studie wurde mit Carfilzomib in Kombination mit Rd (KRd) im Vergleich zu Rd eine signifikante Verlängerung des medianen PFS um 8.7 Monate (26.3 vs. 17.6 Monate, HR 0.69,  $p=0.0001$ ) beobachtet [12]. 792 Patienten wurden für maximal 18 Zyklen mit Carfilzomib behandelt, Rd konnte bis zur Progression gegeben werden. Zum Zeitpunkt der Interimanalyse war das mediane OS noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch ein Trend zugunsten von Carfilzomib (HR 0.79,  $p=0.04$ ). Bei einer Gesamtansprechrate (ORR) von 87.1% (vs. 66.7%) erreichten 31.8% (vs. 9.3%) der Patienten unter KRd ein komplettes Ansprechen (CR). Unerwünschte Wirkungen  $\geq$  Grad 3 wurden in beiden Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit beobachtet (83.7% vs. 80.7%), wobei die mediane Gesamttherapiedauer unter KRd 88 Wochen, bzw. 57 Wochen unter Rd betrug. Von besonderem Interesse waren Dyspnoe (KRd: 2.8% vs. Rd: 1.8%), Herzversagen (3.8% vs. 1.8%), ischämische Herzerkrankungen (3.3% vs. 2.1%), Hypertonie (4.3% vs. 1.8%) und akutes Nierenversagen (3.3% vs. 3.1%). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 59.7% der Patienten unter KRd und 53.7% unter Rd auf. Die Inzidenz peripherer Neuropathie war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (17.1% vs. 17.0%) [12]. Bei Patienten, welche Carfilzomib in der zweiten Therapielinie erhielten, wurde ein medianes PFS von 29.6 Monaten (vs. 17.6 Monate, HR 0.69,  $p=0.008$ ) beobachtet. Nach zwei oder mehr vorangegangenen Therapien betrug das mediane PFS 25.8 Monate (vs. 16.7 Monate, HR 0.69,  $p=0.002$ ) [13]. Auch bei Patienten über 70 Jahre (23.8 vs. 16.0 Monate, HR 0.739,  $p=0.0521$ ) oder mit Hochrisiko-Zytogenetik ( $t(14;16)$  oder  $del(17p)$ ), 23.1 vs. 13.9 Monaten HR 0.639) zeigte sich unter Carfilzomib ein ähnlich deutlicher PFS-Vorteil [14, 15]. Carfilzomib ist zurzeit in der Schweiz in der Indikation und Dosierung der ASPIRE-Studie zugelassen [10].

Mit dem monoklonalen SLAMF7-Antikörper (*signaling lymphocytic activation molecule F7*) Elotuzumab wurde in Kombination mit Rd (Elo/Rd) in der ELOQUENT-2-Studie ein medianes PFS von 19.4 Monaten beobachtet (vs. 14.9 Monate unter Rd, HR 0.70,  $p<0.001$ ). Die 646 Patienten, die vorgängig median zwei Therapielinien durchlaufen hatten, wurden bis zur Progression oder dem Auftreten von untragbaren Toxizitäten mit Elotuzumab/Rd (28-Tage Zyklus) oder Rd behandelt. Die ORR unter Elotuzumab betrug 79% (vs. 66%) und der PFS-Vorteil wurde in allen untersuchten Subgruppen, inkl. älteren

Patienten ( $\geq 75$  Jahre) sowie bei Hochrisikogenetik beobachtet [16, 17]. Im Median war die Zeit bis zur nächsten Therapie (time to next treatment, TTNT) unter Elotuzumab mit 33 Monaten im Vergleich zu Rd (21 Monate, HR 0.62) um ein Jahr verlängert [17]. Bei der Interimanalyse zeigte sich mit einem medianen OS von 43.7 Monaten unter Elotuzumab gegenüber 39.6 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0.77, nicht signifikant) ein Trend zugunsten von Elotuzumab [17]. Als häufige unerwünschte hämatologische Wirkungen 3./4. Grades traten Neutropenie (34% vs. 44%) und Lymphozytopenie (77% vs. 49%) auf. Infektionen wurden bei 81% der Patienten unter Elotuzumab (vs. 74%) beobachtet, wobei Herpes Zoster Infektionen in der Elotuzumab-Gruppe häufiger waren als unter Rd (pro 100 Patienten-Jahre 4.1 vs. 2.2) [16]. Auffällig ist hier, dass die Zugabe des Antikörpers zwar nur eine geringe Steigerung der Ansprechrate bewirken konnte, dass sie jedoch die Zeit bis zur nächsten Therapie vergleichsweise deutlich, nämlich um 1 Jahr, verlängerte. Elotuzumab ist in der Schweiz in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ab der zweiten Therapielinie zugelassen [10].

### *Panobinostat ab der dritten Therapielinie*

In die PANORAMA-1-Studie wurden 768 Patienten, von denen beinahe die Hälfte bereits zwei oder mehr Therapielinien durchlaufen hatten, eingeschlossen. Histone-Deacetylase Inhibitoren wirken über verschiedene Signalwege auf Myelomzellen, unter anderem durch Inhibition des Proteinabbaus und eine Modulation des p53 Systems. Durch Erweiterung der Vd Standardtherapie um den Histone-Deacetylase-Inhibitor Panobinostat (3 Tage pro Woche 1+2 20 mg p.o., Wiederholung alle 3 Wochen) zeigte sich im Vergleich zu Placebo/Vd ein medianes PFS von 11.99 Monaten (vs. 8.08 Monate, HR 0.63, 05% CI 0.52-0.76,  $p<0.0001$ ) [18]. Das mediane OS betrug unter Panobinostat 33.64 Monate (vs. 30.39, HR 0.87,  $p=0.26$ ) und bei einer ORR von 60.7% erreichten 11% (vs. 6%) der Patienten ein komplettes und 17% (vs. 10%) ein beinahe komplettes Ansprechen. Unerwünschte Wirkungen 3./4. Grades wurden bei 96% der Patienten unter Panobinostat und 82% unter Vd beobachtet. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählten neben hämatologischer Toxizität (Thrombozytopenie Grad 3/4: 49% Panobinostat vs. 32% Placebo), Diarrhoe (Panobinostat: 68% vs. Placebo: 42%), Asthenie oder Fatigue (57% vs. 41%) und periphere Neuropathie (61% vs. 67%). Die wesentliche Grundlage der Zulassung von Panobinostat durch die Swissmedic waren Daten einer geplanten Subgruppenanalyse der Studie bei Patienten, welche bereits  $\geq 2$  Therapielinien inklusive Bortezomib und Immunmodulatoren (IMiD) durchlaufen hatten. Hier war der Vorteil im PFS besonders ausgeprägt zugunsten des Panobinostat-Armes (12.5 vs. 4.7 Monate, HR 0.47). Bei dieser schwierig zu

behandelnden Patientengruppe betrug die Rate des kompletten oder beinahe kompletten Ansprechens 21.9% (vs. 8.1%) und die mediane Dauer des Ansprechens 11.99 Monate (vs. 6.97 Monate) [19]. Weil in dieser Patientengruppe sowohl bei den mit Panobinostat behandelten Patienten als auch im Kontrollarm die mediane Behandlungsdauer bei 6 Monaten lag, führte Panobinostat nach Therapieende zu einer Krankheitsstabilität ohne Therapie für im Median weitere 6 Monate, verglichen mit 2.3 Monaten im Kontrollarm.

### *International zugelassene Therapien ohne derzeitige Swissmedic-Zulassung*

Ixazomib als erster oral verfügbarer Proteasom-inhibitor sowie Daratumumab als neuer Antikörper für die Myelomtherapie wurden mit positivem Ergebnis in Phase III Studien untersucht und von ausländischen Zulassungsbehörden (FDA, EMA) bereits zugelassen, haben jedoch bisher keine Zulassung durch Swissmedic. Dies gilt auch für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason.

In der ENDEAVOR-Studie zeigte sich mit Carfilzomib/niedrigdosiertem Dexamethason (Kd) ein medianes PFS von 18.7 gegenüber 9.4 Monaten unter Vd (HR 0.53,  $p < 0.0001$ ) [20]. 898 mehrheitlich Bortezomib-vorbehandelte Patienten wurden in dieser Studie mit Carfilzomib in einer Dosierung von 56 mg/m<sup>2</sup> (infundiert über 30 min) zweimal wöchentlich behandelt. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen  $\geq 3$ . Grades zählten Anämie (Kd: 14% vs. Vd: 10%), Hypertonie (9% vs. 3%), Thrombozytopenie (8% vs. 9%) und Pneumonie (7% vs. 8%) [20]. Unter Carfilzomib traten selten, allerdings signifikant häufiger als mit Bortezomib, kardiovaskuläre sowie renale Nebenwirkungen auf (Herzinsuffizienz Grad  $\geq 3$  mit 5% unter Kd vs. 1.8% unter Vd). Patienten mit signifikant eingeschränkter kardialer Funktion waren von der Studie ausgeschlossen. Der PFS-Vorteil unter Carfilzomib wurde auch bei Patienten mit erhöhtem zytogenetischem Risiko (8.8 vs. 6.0 Monate, HR 0.646), nach vorgängig zwei oder mehr Therapien (14.9 vs. 8.4 Monate, HR 0.60) und in allen Altersgruppen beobachtet [21-23]. Der grösste PFS-Unterschied wurde hier bei Patienten  $\geq 75$  Jahre festgestellt (18.7 vs. 8.9 Monate, HR 0.38) [23].

Die TOURMALINE-MM1-Studie hat den oralen Proteasom-inhibitor Ixazomib plus Rd mit dem Therapiestandard Rd verglichen. In der protokollgemässen definitiven Analyse des primären Endpunktes zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse wurde eine deutliche Verbesserung des medianen PFS beobachtet (20.6 vs. 14.7 Monate, HR 0.74,  $p = 0.01$ ). Häufige unerwünschte Wirkungen (3./4. Grades) waren Neutropenie (18%/15% vs. 18%/16%), Anämie (9%/0% vs. 13%/0%) und Thrombozytopenie (12%/7% vs. 5%/4%). Die periphere Neuropathie-Rate betrug unter Ixazomib 27% (vs. 22.0%). Niereninsuffizienz (9% vs. 11%) und Herzinsuffizienz (4% vs. 4%)

traten mit vergleichbarer Häufigkeit in beiden Behandlungsarmen auf [24]. Bei guter Verträglichkeit kann die Kombination von Ixazomib/Rd als komplett orales Regime bezüglich Anwenderfreundlichkeit möglicherweise einen deutlichen Vorteil gegenüber der intravenösen/subkutanen Gabe von Proteasom-inhibitoren in Kombination mit Rd bieten. Diesbezüglich gibt es keine vergleichenden Studien. In der finalen Analyse für das Gesamtkollektiv fiel der Vergleich der Studienarme in der TOURMALINE-MM1-Studie nicht mehr statistisch signifikant aus und retrospektive Subgruppenanalysen implizieren, dass ein Vorteil von Ixazomib möglicherweise nur bei den Patienten entstand, welche 2-3 Vortherapien (vs. 1 Vortherapie) erhalten hatten (PFS 22 vs. 13 Monate, HR 0.62, CI 0.45-0.86) [24, 25]. Eine zuverlässige Schätzung der Grösse des zusätzlichen Effektes von Ixazomib in dieser Kombination ist daher derzeit noch nicht möglich. Die ersten Resultate der geplanten Interimanalyse der CASTOR- und POLLUX-Studien mit dem monoklonalen Antikörper Daratumumab (CD38-Antikörper) wurden kürzlich publiziert. In die CASTOR-Studie wurden 498 Patienten, welche vorgängig im Median zwei Therapielinien durchlaufen hatten, einer Therapie mit Daratumumab/Vd (Dara/Vd) oder Vd zugeteilt (Vd wurde in beiden Armen nach 8 Zyklen gestoppt und Daratumumab im experimentellen Arm bis zur Progression weitergegeben). Nach einem medianen Follow-Up von 7.4 Monaten war das mediane PFS im Daratumumab-Arm deutlich länger als im Kontrollarm (nicht erreicht vs. 7.2 Monate, HR 0.39,  $p < 0.0001$ ), weshalb die Entblindung der Studie durch das Data Monitoring Komitee empfohlen wurde [26]. Die zusätzliche Gabe von Daratumumab führte zu einer mehr als verdoppelten Rate qualitativ sehr guter Remissionen (VGPR oder CR) im Vergleich zum Kontrollarm. Auch die Kombination von Daratumumab mit Rd führte im Vergleich zu Rd in der POLLUX-Studie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS (nicht erreicht vs. 18.4 Monate, HR 0.37,  $p < 0.0001$ ) und die Studie wurde entblindet [27]. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen 3./4. Grades zählten in der CASTOR-Studie Thrombozytopenie (Dara/Vd vs. Vd 45.3% vs. 32.9%), Anämie (14.4% vs. 16%) und Neutropenie (12.8% vs. 4.2%) und in der POLLUX-Studie Neutropenie (Dara/Rd vs. Rd, 51.9% vs. 37%), Thrombozytopenie (12.7% vs. 13.5%) und Anämie (12.4% vs. 19.6%). In beiden Studien traten Infusionsreaktionen fast ausschliesslich ( $> 90\%$ ) im ersten Behandlungszyklus auf und nur sehr wenige waren Grad 3 (5-10%) Reaktionen, Grad 4 Reaktionen wurden nicht beobachtet [26, 27]. Die in der CASTOR und POLLUX-Studie mit Daratumumab erreichten Risikoreduktionen (HR 0.39 und 0.37) sind mit Abstand die besten Ergebnisse, die bisher in randomisierten Phase-III-Studien beim rezidierten Multiplen Myelom beobachtet wurden. Antikörper-basierte Thera-

pien werden zukünftig auch aufgrund der generell guten Tolerabilität wahrscheinlich einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung dieser Patienten einnehmen. Daratumumab ist von der EMA und der FDA als Monotherapie zugelassen für die Behandlung des rezidivierten, refraktären Multiplem Myeloms nach Vortherapie mit einem Proteasominhibitor und einem IMiD, die Ansprechrate liegt hier bei 30%. Seine Anwendung interagiert mit der routinemässigen Blutgruppenserologie und kann die Diagnostik des Therapieansprechens beim Myelom beeinflussen, was beim Einsatz berücksichtigt werden muss.

### Therapieentscheide beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom

Trotz der Verfügbarkeit von neuen Substanzen bleibt die Behandlung des rezidivierten oder rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms eine Herausforderung. Die Wahl der Rezidivtherapie richtet sich nach den Charakteristika der Erkrankung (z. B. Zytogenetik, Remissionsdauer, Vortherapie und Therapieansprechen darauf), Komorbiditäten und Toxizitäten (z. B. Knochenmarkreserve, Nierenfunktion, Polyneuropathie), Versorgungssituation, Mobilität (oral, parenteral) und Alter sowie den Therapiezielen (Remissionsqualität und maximiertes progressionsfreies Überleben vs. Krankheitskontrolle und Vermeidung von Sekundärkomplikationen, therapiefreie Zeit) [2, 28, 29]. Bei einer Remissionsdauer von weniger als 6 Monaten nach Ende der Primärtherapie sollte diese in der Regel nicht mit dem gleichen Therapieregime wiederholt werden und es ist ein Wechsel der Substanzklasse, zum Beispiel von IMiD zu Proteasominhibitor oder umgekehrt, empfehlenswert. Grundsätzlich kommen in dieser Situation die Optionen KRd, Kd, Elo/Rd, Ixazomib/Rd, Dara/Rd oder Dara/Vd als Therapien in Frage. Eine sehr kurze Remissionsdauer kann auf ein aggressives Rezidiv und möglicherweise eine Resistenz gegen eine ganze Wirkstoffklasse hindeuten [28]. Bei Patienten mit t(4;14), Hochrisiko-Zytogenetik oder anderweitig aggressiver Erkrankung sollte wahrscheinlich, wenn immer möglich, ein Proteasominhibitor in die Therapie einbezogen werden. Der Einsatz von Panobinostat ist ebenfalls besonders für Patienten mit aggressiven Krankheitsstigmata geeignet. Dieser Einsatz sollte wahrscheinlich meist in der dritten Linie sein, da Vortherapien mit IMiD und Proteasominhibitor erforderlich sind, allerdings noch eine ausreichende Knochenmarkreserve gegenüber der Hämatotoxizität von Panobinostat bestehen muss, die in späteren Linien oft nicht mehr gegeben ist. Die rein orale Therapie mit Rd oder Pom/d oder (Pom)/Cyclophosphamid/d oder Ixa/Rd ermöglicht Patienten, die darunter eine gute Krankheitskontrolle haben, eine maximale Unabhängigkeit von einer regelmässigen Therapieapplikation in der Klinik oder Praxis. Die Hinzunahme der Antikörper führt vor allem zu einer deutlichen Steigerung der Zeit bis zur

Krankheitsprogression bei nur geringer zusätzlicher Toxizität. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Bortezomib-, Carfilzomib-, Elotuzumab- oder Panobinostat-Dosis nicht reduziert werden [10, 30]. Im Zusammenhang mit Carfilzomib wurde von kardiovaskulären Ereignissen, wie zum Beispiel der Entstehung oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, berichtet. Die bestehenden kardiovaskulären Risiken sollten daher vor Behandlungsbeginn evaluiert und die Patienten diesbezüglich überwacht werden [10]. Panobinostat kann zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen und sollte daher bei Patienten mit erhöhtem Risiko oder bekannter QT-Zeit Verlängerung vorsichtig angewandt werden und eine Überwachung der Elektrolyte und regelmässige EKG-Kontrollen während der Behandlung sind angezeigt [10]. Die periphere Neuropathie ist eine Komplikation, welche als Folge der Myelom-Erkrankung (20%) oder der Therapie (75%) beobachtet wird [31]. Hier zeigte sich mit der subkutanen Verabreichung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Applikation eine signifikante Reduktion der peripheren Neuropathie (38% vs. 53%) [32]. Trotz der deutlich längeren Behandlungsdauer im Vergleich zu Rd (88 vs. 57 Wochen) zeigte sich in der ASPIRE-Studie unter Carfilzomib keine Zunahme der peripheren Neuropathie (17.1 vs. 17.0%) [12]. In der ELOQUENT-2 Studie betrug die periphere Neuropathie unter Elotuzumab (Elo/Rd) 15% vs. 9% unter Rd [17].

### Fazit

In den letzten Jahren wurden die Behandlungsoptionen beim rezidivierten oder rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom deutlich erweitert. Die Herausforderung besteht nun darin, die geeignete Therapie für die unterschiedlichen Patientengruppen zu definieren. Als übergeordnetes Ziel wird die Abwägung zwischen Wirksamkeit und Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität im Vordergrund stehen. Neue Triple-Therapien mit Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab oder Panobinostat eröffnen ab der zweiten bzw. weiter fortgeschrittenen Therapielinie deutlich verbesserte Therapiemöglichkeiten bei entsprechend selektionierten Patienten. Zum heutigen Stand sind Carfilzomib, Panobinostat und Elotuzumab von Swissmedic zugelassen. Ixazomib und Daratumumab sind im Rahmen von «Early Access» Programmen in der Schweiz verfügbar. Für keine dieser Substanzen besteht aktuell eine Kassenpflicht (Limitatio, SL) durch das BAG. In naher Zukunft werden weitere hochpotente und gut verträgliche Substanzen und Kombinationen unser Armamentarium zur Behandlung des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms bereichern.

Die Autoren danken Frau Dr. Catherine Haberthür-Müller von der IACULIS GmbH, Zürich für die Unterstützung bei der Anfertigung des Manuskriptes. Die Ausarbeitung des Artikels wurde finanziell von der Firma Amgen Switzerland AG unterstützt.

## Literatur

1. Krebsliga, Krebs in der Schweiz: wichtige Zahlen (Zeitraum 2008-2012). Krebsliga Schweiz, 2015.
2. Samaras, P., et al., Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 2015. 145:w14100.
3. Mey, U.J., et al., Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematol Oncol*, 2015.
4. San Miguel, J.F., et al., Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(4): p. 448-455.
5. Facon, T., et al., Final Analysis of Overall Survival from the First Trial. *ASH 2016*, Abstract 241.
6. Grovdal, M., et al., Autologous stem cell transplantation versus novel drugs or conventional chemotherapy for patients with relapsed multiple myeloma after previous ASCT. *Bone Marrow Transplant*, 2015. 50(6): p. 808-812.
7. Giral, S., et al., American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 21(12): p. 2039-2051.
8. Baz, R.C., et al., Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*, 2016. 127(21): p. 2561-2568.
9. Garderet, L., et al., Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(20): p. 2475-2482.
10. [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).
11. Stöhr, E., et al., Bendamustine in heavily pre-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2015. 141(12): p. 2205-2212.
12. Stewart, A.K., et al., Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(2): p. 142-152.
13. Dimopoulos, M.A., et al., Effect of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma by line of therapy: interim results from the phase 3 ASPIRE study. *EHA20 Congress 2015*, Vienna, Abstract S427, 2015.
14. Avet-Loiseau, H., et al., Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Based on Cytogenetic Risk Status: Subgroup Analysis from the Phase 3 Study Aspire (NCT01080391). *ASH Annual Meeting 2015*, Abstract 731, 2015.
15. Palumbo, A., et al., Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients (Pts) With Relapsed Multiple Myeloma (RMM) Based on Age: Secondary Analysis From the Phase 3 Study ASPIRE (NCT01080391). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2015. 15: p. e75-e76.
16. Lonial, S., et al., Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(7): p. 621-631.
17. Dimopoulos, M.A., et al., Eloquent-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - 3-Year Safety and Efficacy Follow-up. *Blood*, 2015. 126(23): p. 28-28.
18. San Miguel, J.F., et al., Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2014. 15(11): p. 1195-1206.
19. Richardson, P.G., et al., Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, 2016. 127(6): p. 713-721.
20. Dimopoulos, M.A., et al., Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*, 2016. 17(1): p. 27-38.
21. Chng, W., et al., Efficacy and Safety of Carfilzomib and Dexamethasone Vs Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Based on Cytogenetic Risk Status: Subgroup Analysis from the Phase 3 Study Endeavor (NCT01568866). *ASH 2015*, Abstract 30, 2015.
22. Moreau, P., et al., Impact of Prior Treatment on Patients with Relapsed Multiple Myeloma Treated with Carfilzomib and Dexamethasone Vs Bortezomib and Dexamethasone in a Subgroup Analysis of the Phase 3 Endeavor Study (NCT01568866). *ASH 2015*, Abstract 729, 2015.
23. Palumbo, A., et al., Carfilzomib and Dexamethasone Vs Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: Results of the Phase 3 Study Endeavor (NCT01568866) According to Age Subgroup *ASH 2015*, Abstract 1844, 2015.
24. Moreau, P., et al., Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2016. 374(17): p. 1621-1634.
25. U.S. Department of Health and Human Services, F., Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of Biostatistics, Statistical Review and Evaluation - Clinical Studies - Ninlaro. 2015: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/208462Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208462Orig1s000StatR.pdf).
26. Palumbo, A., et al., Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(8): p. 754-766.
27. Dimopoulos, M.A., et al., Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(14): p. 1319-1331.
28. Dimopoulos, M.A., et al., Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014. 12(1): p. 42-54.
29. Nooka, A.K., et al., Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 2015. 125(20): p. 3085-3099.
30. Badros, A.Z., et al., Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. *Leukemia*, 2013. 27(8): p. 1707-1714.
31. Terpos, E., et al., European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica*, 2015. 100(10): p. 1254-1266.
32. Moreau, P., et al., Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*, 2011. 12(5): p. 431-440.

**Korrespondenz:**

Professor Dr. med. Christoph Driessen  
 Leitender Arzt, Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
 Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen

## Solidarité avec un projet oncologique primordial pour le Nicaragua

# Garantir aux enfants le droit d'accéder à des soins de haut niveau

Sergio Ferrari, de retour du Nicaragua



Sergio Ferrari en interview avec le Dr Felix Sanchez

*Les politiques mises en œuvre dans le système de santé, comme dans d'autres secteurs, visent «la restitution aux familles nicaraguayennes de leurs droits essentiels», explique le docteur Félix Sánchez, chef du service d'hémo-oncologie de l'Hôpital des Enfants La Mascota, situé à Managua. La Mascota est un centre hospitalier important pour le pays: on y trouve 21 spécialités pédiatriques et il dispose aujourd'hui de 309 lits, dont 46 dans le service d'oncologie. Le docteur Sánchez est pédiatre spécialisé, au Costa Rica et à Milan, et militant sandiniste. Il coordonne le projet de Développement et de remodelage du service d'hémo-oncologie, une action stratégique qui reçoit un soutien substantiel de l'ONG suisse AMCA (Associazione per l'aiuto medico al Centro America).*

**Vous dirigez le projet d'agrandissement du principal hôpital des enfants du pays, à un moment où le Nicaragua connaît une forte dynamique politique et sociale. Dans quel cadre général se situe ce projet?**

FS: Depuis neuf ans, notre gouvernement travaille à la restitution de leurs droits aux familles nicaraguayennes. Cela veut dire qu'il s'est engagé à rendre accessibles à tous et gratuitement les services les plus essentiels dont l'État a la charge: aujourd'hui, la santé et l'éducation sont complètement gratuites. Cependant, nous ne voulons pas offrir un service de mauvaise qualité: améliorer la qualité est notre souci quotidien. C'est dans ce cadre-là que s'inscrit le projet de développement de notre service. Au Nicaragua, comme en Suisse ou ailleurs, le cancer est une maladie complexe. Elle requiert des médecins, des infirmières et un personnel hautement formé.

**Concrètement, qu'implique cette complexité?**

FS: Les enfants atteints du cancer ont besoin de soins très spécialisés, ce qui signifie une formation poussée du personnel. Nous souhaitons accéder à ce développement technique et scientifique qui renforcera notre vision globale, tant dans notre hôpital que dans le système de santé publique. D'où l'importance capitale de la coopération internationale pour nous accompagner dans la mise en œuvre de nos projets prioritaires. Au cours des 15 dernières années, il y a eu 3 726 nouveaux cas de cancer dans le pays, dont presque la moitié sont des leucémies. Grâce à tous les efforts que nous avons faits, le nombre de guérisons pour cette même période est de 1 550. Derrière ce résultat, il y a un accroissement considérable des ressources et des soins hospitaliers. Par exemple, entre 1994 et 2014, le nombre de consultations à l'hôpital de jour a été multiplié par trois. En 2014, nous en avons enregistré 13 500. Aujourd'hui, 42 personnes travaillent dans notre service: 11 médecins spécialistes, 23 infirmières, une psychologue, une assistante sociale, 2 bio-analystes de laboratoire, 2 gestionnaires de données, une assistante administrative, auxquelles s'ajoute une personne chargée du programme concernant les enfants qui abandonnent la thérapie.

**Le sens d'une coopération solidaire**

**Comment la coopération internationale s'intègre-t-elle dans ce projet?**

FS: La coopération internationale doit s'ajuster à nos priorités, c'est-à-dire agir dans le cadre des besoins pour lesquels nous formulons des demandes. Celles-ci font partie d'un plan global, rationnel et cohérent de santé publique. Avec la coopération horizontale que nous avons mise en œuvre avec des organisations suisses, comme AMCA, italiennes, européennes ou étasuniennes, nous sentons que nos rapports vont bien plus loin qu'une simple relation de coopération, qu'ils sont bien plus qu'un contrat ou un plan financier, qu'ils ne se limitent pas à offrir et recevoir des donations. Nous avons fait le travail ensemble, en toute fraternité. Beaucoup de nos médecins et de nos infirmières sont allé-e-s se former dans ces pays. Nous avons découvert des cultures de travail différentes. Les couples fêtent leurs cinq ans de mariage; pour les dix ans, la fête





Une jeune patiente de l'Hôpital *La Mascota* de Managua avec sa mère

est plus grande. Mais quand trente ans ont passé, comme c'est le cas de notre relation avec AMCA, il ne s'agit plus d'une simple fête d'anniversaire...

### Qu'est-ce qui définit cette relation?

FS: Elle n'a rien à voir avec la charité, qui se limite à des dons matériels. Nous partageons des valeurs, des principes, qui sont à la base du concept de restitution de leurs droits aux plus humbles. Nous avons la même conception d'un monde meilleur pour tous, et pas seulement pour les classes hégémoniques et fortunées. L'engagement à faire mieux, chaque jour, est un acte militant, révolutionnaire par son impact, et c'est un acte de responsabilité ci-

Le clown «Quelo Kura» – en réalité le psychologue Roberto Aguirre – présent à l'Hôpital *La Mascota* pour divertir les jeunes patients



toyenne. Nos rapports avec les organisations de solidarité ne s'arrêtent pas à la signature d'un chèque, qui caractérise la charité paternaliste. Pour nous, AMCA et les autres organisations avec lesquelles nous travaillons ne sont pas des donateurs. Ce sont des acteurs dans l'effort commun de transformation sociale. C'est là une grande différence.

### Projet intégral tourné vers l'avenir

#### En quoi consiste le futur projet de Développement et remodelage du service d'hématologie de l'Hôpital des Enfants *La Mascota*?

FS: L'idée n'est pas de réparer des murs ou de refaire le système électrique. Nous voulons avancer vers un développement intégral du service afin d'améliorer la qualité des soins que nous prodiguons à nos enfants. Cela implique de réorganiser le fonctionnement et de créer de meilleures conditions dans les espaces de travail, dans l'infrastructure, pour faciliter cette réorganisation. Il faut que les médecins, les infirmières, les psychologues et les autres employés-e-s puissent travailler plus efficacement et assurent une meilleure qualité. L'indicateur sera l'augmentation du taux de survie. Il est aujourd'hui de 64% et, pour les lymphomes, de presque 80%. Ces chiffres sont semblables à ceux des autres pays latino-américains. Mais nous voulons les dépasser, donner aux patients une meilleure qualité de vie et aux familles un accompagnement intégral.

#### Comment ces objectifs généraux vont-ils se concrétiser?

FS: Nous nous sommes fixé une série d'objectifs spécifiques qui doivent marcher de pair. D'un côté, nous visons l'amélioration de l'organisation du personnel, de son efficacité et de la qualité de son travail. Pour cela, nous voulons développer la capacité de gestion du personnel et des soins infirmiers et, à cette fin, l'infirmière cheffe recevra une formation spécifique. Pour renforcer le niveau technique et scientifique du personnel, nous allons créer un poste d'infirmière formatrice qui assurera la formation continue. Par ailleurs, nous nous proposons de construire un nouveau bâtiment qui abritera le laboratoire du service; il disposera d'un espace de diagnostic et d'un autre consacré à l'enseignement, puisque la formation du personnel est l'un nos impératifs. Nous allons remodeler la structure existante, créer un espace qui sera consacré aux soins palliatifs et augmenter la capacité de l'hôpital de jour pour accroître le nombre des chimiothérapies ambulatoires et ainsi limiter les hospitalisations. Actuellement, le temps consacré aux patients est de 6 heures par jour; nous voulons parvenir à 11 heures; nous recevons 40 cas quotidiennement et nous pensons pouvoir passer rapidement à 60 ou 70. Nous avons également décidé de créer une unité de chimiothérapie qui garantisse une meilleure conservation des produits pharmaceutiques et assure une plus grande sécurité aux patients et au personnel. En un mot, moins de dépenses et moins de risques.

### C'est un grand projet. Combien va-t-il coûter?

FS: La première estimation est de 2,5 millions de dollars. Mais nous travaillons constamment à actualiser, à ajuster ce budget. Différentes directions de l'hôpital et la représentante d'AMCA sont impliquées dans ce travail. La coopération internationale fera un apport important, mais l'essentiel sera assumé par le ministère de la Santé. Je voudrais aborder un aspect très important, celui de la participation active du personnel dans l'élaboration et les ajustements du projet. Les travailleurs/euses ont tenu des

assemblées et ont été consulté-e-s. Nous avons également fait des enquêtes auprès des parents, qui nous ont signalé des aspects essentiels à améliorer, par exemple le temps d'attente, la froideur de certains médecins ou de certaines infirmières. Je voudrais insister sur le fait que ce nouveau projet implique un changement profond dans notre façon de fonctionner et dans nos attitudes. Dans ces domaines, l'apport d'AMCA et de la solidarité est précieux. Rien ne vaut un regard extérieur pour voir autant notre potentiel que nos faiblesses.

## La vision suisse

### «Nous répondons à une demande sans rien imposer»

«Le projet de Développement du service d'hémo-oncologie de l'Hôpital des Enfants de Managua répond à un besoin essentiel de la santé publique au Nicaragua», explique le docteur Francesco Ceppi, chef de clinique en hémo-oncologie au CHUV de Lausanne. F. Ceppi, qui a travaillé au Nicaragua en 2003, 2004 et 2006, est responsable, depuis la Suisse, de l'exécution du projet soutenu par l'AMCA.

«Le remodelage de l'infrastructure était sans conteste essentiel, explique-t-il. Cependant, dès le début, il était clair pour AMCA et pour nos partenaires locaux qu'il ne s'agissait pas d'améliorer l'enveloppe, mais bien le contenu.» Depuis trente ans, une partie du personnel a quitté l'hôpital. «Il fallait que les jeunes prennent la relève et pour cela ils devaient être formés. Nous mettons l'accent sur la multiplication des connaissances, et tant l'infirmière formatrice que l'infirmière cheffe ont un rôle important. Elles sont en contact permanent, dans le cadre de la formation continue, avec des infirmières formatrices d'Amérique latine. C'est ainsi que circulent des connaissances, qui vont des plus simples, comme la question du lavage des mains ou la prévention des infections, aux plus complexes, telles les chimiothérapies.»

Par ailleurs la création d'une pharmacie oncologique est considérée comme une priorité car elle permettra de mieux programmer l'approvisionnement en médicaments, de mieux gérer les stocks et d'améliorer la qualité de la préparation des chimiothérapies afin d'éviter les risques pour les patients et le personnel.

Le projet a été élaboré «dans un dialogue permanent entre les responsables de l'Hôpital *La Mascota* et nous, en Suisse», précise le Docteur Ceppi. «Nous avons été écoutés et nos conseils ont toujours été bien reçus».

L'un des axes du projet est de développer l'hôpital de jour, solution qui est préférable à l'augmentation du nombre de lits. Il fallait aussi réorganiser les horaires de travail du

personnel. «Le service dispose de 11 médecins, nombre suffisant si on le compare aux services similaires dans les pays de la région, comme le Salvador ou le Guatemala, où le nombre de médecins est significativement inférieur. Ils ne pouvaient pas avoir le même horaire de travail. Il fallait organiser les horaires pour qu'ils ne soient pas tous de service en même temps. Davantage de temps, des soins ambulatoires plutôt que l'hospitalisation lorsque cela est possible: cela est tout à fait dans la ligne mise en œuvre actuellement en Europe et dans d'autres pays du monde».

La formation et la recherche sont un autre aspect important. «Nous y insistons en permanence. Il ne s'agit pas de faire des expériences sur des souris de laboratoire, mais d'améliorer la collecte des données, de diffuser l'information à tous les niveaux – hôpitaux, universités, etc. – et de mettre en place une recherche de base qui répond aux besoins locaux.»

Pour le docteur Ceppi, on ne peut justifier l'absence de recherche par le manque de ressources techniques ou scientifiques. «On peut déjà faire de la recherche, même s'il n'est pas facile de la mettre en place. Les médecins et l'institution doivent intégrer cette dimension, car c'est un investissement essentiel à moyen et long terme.»

Pour le médecin suisse, «il ne fait pas de doute que le projet de remodelage aboutira, dans les années à venir, à une augmentation significative du taux de survie; je ne peux naturellement pas donner un chiffre exact mais on peut envisager un accroissement de 10%». Pour ce qui est des soins en hémo-oncologie, le Nicaragua est déjà parvenu à un bon niveau, comparé aux autres pays centraméricains, «mais il y a une grande différence: dans d'autres pays, comme le Guatemala ou le Honduras, les services d'hémo-oncologie se trouvent dans des hôpitaux privés financés par des fondations importantes. Au Nicaragua, c'est le système de santé publique et l'État qui assurent la continuité et la durabilité stratégique.»

### Correspondance:

Sergio Ferrari  
sergioechanger@yahoo.fr

## Das Onkologiezentrum Mittelland am Kantonsspital Aarau stellt sich vor

Mario Bargetzi, Stephan Bodis, Philipp Grimsehl, Mark Hartel, Martha Kaeslin, Christoph Mamot, Ulrich Roelcke, Dimitri Sarlos, Anne-Katharina Sonntag

Seit April 2016 ist das Onkologiezentrum Mittelland (OZM) ein von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der ISO 9001 zertifiziertes Tumorzentrum und ist ein nach DKG zertifiziertes European Cancer Center. Das OZM besteht derzeit aus acht DKG/ISO 9001 zertifizierten Organzentren (Abb. 1 & Tab. 1): Dem Brustzentrum, dem Gynäkologischen Tumorzentrum, dem Darmzentrum, dem Pankreaskrebszentrum, dem Prostatakrebszentrum, dem Hautkrebszentrum, dem Zentrum für Lymphome und Leukämien und dem Hirntumorzentrum. Für 2017 ist die Zertifizierung des Viszeralonkologischen Zentrums und die Erweiterung des Prostatakrebszentrums auf ein Uroonkologisches Zentrum aller urologischen Tumorentitäten vorgesehen. Für 2018 wird

die zusätzliche Zertifizierung des Kopf-Hals-Tumorzentrums angestrebt.

Als grösstes Spital im Kanton Aargau und Mittelland betreibt das Kantonsspital Aarau (KSA) rund 40 Kliniken, Institute und Abteilungen von denen 24 mit dem FMH oder FAMH Weiterbildungsstatus A akkreditiert sind. Pro Jahr werden 27'000 stationäre Patienten behandelt. Dabei werden etwa 1'000 onkologische Erstdiagnosen gestellt. Das KSA gehört zu den drei grössten Kantonsspitalern der Schweiz und ist im Aargau nach dem Kanton der grösste Arbeitgeber. Das KSA gehört schon seit über 15 Jahren in den Bereichen Prostata- und Brustkrebs zu den etablierten Tumorzentren der Schweiz. Die Zertifizierung des Onkologiezentrums Mittelland (OZM) durch die DKG und ISO



Bild 1. Die Steuergruppe des OZM besteht aus Vertretern aller für die Behandlung und Diagnose von Krebs relevanten Fachdisziplinen. Die Mitglieder werden in einem bestimmten Turnus von der Geschäftsleitung des KSA gewählt oder sind abhängig von ihrer Funktion fest im Amt (von links: Prof. Dr. med. Franz Recker, Leiter Prostatakrebszentrum/Bereichsleiter Chirurgie/Chefarzt Urologie; PD Dr. med. Dimitri Sarlos, Leiter Brust- & Gynäkologisches Krebszentrum/Chefarzt Gynäkologie; Prof. Dr. med. Thomas Roeren, Bereichsleiter Zentrale medizinische Dienste/Chefarzt Radiologie; Helene Weber, Leiterin Bereich Pflege und MTTD; Prof. Dr. med. Rainer Grobholz, Vertreter Querschnittsdisziplinen/Chefarzt Pathologie; Daniela Vetterli, Leiterin Qualitätsmanagement; Prof. Dr. med. Andreas Huber, Präsident der Ärztekonzferenz/Stv. CEO/Chefarzt Labor; Dr. phil. nat. Martha Kaeslin, Leiterin OZM; Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Stv. Vorsitzender der Steuergruppe OZM/Chefarzt Radio-Onkologie; Prof. Dr. med. Christoph Mamot, Vorsitzender der Steuergruppe OZM/Chefarzt Onkologie).

ermöglichte eine weitere Optimierung der bereits bestehenden Prozesse und ganz wichtig auch eine Intensivierung der interdisziplinären Zusammenarbeit. Die Wege sind für alle am Behandlungspfad Beteiligten kürzer geworden, sowohl für die Patienten wie auch für das Fachpersonal. Die Vernetzung und Kommunikation wurden standardisiert und weiter professionalisiert. Hierdurch wurden insbesondere die Querschnittsfächer, wie beispielsweise die Onkologie, Nuklearmedizin, Pathologie, Radiologie, das Labor und die Radioonkologie besser in die Struktur der Organzentren eingebunden, woraus eine zielstrebigere Diagnosestellung und Behandlungsplanung für den Patienten resultieren.

Das OZM hat sich zum Ziel gesetzt, Patienten die bestmögliche individuelle Diagnostik und Therapie anbieten zu können und dabei soll sich der Patient jederzeit respektiert fühlen. Diese Vision will das OZM auf allen Stufen der Krebsbehandlungen mit allen beteiligten Fachdisziplinen umsetzen. Kurz zusammengefasst, am Kantonsspital Aarau wird «Spitzenmedizin, ganz persönlich» gelebt, nicht nur in den onkologischen Fächern. Einen ersten gemeinsamen Auftritt, der dies repräsentieren sollte, hatte das OZM am interdisziplinären ONKO-Tag am 05.11.2016. Dieser Publikumsanlass lockte rund 600 interessierte Besucher ins KSA und wurde dadurch zum Erfolg.

In der Folge möchte das OZM seine Organzentren vorstellen.

## Das Prostatakrebszentrum

Die Klinik für Urologie des Kantonsspitals Aarau kann auf eine lange Tradition auf dem Gebiet der klinischen Prostatakrebsforschung zurückblicken. Bereits seit 1998 partizipiert das KSA unter Federführung des Chefarztes Prof. Dr. med. Franz Recker als einzige Urologische Klinik der Schweiz an der weltweit grössten klinischen Studie zur Erforschung des Nutzens einer PSA-basierten Prostatakrebsfrüherkennung, der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). An dieser Studie haben europaweit über 180'000 Männer teilgenommen. Dies führte zu mehreren hochrangigen international beachteten Publikationen mit Aarauer Beteiligung. Zwischen 2012-2016 resultierten hieraus Publikationen mit einem durchschnittlichen Impactfaktor von 64 pro Jahr. Parallel dazu entwickelte sich eine globale wissenschaftliche Vernetzung mit anderen Prostatazentren, nachdem im Jahre 2001 das Prostatazentrum Aarau aus der Taufe gehoben worden war, welches sich die Optimierung der Prävention, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zum Ziel gesetzt hatte. Begleitend dazu richtet die Stiftung Prostatakrebsforschung, unter Leitung der Urologischen Klinik des KSA, seit 2000 das Engadin Prostate Cancer Symposium aus, welches den führenden Personen auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms eine internationale Plattform zum Austausch sowie zur Zusammenarbeit bietet.

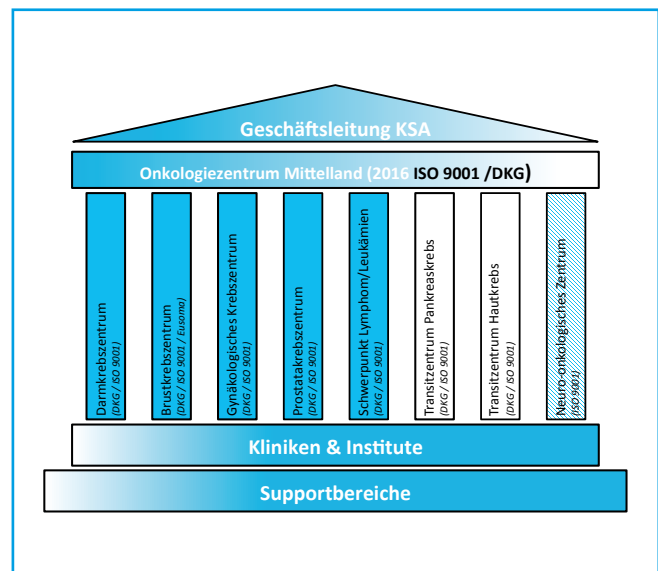


Abb. 1: Das Onkologiezentrum Mittelland ist direkt der Geschäftsführung unterstellt. Es besteht aus einer administrativen nach DKG zertifizierten Dachorganisation und aus acht nach ISO 9001 und/oder DKG zertifizierten Organzentren.

ZENTRUM	LEITUNG
Brustzentrum	PD Dr. med. Dimitri Sarlos
Gynäkologisches Zentrum	PD Dr. med. Dimitri Sarlos
Hautkrebszentrum	Dr. med. Markus Streit
Lymphom- Leukämiezentrum	Prof. Dr. med. Mario Bargetzi
Neuroonkologisches Zentrum	Prof. Dr. med. Ulrich Roelcke
Nuklearmedizin	Prof. Dr. med. Egbert Nitzsche
Onkologie	Prof. Dr. med. Christoph Mamot
Palliative Care	Dr. med. Gaby Fuchs
Pathologie	Prof. Dr. med. Rainer Grobholz
Prostatakrebszentrum	Prof. Dr. med. Franz Recker
Psychoonkologie	Dr. med. Friederike Kesten
Radiologie	Prof. Dr. med. Thomas Roeren
Radio-Onkologie	Prof. Dr. med. Stephan Bodis
Viszeralonkologisches Zentrum	Prof. Dr. med. Mark Hartel

Tab. 1: Verantwortliche der Organzentren, Kliniken und Fachdisziplinen.

Bild 2. Der ärztliche Kader der Urologischen Klinik.  
Von links: Prof. Dr. med. Franz Recker, Chefarzt; Prof. Dr. med. Stephen Wyler, stv. Chefarzt; Dr. med. Andreas Sauer, Leitender Arzt Urologie; Dr. med. Tilmann Möltgen, Leitender Arzt Urologie.



Im März 2015 konnte die in Aarau entwickelte ProstateCheck-App präsentiert werden. Sie bietet als neuester Risikokalkulator eine individuelle Entscheidungshilfe zur Durchführung einer weiter notwendigen Diagnostik im Rahmen der Prostatakrebsvorsorge. Basis dieses Kalkulators sind die eigens erhobenen Daten aus der ERSPC-Studie und somit repräsentativ für den Aargau und die Schweiz.

Aber nicht nur auf dem Gebiet der klinischen Forschung, sondern auch der operativen Therapie des Prostatakarzinoms spielt das KSA schweizweit eine führende Rolle. Bereits seit 2006 werden die radikalen Prostatektomien mit dem DaVinci-SI-System laparoskopisch roboterassistiert durchgeführt. Das Ergebnis kann sich sehen lassen: Bislang über 1.500 Eingriffe sind schweizweit einzigartig und gewährleisten eine hohe operative Expertise auf dem Gebiet der Roboterchirurgie. Im Zertifizierungsjahr 2016 wurden zudem mit der Anschaffung des ARTEMIS-Systems zur ultraschallgesteuerten MRT-Fusionsbiopsie der Prostata sowie des FocalOne-HIFU-Systems zur fokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wichtige Weichen für die Zukunft gestellt. Patienten können somit weitere innovative urologische Diagnostiken und Therapien angeboten werden.

Beim Prostatakarzinom stellt aber auch die Radiotherapie eine etablierte Alternative zur Operation dar. Je nach Aggressivität des Tumors wird sie mit einer anti-hormonellen Therapie kombiniert. Die Bestrahlung wird auch bei unvollständiger Tumorentfernung nach einer Prostataoperation oder beim Wiederauftreten des Krebses angewendet. Dank präziser Planung an einem Computertomographen kann die Strahlentherapie gezielt, sicher und schmerzfrei verabreicht werden. Dabei arbeitet das KSA auch mit dem Kantonsspital Baden zusammen. Gemeinsam bildet das Radio-Onkologie-

Zentrum KSA-KSB das schweizweit zweitgrösste Zentrum für Radio-Onkologie (gemäss Patientenzahlen 2015) und ist eines von zwei vollwertigen Mitgliedern des internationalen NRG Oncology Netzwerkes in Europa.

## Das Brustkrebszentrum

Das Brustzentrum des KSA besteht seit über 15 Jahren. Zusammen mit dem Kantonsspital Olten bildet das Brustzentrum zudem das «Brustzentrum Mittelland», welches durch die EUSOMA zertifiziert ist. Durch die drei international anerkannten Zertifikate (DKG, ISO & EUSOMA) ist das Brustzentrum der stetigen Qualitätskontrolle, Ausbildung, Innovation sowie einer optimalen Patientenversorgung verpflichtet.

Am Kantonsspital Aarau werden jährlich über 180 Patientinnen mit primären Brustkrebserkrankungen behandelt. Den Patientinnen wird eine hohe personelle und räumliche Konstanz geboten, werden doch die Sprechstunden sowie die meisten diagnostischen und therapeutischen Handlungen in der Frauenklinik durchgeführt. Dies und der Einsatz von Breast and Cancer Care Nurses (BCCN) zum patientenorientierten Case Management führt bei den Patientinnen zu einer grossen Zufriedenheit und Verbundenheit mit der Institution.

Mittels onkoplastischer, sehr präziser chirurgischer Techniken wird die onkologische Sicherheit mit möglichst guten kosmetischen Resultaten kombiniert. Sind aufwändige Rekonstruktionen mit Eigengewebe notwendig (DIEP-/Latissimus-dorsi-Lappen, TRAM-Flap), so werden diese Eingriffe interdisziplinär mit den Kolleginnen und Kollegen der Plastischen Chirurgie des KSA durchgeführt.



Bild 3. Interdisziplinäres Team des Brustkrebszentrums vereint um den Zentrumsleiter PD Dr. med. Dimitri Sarlos.

Neben all der technischen und medizinischen Innovation sind in diesem Bereich der psychologische Support und die optimale Information der Patientinnen ausserordentlich wichtig. Auch hier ist der Einsatz der Breast and Cancer Care Nurses unentbehrlich. Dieses Angebot wird bei Patientenbefragungen immer als äusserst positiv beurteilt. Die BCCN stehen Patientinnen und Angehörigen von der Diagnosestellung bis zum Abschluss der Therapie sowie in der Nachsorgephase in fachlicher und emotionaler Hinsicht zur Seite. Zudem verfügt das Brustzentrum über eine etablierte genetische Diagnostik von BRCA1/2 im Institut für Labormedizin am KSA und eine genetische Beratung, welche allen Kliniken des KSA zur Seite stehen.

## Das Gynäkologische Tumorzentrum

Seit vielen Jahren ist die Gynäkologie des Kantonsspitals Aarau schwerpunktmässig in der Behandlung von gynäkologischen Beckentumorleiden engagiert. Jährlich werden im Zentrum über 120 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen behandelt. Die hohe operative Expertise hat dazu geführt, dass auch Patientinnen aus anderen Regionen der Schweiz zugewiesen werden, insbesondere bei Eierstock- oder Gebärmutterkrebserkrankungen. Speziell hervorzuheben ist die minimal-invasive Operationstechnik (laparoskopische radikale Hysterektomien, Lymphonodektomien pelvin und paraaortal, Sentinel-



Bild 4. Das Team des Gynäkologischen Krebszentrums.



Lymphonodektomie), welche hier seit vielen Jahren etabliert ist. Die minimal-invasiven Operationsverfahren gewährleisten sowohl die onkologische Sicherheit als auch die möglichst schnelle Rehabilitation der Patientinnen. Als Schwerpunktklinik für laparoskopische Chirurgie in der Gynäkologie gehört das Gynäkologische Tumorzentrum in der Schweiz zu den ersten Zentren, welches auch gynäkologische Krebserkrankungen komplett laparoskopisch operiert. Allerneuste Operationsverfahren werden mit modernster Technik durchgeführt.

Die Systemtherapien bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen (Ovarial-/Korpus-/Zervixkarzinome) werden durch die Kollegen der Onkologie vor Ort in der Frauenklinik, dem Hauptsitz des Gynäkologischen Tumorzentrums, durchgeführt. Wie auch im Brustzentrum behandeln die Breast and Cancer Care Nurses (BCCN) alle Patientinnen von der Diagnosestellung bis zum Abschluss der Therapie. Diese Dienstleistung wird von den Patientinnen überaus geschätzt und hat Vorbildcharakter für das gesamte OZM.

## Das Darm und Pankreas-Krebszentrum

Seit dem 01.07.2016 bietet das zertifizierte Darm- und Pankreaskrebszentrum am Kantonsspital Aarau unter der neuen Leitung von Prof. med. M. Hartel das gesamte Spektrum der Darm- und Pankreaschirurgie an. Das erklärte Ziel im Darmzentrum ist es, alle Eingriffe bis hin zu den tiefen anterioren Rektumresektionen mit geringer Komplikationsrate und mit bestmöglichem Outcome durchzuführen. Prof. Dr. med. M. Hartel hatte bereits am Klinikum Dortmund (Deutschland) ein Darmzentrum aufgebaut und z.B. im Jahr 2015 landesweit die geringste Komplikationsrate unter allen zertifizierten Darmzentren zu verzeichnen. Diese Zahl strebt das neue Führungsteam im Aarauer Darm- und Pankreaskrebszentrum mit seinem bestehenden interdisziplinären Angebot ebenfalls an. Die Zusammenarbeit mit Onkologen, Gastroenterologen, Radiologen und Radio-Onkologen ist vielversprechend und trägt z.B. beim wöchentlichen Tumorboard dazu bei, die bestmöglichen individuellen Therapien für die Patienten zu erarbeiten. Neu soll in Aarau auch eine hochstehende Lebermetastasen-Chirurgie am KSA etabliert bzw. ausgebaut werden.

Seit vergangenem Jahr wird durch die Anstellung von Herrn PD Dr. Yogesh Vashist die Möglichkeit der hyperthermen, intraoperativen, intraperitonealen Chemotherapie (HIPAC) bei Peritonealkarzinose beim Kolonkarzinom angeboten.

Dank Prof. Hartels Ausbildung an einem der weltweit grössten Pankreaszentren an der Universität Heidelberg ist das Pankreaszentrum am KSA mit seinem Team (PD Dr. Yogesh Vashist, Universität Hamburg, und Dr. Ch. Nebiker, Universität Basel) bestens aufgestellt. Alle Eingriffe am Pankreas können, wenn immer möglich, Magen-



Bild 5. Das Führungsteam des Viszeralonkologischen Zentrums. Von links: Prof. Dr. med. Mark Hartel, Chefarzt Viszeralchirurgie; Dr. med. Oliver Tschalèr, Leitender Arzt Viszeralchirurgie; PD Dr. Yogesh Vashist, Leitender Arzt Viszeralchirurgie; Dr. med. Christian Nebiker, Leitender Arzt Viszeralchirurgie.

oder Milz-erhaltend durchgeführt werden. Gefässresektionen (Venen) werden im Rahmen der Pankreasresektion aus einer Hand vorgenommen, um den Tumor möglichst radikal zu entfernen.

## Das Hirntumorzentrum

Am KSA wurden im Jahr 2016 über 200 neuroonkologische Operationen durchgeführt. Als eines der grössten Neuroonkologischen Zentren der Schweiz wurde das HTZ nach ISO 9001 zertifiziert und strebt im Weiteren auch die Zertifizierung durch die DKG an. Im Hirntumorzentrum des KSA werden ambulante und stationäre Patienten mit Tumoren des Gehirns oder des Rückenmarks betreut. Das Behandlungsteam koordiniert Diagnostik und Behandlungs-Abläufe nach interdisziplinär abgestimmten Therapieempfehlungen, organisiert das neuroonkologische Tumorboard und führt die ambulante Tumornachsorge in Form von Sprechstunden durch. Da Hirntumorerkrankungen einerseits ein neurologisches Krankheitsbild verursachen, andererseits Tumor-gerichtete Abklärungen und Therapien nötig machen, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich. An dieser Zusammenarbeit sind Neurologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie, Neuropathologie, Radio-Onkologie, Onkologie und die Nuklearmedizin beteiligt. Als besondere Form der Zusammenarbeit finden regelmässig interdisziplinäre Sprechstunden statt, in denen Patienten und ihre Angehörigen sowohl von neurologischen Fachärzten («brain disorder») als auch von Fachärzten, die die Tumor-gerichtete Behandlung durchführen («brain tumor»), beraten und behandelt werden. Das Hirntumorzentrum ist an nationalen und

internationalen Studien beteiligt und ein wichtiger Ansprechpartner für Zweitmeinungen.

2016 wurde zudem die radiochirurgische Behandlung bei Hirntumoren am KSA etabliert, bei welcher auf minimal invasive und sehr schonende Weise Strahlentherapie und Neurochirurgie bei der Behandlung von Hirntumoren zusammenarbeiten.

## Das Lymphom- und Leukämiezentrum

Das KSA bietet alle Möglichkeiten für eine integrative Diagnosestellung und Behandlung von Lymphomen und Leukämien. Unter der klinischen Leitung von Prof. Dr. med. Christoph Mamot und Prof. Dr. med. Mario Bargetzi wird am wöchentlichen Lymphom-/Leukämieboard jeder Patient individuell unter Betrachtung der hämatologisch-morphologischen Diagnostik, der pathologischen Diagnostik, der Immunphänotypisierung der hausinternen Zytogenetik und Molekularbiologie sowie der Nuklearmedizin (PET-CT) vorgestellt und diskutiert. Die Therapiekonzepte werden zusammen mit den Kollegen der Radioonkologie festgelegt. Eine rege Studententätigkeit im Rahmen der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) unterstreicht die Wichtigkeit des Lymphom- und Leukämiezentrums des OZM. Die Medizinische Universitätsklinik des KSA bietet als einziges Spital im Kanton die Möglichkeit der Behandlung der akuten Leukämien und die Durchführung der Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzell-Transplantation. Hervorzuheben ist die sehr enge und konstruktive Zusammenarbeit der Onkologen und Hämatologen.

**Bild 6. Das Leitungsteam des Hirntumorzentrums.**  
 Von links: Prof. Dr. med. Christoph Mamot, Chefarzt Onkologie;  
 Prof. Dr. med. Ulrich Roelcke, Leiter Hirntumorzentrum;  
 Prof. Dr. med. Krassen Nedeltchev, Chefarzt Neurologie;  
 Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Chefarzt Radio-Onkologie;  
 Prof. Dr. med. Javier Fandino, Chefarzt Neurochirurgie.





## Das Hautkrebszentrum

Die interdisziplinäre Hautkrebs-Sprechstunde besteht schon seit sieben Jahren an der Abteilung Dermatologie des KSA. Aus der interdisziplinären Zusammenarbeit von Fachärzten der Dermatologie, Plastischen Chirurgie, Onkologie, Radio-Onkologie, HNO, Radiologie und fakultativ anderen Fachbereichen und Abteilungen (u.a. Onkologische und Chirurgische Pflege, Palliative Care, Psychoonkologie, Sozialarbeit) hat sich ein effizient arbeitendes Team zur bestmöglichen Behandlung von Hauttumoren entwickelt.

Denn die Haut gehört zu den Organen, die am häufigsten von einer Krebserkrankung betroffen sind. Jährlich erkranken rund 15'000 Personen in der Schweiz an einem Hautkrebs. Hierbei übersteigen die Inzidenzen des nicht-melanozytären Hautkrebses (Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome) diejenigen der malignen Melanome. 2016 wurden durch das Hautkrebszentrum 312 Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome und 68 maligne Melanome als Erstfälle neben weiteren kritischen Fällen (u.a. Metastasierung, Rezidivtumore) besprochen und das weitere Vorgehen festgelegt. Für die Behandlung von Hautkrebs sind in der Regel unterschiedliche Therapieoptionen möglich. Aufgrund der engen Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen teilnehmenden Fachgebieten wird die beste Therapieoption erarbeitet. Dies geschieht häufig zusammen mit den Patientinnen und Patienten, die als Besonderheit am Tumorboard anwesend sind, sodass die Behandlungsoptionen gemeinsam mit ihnen ausführlich und direkt besprochen werden können.

Ergänzt wird die fachliche interdisziplinäre Kompetenz durch die enge Kooperation mit der der Dermato-Histopathologie des Universitätsspitals Basel und der Teilnahme an Studien zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms der Universitätshautklinik des Universitätsspitals Zürich.

## Ausblick fürs Onkologiezentrum Mittelland:

Hochspezialisierte Medizin, Forschung und eine Patientenorientierte Organisation sind im Onkologiezentrum Mittelland zentral. Darum untersteht das OZM direkt dem CEO des KSA und wird durch eine Steuergruppe gelenkt (Bild 1). Die Steuergruppe besteht aus Vertretern der zentralen Bereiche, welche für eine bestmögliche onkologische Behandlung notwendig sind. Der Vorsitzende der Steuergruppe ist Prof. Dr. med. Christoph Mamot, Chefarzt Onkologie. Nebst der klinischen Tätigkeit in Aarau forscht er zusammen mit den Kollegen der Onkologie des Universitätsspitals Basel auf dem Gebiet der Immunoliposomen. Diese Eigenentwicklung mündete in einer aktuellen schweizweiten Phase II Studie und wurde 2014 mit dem Pfizer Forschungspreis ausgezeichnet. Der Stellvertretende Vorsitzende der Steuergruppe ist Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Chefarzt Radio-Onkologie. Durch seinen

unermüdlichen Einsatz ist die Hyperthermie Behandlung von einer Nischentherapie zu einer etablierten Standardtherapie weiterentwickelt worden. Seit Januar 2017 wird diese Therapieoption neu von der Grundversicherung der Krankenkassen als Pflichtleistung übernommen. Prof. Bodis wurde dafür letztes Jahr mit dem Preis der «European Society for Hyperthermic Oncology» ausgezeichnet. Die operative Leitung des Onkologiezentrums Mittelland unterliegt der naturwissenschaftlich geprägten Biologin und Pädagogin mit Spezialisierung auf Informatik und Zellbiologie Dr. phil. nat. Martha Kaeslin Meyer.

Die Verantwortlichen des OZM haben sich für die Zukunft viel vorgenommen. Die Hauptziele der «Nationalen Strategie gegen Krebs» sollen umgesetzt werden. Dies bedeutet, dass die Prozesse bei gleichbleibend hoher medizinischer Qualität weiter optimiert werden. Der Patient soll vom umfangreichen Diagnose- und Behandlungsangebot optimal profitieren und sich zu jeder Zeit gut betreut fühlen.

Die Ressourcen bei Personal und Infrastruktur müssen in Zeiten des Spardrucks durch den Kanton und die Versicherer sinnvoll eingesetzt werden. Auf der einen Seite müssen die Kosten so gering als möglich gehalten werden und auf der anderen Seite muss die Qualität der Behandlung erhalten bzw. verbessert werden.

Dafür setzt sich das OZM auch aktiv in verschiedenen Projekten auf regionaler und nationaler Ebene ein. Dies beinhaltet eine enge Zusammenarbeit mit anderen Deutschschweizer Tumorzentren und die direkte Zusammenarbeit mit der «Nationalen Strategie gegen Krebs» sowie der kantonalen und nationalen Krebsliga. Zusätzlich wird auf die Zusammenarbeiten mit privaten Organisationen wie zum Beispiel der «Swiss Cancer Foundation» gesetzt. Das OZM nutzt die Zertifizierung durch die DKG und die ISO zur ständigen Verbesserung der Prozesse mit internen und externen Partnern. Die erhaltenen Zertifikate werden als Auszeichnungen und auch als Motivation verstanden. Der Patient soll bei allen Vorhaben im Mittelpunkt stehen und mit Kopf, Hand und Herz behandelt werden, so wie es dem Leitgedanken des KSA entspricht.

Um eine hohe Qualität für alle Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, setzt das KSA auf motivierte, gut ausgebildete Fachkräfte, die sich in Forschung, Entwicklung und Ausbildung engagieren.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christoph Mamot  
Chefarzt Onkologie und  
Vorsitzender Onkologiezentrum Mittelland (OZM)  
Kantonsspital Aarau AG  
Medizinische Universitätsklinik  
Tellstrasse 25, CH-5001 Aarau  
christoph.mamot@ksa.ch

## SAKK 24/14 – Neue Chemotherapie gegen triple-negativen EGFR-positiven Brustkrebs

Thomas Mühlebach, SAKK Coordinating Center, Bern

Die SAKK 24/14 ist eine Medikamentenstudie, die eine neue Chemotherapie untersucht, welche gezielt in das Tumorgewebe eindringen soll. Diese Studie hat zum Ziel, die Wirksamkeit von anti-EGFR-Immunliposomen mit Doxorubicin als Erstlinientherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, triple negativem, EGFR (Epidermal growth factor receptor) positivem Brustkrebs festzustellen. Dazu werden 49 Patientinnen mit anti-EGFR-Immunliposomen mit Doxorubicin i.v. q28d bis zum Fortschreiten der Erkrankung behandelt. Der primäre Endpunkt der SAKK 24/14 ist das zwölfmonatige Überleben, ohne dass die Erkrankung fortschreitet.

Triple negativer Brustkrebs (TNBC) ist hoch chemosensitiv, weist aber eine schlechte kurzfristige Prognose auf. Bei mehr als drei Viertel der Patientinnen kommt es in den zwölf Monaten nach der konventionellen Behandlung mit Chemotherapie zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Rund zwei Drittel dieser rückfälligen Patientinnen zeigen EGFR positive Merkmale. Die vorliegende Studie verwendet deshalb einen gentechnologisch hergestellten Antikörper gegen dieses spezifische Oberflächenmolekül EGFR. Auf diese Weise gelangt die Chemotherapie «zielgerichtet» in das Innere von Zellen, die EGFR auf ihrer Oberfläche besitzen, darunter ganz bevorzugt eben auch die Krebszellen der betroffenen Patientinnen. Ausserdem zeigen Daten einer Phase I Studie [1] mit 26 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren eine niedrige Toxi-

zität bei hoher Wirksamkeit von anti-EGFR-ILs mit Doxorubicin. Diese Medikation hat noch keine Autorisation in der Schweiz und der EU.

**Studiendesign:** Prospective, single-stage, single-arm, open-label multicentre phase II, siehe Abb. 1.

**Studienname:** SAKK 24/14. Anti-EGFR-immunoliposomes loaded with doxorubicin in patients with advanced triple negative EGFR positive breast cancer - A multicenter single arm phase II trial

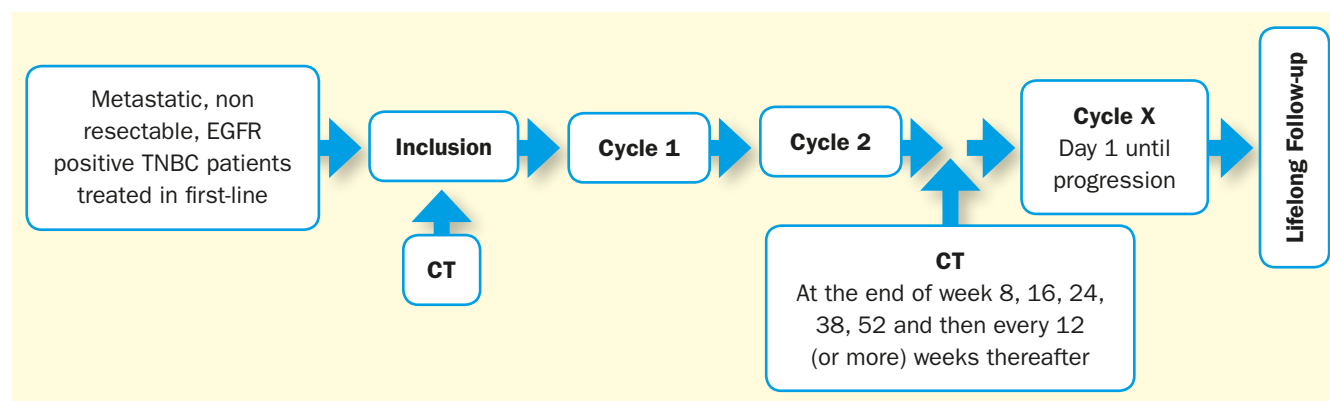
**Teilnehmende Zentren:** Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Claraspital Basel, Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, HUG Genève, Kantonsspital Chur, Hirsländenklinik Zürich, Kantonsspital Olten, Kantonsspital Glarus, Thun Simmental AG, CHUV Lausanne, Kantonsspital Winterthur, Kantonsspital Luzern, Universitätsspital Zürich.

**Coordinating Investigator:** Dr. Ralph Winterhalder, ralph.winterhalder@luks.ch, Kantonsspital Luzern

**Clinical Project Manager:** Dr. Martina Schneider, martina.schneider@sakk.ch, SAKK CC Bern

1. Mamot, C., et al., Tolerability, safety, pharmacokinetics, and efficacy of doxorubicin-loaded anti-EGFR immunoliposomes in advanced solid tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 2012. 13(12): p. 1234-41.

Abb. 1: Studiendesign SAKK 24/14



## 11. Swiss PostASCO – Save the Date

Das 11. Swiss PostASCO findet am 22. Juni 2017 statt.

Die PostASCO Academy organisiert einen jährlichen Anlass in der Schweiz, um einen einfachen Zugang zu wissenschaftlichen Neuigkeiten und zum neusten Stand der Interpretationen neuer Daten zu ermöglichen. National bedeutende Experten werden Daten von der American Society for Clinical Oncology (ASCO) Jahresversammlung, inklusive deren Interpretation, einem Publikum von Spezialisten präsentieren. Das 11. Swiss PostASCO findet am 22. Juni 2017, von 09.45 bis 17.00 Uhr in der Champions Lounge des Stade de Suisse statt. Weitere Informationen finden Sie auf der *Swiss PostASCO Webseite*.

## Teilnahme an der Young Oncology Academy 2017

Bis zum 31. März 2017 können sich interessierte Onkologinnen und Onkologen für die Teilnahme an der Young Oncology Academy 2017 bewerben.

Die Identifizierung von Treibermutationen führt zu einer noch stärkeren Fragmentierung der Krebsdiagnosen und somit zu einer rasch zunehmenden Komplexität, was wiederum Subspezialisierungen in diesem Fachbereich erfordert. Solche Herausforderungen können nur bewältigt werden, wenn talentierte junge Onkologinnen und Onkologen frühzeitig entsprechend gefördert werden. Im Rahmen der Young Oncology Academy werden vielversprechende junge Onkologinnen und Onkologen rekrutiert, die einen aktiven Beitrag zur klinischen und translationalen Forschung leisten und lernen möchten, was es für die erfolgreiche Leitung, Durchführung und Veröffentlichung einer Studie braucht. Weitere Informationen zur Young Oncology Academy gibt es auf der Website der SAKK.

## Bewerbungen für SAKK / Pfizer Award 2017

Für den SAKK / Pfizer Award 2017 können ab sofort Bewerbungen eingereicht werden. Bewerbungsschluss ist der 1. Mai 2017.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und Pfizer (Schweiz) AG vergeben alle zwei Jahre einen Preis für patientenorientierte, praxisnahe klinische Krebsforschung. Der Preis ist mit CHF 20.000.- dotiert und wird an der SAKK Sommer-Halbjahresversammlung am 29. und 30. Juni 2017 verliehen. Teilnehmen können Personen aus der klinisch-onkologischen Forschung in der Schweiz, die höchstens 50 Jahre alt sind. Bewerber werden gebeten, ihre Forschungstätigkeit in Form einer wissenschaftlichen Arbeit einzureichen, welche innerhalb eines Jahres in einer Fachzeitschrift mit peer-review zur Publikation eingereicht oder bereits publiziert worden ist. Die Arbeit darf zum Zeitpunkt der Preisverleihung nicht älter als ein Jahr

sein und sie muss konkrete Verbesserungsmöglichkeiten bei der Behandlung und der zu erzielenden Behandlungsergebnisse von Krebspatienten aufzeigen. Weitere Informationen zum SAKK / Pfizer Award und das Reglement gibt es auf der Website der SAKK.

## SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship 2017

Bis zum 30. April 2017 können Bewerbungen für das SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship 2017 eingereicht werden.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und Janssen-Cilag AG vergeben das mit CHF 30.000.- dotierte SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship. Das Ausbildungsstipendium soll jungen Ärztinnen und Ärzten die Möglichkeit bieten, bis zu vier Monate an einer renommierten Forschungseinrichtung im Ausland zu verbringen, wo sie ihre Kenntnisse über klinische Krebsforschung verbessern und sich die nötigen Werkzeuge aneignen, um erfolgreich Studien durchführen zu können. Zugelassen zur Bewerbung sind in der klinischen Krebsforschung tätige Ärztinnen und Ärzte, die sich in der Schweiz zum Facharzt / zur Fachärztin ausbilden lassen und einen Teil ihrer Ausbildung im Ausland absolvieren möchten. Weitere Informationen zum SAKK/Dr. Paul Janssen Fellowship und das Reglement gibt es auf der Website der SAKK.

## Life Grant 2017 Bewerbungsfrist

Die Bewerbungsfrist für den Life Grant 2017 läuft bis zum 30. April 2017.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und Celgene verbindet das Interesse an innovativer Forschung für lebensverändernde Medikamente und Behandlungskonzepte für Patienten mit hohem medizinischem Bedarf. Mit dem mit CHF 20.000.- dotierten Forschungspreis «Life Grant» werden geplante oder laufende Forschungsprojekte zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs unterstützt, die auf eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen abzielen. Ärzte und klinische Forscher aber auch Fachkräfte einer Krankenversorgungseinrichtung oder einer Patientenvereinigung, die ihrer Forschungstätigkeit hauptsächlich in der Schweiz nachgehen, können sich für den Life Grant 2017 bewerben. Weitere Informationen zum Life Grant und das Reglement gibt es auf der Website der SAKK.

## Korrespondenz:

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

# 2017

## Fortbildungen Formations continues

Onkologiepflege Schweiz  
Soins en Oncologie Suisse  
Cure Oncologique Svizzera

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

<b>04</b>	06.04.2017	Olten	<b>Supportive Care I</b> – Übelkeit und Erbrechen, Fatigue, Infektionsrisiko
	13.04.2017	Zürich	<b>Krebs beim Mann</b> – Hoden- und Prostatakrebs
	27.04.2017	Zürich	<b>Hämatologische Tumoren I</b> – Maligne Lymphome und multiples Myelom.
<b>05</b>	04.05.2017	Olten	<b>Mammakarzinom Basiskurs</b>
	11.05.2017	Zürich	<b>Rund um die Gene – Genetik, genetische Tests und genetische Beratung</b>
	18.05.2017	Olten	<b>Patientensicherheit in der klinischen Praxis</b>
	19.05.2017	Bern	<b>Pädiatrische Onkologiepflege – Fachtagung</b>
	29.05.2017	Lausanne	<b>Look Good Feel Better</b> – Vivre soi-même l'expérience de l'atelier
<b>06</b>	01.06.2017	Olten	<b>Look Good Feel Better</b> – Den Workshop selbst erleben
	22.06.2017	Olten	<b>Schlechte Nachrichten vermitteln / Psychosoziales Befinden erfassen</b>
<b>07</b>	06.07.2017	Zürich	<b>Gastrointestinale Tumoren I</b> – Kolorektale Tumoren und Magenkarzinom
<b>08</b>	24.08.2017	Olten	<b>Mammakarzinom</b> – Kurs für Fortgeschrittene
	31.08.2017	Zürich	<b>Supportive Care II</b> – Onkologische Notfälle, Extravasation, Schmerz Teil I
<b>09</b>	07.09.2017	Zürich	<b>Supportive Care III</b> – Knochenerkrankungen, Schmerz Teil II
	08.09.2017	Lausanne	<b>8<sup>ème</sup> journée romande de formation continue</b>
	14.09.2017	Zürich	<b>Primäre Hirntumoren und Hirnmetastasen</b>
	21.09.2017	Zürich	<b>Hämatologische Tumoren II</b> – Akute und chronische Leukämien
	28.09.2017	Olten	<b>Angehörige und ihr Recht auf Unterstützung</b>
<b>10</b>	05.10.2017	Zürich	<b>Lungentumoren</b> – Neueste Therapieansätze, Symptommanagement
	12.10.2017	Olten	<b>NEU: Leben mit und nach einer Krebserkrankung</b> Nachsorge, Arbeitswelt, physische Aktivität, Krebsliga Schweiz
	19.10.2017	Zürich	<b>NEU: Hals-Nasen-Ohren Tumoren / Einführung in die Radiotherapie</b>
	26.10.2017	Zürich	<b>Entscheidungen – gemeinsam treffen</b> Für Pflegende + Ärzte (SGMO Credits)
<b>11</b>	02.11.2017	Olten	<b>NEU: Erkennen von Angst, Depression, suizidale Tendenz / Ethische Aspekte in der Onkologie.</b>
	09.11.2017	Zürich	<b>Orale Tumorthherapie – eine multidisziplinäre Angelegenheit</b>
	16.11.2017	Zürich	<b>NEU: Hauttumoren und Exulzierierende Tumoren</b>
	17.11.2017	Bern	<b>Pädiatrische Onkologiepflege</b> Fachtagung ( <b>Wiederholung</b> )
	30.11.2017	Zürich	<b>Gastrointestinale Tumoren II</b> Ösophagus-, Pankreas-, Primäre Hepatobiliäre Karzinome
<b>12</b>	07.12.2017	Bern	<b>Gegen Ende des Lebens</b> Aspekte der Patientenverfügung, Vorsorge Auftrag, Gespräche über's Sterben.
	14.–15.12.2017	Zürich	<b>«target»</b> – zielgerichtete und personalisierte Therapien Immunologie und Immunotherapie

### Neues Weiterbildungsangebot

20.–21.04.2017 Olten  
+ 12.05.2017

**Einführungskurs für Pflegende in das Fachgebiet Onkologie**  
Grundwissen der onkologischen Behandlung und Pflege.

## Wenn die Biopsie das Outcome entscheidet – ein ungewöhnlicher Verlauf bei einem Hepatoblastom

Jeanette Greiner<sup>1</sup>, Nina Hauser<sup>1</sup>, Heinz Hengartner<sup>1</sup>, Thomas Krebs<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zentrum für Hämatologie und Onkologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

<sup>2</sup> Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

### Einleitung

Das Hepatoblastom (HB) ist die häufigste Entität unter den primären Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter mit einer weltweiten Inzidenz von gut 1 Fall auf 1 Mio. Kinder (1). Damit machen HB etwa 1% aller kindlichen malignen Erkrankungen aus. Es sind Tumore des Säuglings- und Kleinkindesalters mit dem Häufigkeitsgipfel zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Histologisch handelt sich um maligne embryonale Mischtumoren, bestehend sowohl aus epitheliale wie auch mesenchyemale Gewebe. Entsprechend der epithelialen Komponente werden histologisch im Wesentlichen vier verschiedene Subtypen unterschieden (fetal, embryonal, makrotrabekulär und kleinzellig-undifferenziert), wobei Mischformen häufig sind (2). Die histologische Heterogenität dürfte die fetale und embryonale Entwicklung der Leber reflektieren.

Dank prospektiver multizentrischer Therapiestudien ist die Heilungsrate über die letzten Jahrzehnte auf 80% angestiegen (1-3). Als zur Zeit zuverlässigster Risikoparameter hat sich die PRETEXT-Klassifikation (PRETreatment EXTent of disease) erwiesen (3). Gemäss den Empfehlungen der internationalen Studiengruppe für Lebertumore im Kindesalter (SIOPEL) erhalten Standardrisiko-Patienten (PRETEXT I-III) neoadjuvant sowie postoperativ Cis-Platin als Monotherapie, Patienten mit hohem (PRETEXT IV) und sehr hohem Risiko (metastasiertes HB oder AFP < 100 µg/l) eine dosisintensivierte kombinierte Chemotherapie mit Cis-Platin und Doxorubicin (2).

Obschon die Diagnose in aller Regel auf Grund der Klinik, des meist stark erhöhten  $\alpha$ -Fetoproteins (AFP) und moderner bildgebender Verfahren gemacht werden kann, ist in jedem Fall eine diagnostische Tumorbiopsie erforderlich. Das biopsische Material dient der histologischen Diagnose und Klassifizierung sowie der Identifikation und Erforschung molekulargenetischer und zellbiologischer Eigenschaften der Tumorzellen.

Die Methode der Wahl dafür ist die ultraschallgesteuerte perkutane Nadelbiopsie. Je nach Präferenz und Erfahrung des Chirurgen kommen auch alternative Methoden zum Einsatz, beispielsweise die Probengewinnung durch Minilaparotomie oder die laparoskopische Biopsie.

Um perkutan qualitativ hochwertiges Material mit minimaler Gewebeschädigung zu gewinnen, wird eine «Tru-Cut»-Biopsienadel mit grossem Durchmesser verwendet.

Damit wird zudem das Risiko für eine Aussaat von Tumorzellen in nicht befallene Lebersegmente, in die Bauchwand oder die Bauchhöhle minimiert. Eine Feinnadelpunktion birgt eine hohe Wahrscheinlichkeit von nicht repräsentativem Material und ist deshalb nicht akzeptabel. Eine primäre Tumorresektion wird nicht angestrebt. Wir beschreiben eine bei Erstdiagnose 5-jährige Patientin mit einem Hepatoblastom vom epithelialen Typ mit hauptsächlich embryonaler, zum Teil auch fetaler Differenzierung, PRETEXT III mit Beteiligung der Lebersegmente IVb-VIII ohne Nachweis einer lympho- oder hämatogenen Metastasierung (Abb. 1). AFP bei Diagnosestellung 1'210'000 µg/l (Norm < 13).

Die diagnostische Biopsie erfolgte gemäss den SIOPEL-Standards perkutan mit einer «Tru-Cut»-Nadel.

### Fallbeschreibung

#### Ersttherapie

Die Patientin wurde gemäss den SIOPEL-Empfehlungen behandelt (2):

- präoperativ 4 neoadjuvante Zyklen Cisplatin als Monotherapie (80 mg/m<sup>2</sup>)
- chirurgische Tumorresektion mit Hemihepatektomie rechts unter Belassung des Segments IVb
- postoperativ weitere 2 Zyklen Platin-haltige Chemotherapie (Carboplatin 500 mg/m<sup>2</sup>)

Histologisch war der Tumor vollständig im Gesunden entfernt, und auch das AFP zeigte postoperativ einen zeitgerechten Abfall auf normale Werte (Tab. 1).

Wegen eines beginnenden Hochtonverlustes in der Audiometrie wurde postoperativ Carbo- statt Cisplatin eingesetzt. Die Patientin befand sich in kompletter erster Remission.

#### Aber es kam anders

Die klinischen, laborchemischen und sonographischen Nachsorgeuntersuchungen erfolgten regelmässig. Nach acht Monaten fiel bei vollständiger Beschwerdefreiheit erstmals ein leichter Anstieg des AFP auf (Tab. 1). Das vermutete Rezidiv konnte bildgebend nicht objektiviert werden, sowohl die Sonographie wie auch das MRI des Abdomens zeigten zu diesem Zeitpunkt keine pathologischen Befunde (Abb. 2). Das in der Folge häufig gemessene AFP aber stieg weiter an (Tab. 1) und lag bei 530 µg/l, als zehn Monate

nach Abschluss der Ersttherapie eine kleine, wenig druckdolente und gut verschiebliche Schwellung paraumbilical rechts auffiel – exakt an der Einstichstelle der primärdiagnostischen perkutanen «Tru-Cut»-Nadelbiopsie. Auch sonographisch war die Raumforderung nun nicht zu übersehen (Abb. 2) und musste angesichts der Lokalisation als Impfmetastase nach transkutaner Biopsie interpretiert werden. Weitere Rezidivmanifestationen lagen nicht vor.

#### *Chemotherapie ja oder nein?*

Die Notwendigkeit einer vollständigen chirurgischen Entfernung zur histologischen Diagnosesicherung und Exploration der Leber, der Bauchwand und der Bauchhöhle war unbestritten. Hingegen divergierten die Meinungen zur postoperativen Chemotherapie selbst innerhalb der SIOPEL-Studiengruppe und reichten vom einfachen AFP-Monitoring ohne Chemotherapie über einen Zyklus Cis- oder Carboplatin bis hin zu einer intensiven (Rezidiv)therapie mit unterschiedlichen Cytostatikakombinationen (Cisplatin/Doxorubicin, Vincristin/Irinotecan, Carboplatin/Ifosfamid/Etoposid). Evident war einzig die fehlende Evidenz.

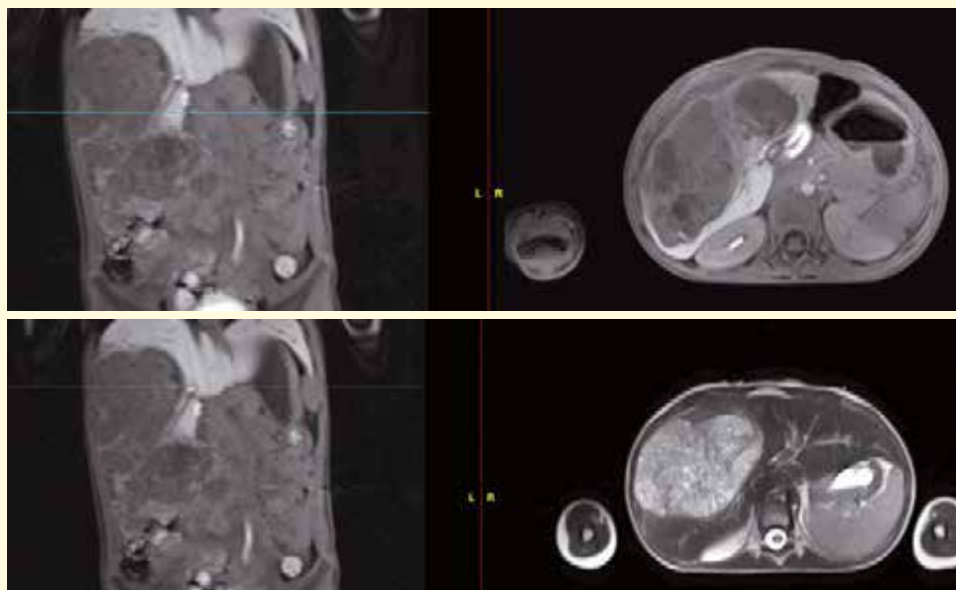
#### *Chemotherapie ja!*

Knapp ein Jahr nach der Erstdiagnose wurde die Metastase in der Bauchwand in toto reseziert.

Reseziert wurde auch ein weiterer verdächtiger Knoten im Omentum majum.

Beides stellte sich histologisch als Rezidiv des vorbekannten Hepatoblastoms heraus. Und beide Resektate zeigten eine lymphovaskuläre Invasion.

Damit stellte sich die Frage Chemotherapie ja/nein nicht mehr. Die Patientin erhielt 4 Zyklen Carboplatin (500 mg/m<sup>2</sup>) und Doxorubicin (30 mg/m<sup>2</sup>). Wie bereits nach der Primäroperation zeigte das AFP auch diesmal eine zeitge-



**Abb. 1: Abdominales Kernspintomogramm bei Erstdiagnose des Hepatoblastoms**

rechte Normalisierung (Tab. 1) und ist bis jetzt, 6 Monate nach der zweiten Operation, normal geblieben.

#### **Diskussion**

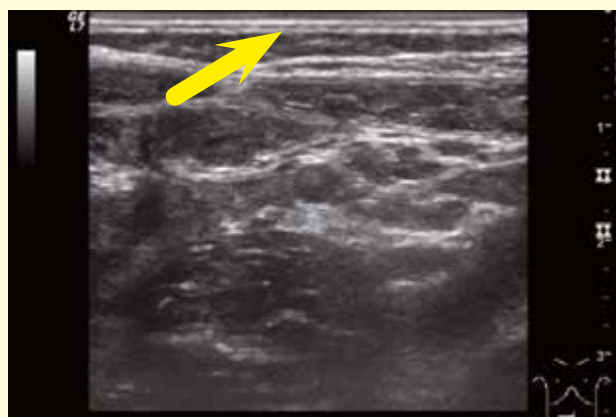
Das (theoretische) Risiko einer Tumorausssaat in die Bauchwand nach perkutaner Nadelbiopsie wird zwar auch in den SIOPEL-Therapieempfehlungen erwähnt (2). Angesichts kaum vorhandener publizierter Fallbeschreibungen und vollständig fehlender Evidenz zum therapeutischen Approach scheint dies aber de facto eine höchst seltene Komplikation beim Hepatoblastom zu sein, Therapievorschläge können dementsprechend nur auf persönlichen Einzelerfahrungen basieren.

Der Verlauf bei unserer Patientin wirft einige Diskussionspunkte auf:

Die diagnostische Biopsie, welche die Erstdiagnose HB bestätigt hatte, wurde nach anerkannten chirurgischen Standards durchgeführt. Die nachfolgende Ersttherapie erfolgte konsequent nach den Empfehlungen der SIOPEL, gemäss des Risikoprofils mit 4 Zyklen Cisplatin präoperativ und 2 Zyklen Carboplatin postoperativ. Trotz dieser 6 Zyklen platin-haltiger Chemotherapie haben Tumorzell-

**Tab. 1: Das  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) im Verlauf (Einheit mg/l, Normwert < 13)**

Erstdiagnose	nach 4x Cisplatin präoperativ	nach 2x Carboplatin postoperativ	4 Monate nach Ende Therapie	8 Monate nach Ende Therapie	10 Monate nach Ende Therapie	Diagnose Rezidiv / Operation	nach 2x Carbo/Doxo	3 Monate nach 4x Carbo/Doxo
1'210'000	2'060	3	3	82.3	530	806	9.33	1.95



8 Monate nach Abschluss der Ersttherapie, keine Raumforderung erkennbar (AFP 82 µg/l)

**Abb. 2: Sonographie und  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) 8 und 10 Monate nach Abschluss der Ersttherapie**



10 Monate nach Abschluss der Ersttherapie, Raumforderung deutlich erkennbar (AFP 530 µg/l)

len offenbar in der Bauchwand überlebt und lymphogen ins grosse Netz gestreut.

Dies muss dahingehend interpretiert werden, dass «Impfmetastasen» nach perkutaner «Tru-Cut»-Nadelbiopsie nicht nur ein theoretisches Risiko darstellen sondern tatsächlich vorkommen und in einem solchen Fall die Platin-haltige Monotherapie möglicherweise nicht suffizient genug ist.

Die Wahrscheinlichkeit, das Rezidiv erfolgreich kurativ behandeln und eine zweite komplette Remission erreichen zu können, scheint zwar hoch. Allerdings bedeutet dies die wiederholte Gabe Platin- wie auch Anthracyclin-haltiger Chemotherapie mit konsekutiv steigendem Risiko für einen irreversiblen Hochtonverlust und möglicherweise auch für eine Kardiopathie, ganz abgesehen von den allgemeinen Risiken einer intensiven Chemotherapie. Ist dies Grund genug, die bioptischen Standardverfahren mit perkutaner Biopsie zu überdenken und stattdessen die laparoskopische Biopsie oder sogar die Minilaparotomie zu favorisieren und als neuen Standard zu definieren? Angesichts der Seltenheit der Komplikation einer «Impfmetastase» und deren wahrscheinlicher Rescue-Möglichkeit mag dieser etwas grössere Aufwand zur diagnostischen Materialgewinnung unverhältnismässig sein. Andererseits würden eine laparoskopische Biopsie oder die Biopsie über eine Minilaparotomie ermöglichen, mehr Material zu gewinnen, das nicht nur für die histologische Diagnosesicherung sondern auch für weiterführende molekulargenetische Analysen zur Verfügung stehen würde. Diese wiederum könnten zu einer präziseren Subcharakterisierung und damit zur Identifizierung besonderer Risikoprofile führen und damit in Zukunft differenzierter angepasste Therapiemodalitäten ermöglichen.

### Schlussfolgerung

Trotz Einhaltung höchster chirurgischer Standards bei der perkutanen «Tru-Cut»-Nadelbiopsie kann es zu einer Aus-

saat von Tumorzellen in benachbartes Gewebe, im beschriebenen Fall in die Bauchwand mit lymphogener Streuung ins grosse Netz, kommen. Evidenz für eine angemessene Zweittherapie gibt es zur Zeit keine. Die intraoperativ festgestellte zweite Metastase im Omentum majum bildete die Entscheidungsgrundlage für eine systemische Zweitlinientherapie, zwar mit kurativer Intention aber auch mit den potentiell schwerwiegenden Folgen einer wiederholten Platin- und Anthracyclin-haltigen Chemotherapie. Eine laparoskopisch oder mit einer Minilaparotomie durchgeführte Biopsie würde das Risiko einer Tumoraussaat minimieren und gleichzeitig die Gewinnung von mehr Tumormaterial ermöglichen. Dieses könnte systematisch im Rahmen von Begleitforschungsprojekten für weiterführende molekulargenetische und zellbiologische Analysen genutzt werden, mit dem Ziel, präzisere Risikoprofile zu identifizieren und damit in Zukunft differenzierter angepasste Therapiemodalitäten zu ermöglichen.

### Referenzen

1. Ansari M, Maibach R. Hepatoblastoma in Switzerland. Schweizer Krebsbulletin. Nr. 3/2016.
2. International Society of Paediatric Oncology. The International Childhood Liver Tumors Strategy Group (SIOPEL): Trials SIOPEL 3 and 6.
3. Myers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pre-treatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the children's Oncology Group. Pediatric Blood Cancer. 2009;53(6): 1016-22.

### Korrespondenz:

Dr. med. Jeanette Greiner  
Leiterin Zentrum für Hämatologie und Onkologie  
Ostschweizer Kinderspital  
Claudiusstr. 6, CH-9006 St. Gallen  
jeanette.greiner@kispisg.ch

# Survival Trends for Kidney Cancer Patients in Switzerland

Anne Schmidt<sup>1</sup>, Volker Arndt<sup>2</sup>, Christian Taverna<sup>3</sup>, Matthias Lorez<sup>2</sup>  
and the NICER Working Group<sup>§</sup>

<sup>1</sup> Thurgau Cancer Registry

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

<sup>3</sup> Oncology Department, Münsterlingen Cantonal Hospital

<sup>§</sup> Members of the NICER Working Group for these analyses included: M. Mousavi (BS/BL), C. Bouchardy (GE), M. Maspoli (NE/JU), H. Frick (SG/AR/AI; GR/GL), A. Bordoni (TI), I. Konzelmann (VS), S. Rohrmann (ZH/ZG).

## Introduction

Kidney cancer occurs predominantly in countries with high and very high levels of socioeconomic development [1]. Concerning Switzerland, an average of about 620 men and 290 women were diagnosed with kidney cancer each year during 2008 and 2012 and caused approximately 190 deaths in men and 110 deaths in women [2]. Kidney cancer is the 8<sup>th</sup> most common cancer for men and the 14<sup>th</sup> most common cancer for women, ranking 13<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> of all cancer deaths in Switzerland, respectively. The age standardized incidence rates have not altered much in the past 30 years for both sexes, but the mortality rate in kidney cancer has steadily declined in Switzerland [2]. Compared to many European countries and USA, Switzerland has one of the lowest incidence and mortality rates [2, 3].

Publications about kidney cancer survival trends in European patients, based on the EURO CARE-5 dataset which includes diagnoses up to 2007, reported increased one- and five-year survival with better prognosis in Central and Southern Europe and decreasing survival in older age [4, 5, 6].

The patients' survival is influenced by tumour related prognostic factors (e.g. TNM stage, morphological features, genetic/molecular markers), patient related prognostic factors (e.g. performance status, comorbidities, health care accessibility, socioeconomic background), and treatment related prognostic factors (e.g. surgery, immunotherapy, targeted medicine) [7, 8].

We investigated kidney cancer survival trends in patients resident in Switzerland, utilizing the data of eight Swiss population-based cancer registries. The analysed cancer cases were diagnosed in the time period between 1989 and 2013 and included exclusively invasive neoplasms of the renal parenchyma (C64, ICD-10) in adult men and women.

## Methods

This study is based on the National Core Dataset (NCD) managed by the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) for the purpose of national cancer monitoring in Switzerland. Cancer cases in 1989 to 2013 from 12 cantons were collapsed for this report: Appenzell Ausserrhoden (AR) and Appenzell Innerrhoden (AI), Basel-Landschaft (BL) and Basel-Stadt (BS), Geneva (GE), Glarus (GL), Graubünden (GR), Neuchâtel (NE), St. Gallen (SG), Ticino (TI), Valais (VS), and Zurich (ZH). The corresponding coverage of the Swiss population was 39% to 49%, depending on calendar year. The cantons Aargau, Bern, Fribourg, Jura, Lucerne, Nidwalden, Obwalden, Thurgau, Uri, Vaud, and Zug could not be included, because they either started registration after 2004 or do not provide information on patient survival to the NCD. The cantons Schwyz, Solothurn and Schaffhausen do not yet register cancer.

Cancer registries recorded all incident cancer diagnoses in their resident population and assessed cases' survival by active and/or passive follow-up until 31.12.2013. We extracted 9'137 malignant primary kidney cancer diagnoses from 1989 to 2013 (C64, ICD-10). For the cantons BL and BS the latest available year of diagnosis was 2011.

Patients with different multiple primary tumours (27%) were included [9]. We excluded 3 primary kidney cancer diagnoses because they occurred after a primary kidney cancer diagnosis in the same person. We excluded all cases diagnosed at death (N=518) or with a death certificate as the only source of information (N=114). Excluded were 257 cases because no active follow-up has been performed. Recent active follow-up was lacking for 971 cases (i.e. follow-up before July 2013) and were included based on the last available follow-up date. Age limits excluded 108



cases (107 < 15 years of age; 1 ≥100 years). A total of 8'137 cases (89%) remained for survival analysis.

Completeness of case ascertainment for kidney cancer was estimated as 90% at 3 years after the diagnosis date [10].

Because we did not assume survival up to 31.12.2013 in the absence of reported death (i.e. based on passive follow-up alone), our survival estimates will be conservative. The assumption of survival in the absence of reported death could overestimate survival because two large registries did not utilize death certificates for several diagnosis years: ZH (1980-1996) and BS/BL (1981-2001, 2008-9). Sensitivity analysis revealed that assuming survival up to 31.12.2013 in the absence of reported death would increase relative survival estimates about 4% for five-year survival, or about 8% for ten-year survival (data not shown).

Observed survival (OS) and relative survival (RS) were derived for consecutive time intervals of increasing length after diagnosis during which the hazards were assumed to remain constant. RS was calculated as the ratio of the observed survival of cancer cases and the expected survival of persons in the general population matching in age, sex, calendar year of death and canton [11]. Expected cancer

survival was estimated using the Ederer II method applied to all-cause mortality tables specific for the cantons [12]. All-cause death probabilities, transformed from age, sex- and calendar year-specific death rates, were interpolated and smoothed using the Elandt-Johnson formula [13]. RS ratios were estimated using the strsr command (version 1.4.2) [14] written for the Stata Statistical Software [15]. Period survival analysis [16], which defines cases by follow-up dates, was applied to calendar periods 2004-2008 and 2009-2013. RS estimates were age-standardized using weights specific for kidney cancer from the International Cancer Survival Standards (ICSS) [17] using the method of Brenner et al. [18]. Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) were estimated using the delta method to a transformation of the cumulative hazard.

To test for linear time trends of RS, the annual percentage change (APC) and its 95% CI was estimated with the Joinpoint Regression Program v4.0.4 [19].

## Results

This report combines the survival experience of kidney cancer patients from 12 Swiss cantons (8 cancer registries) covering the diagnosis period 1989 to 2013 (Tab. 1).

	All combined	Swiss cantons							
		ZH	BS/BL	SG/AR/AI	GR/GL	TI	VS	NE	GE
Diagnosis period		1989 - 2013	1989 - 2011	1989 - 2013	1989 - 2013	1996 - 2013	1989 - 2013	1989 - 2013	1989 - 2013
Men (N)	5947	1959	764	846	374	537	490	294	683
Women (N)	3079	1046	383	419	197	268	263	163	340
Men, Age (median)	67.1	67.8	68.6	67.2	66.7	67.4	66.0	65.4	67.3
Women Age (median)	71.3	71.6	72.3	70.9	71.5	71.4	70.1	69.5	71.6
Men, Age (%)									
15-59	28.8	26.7	25.8	29.3	29.4	31.5	33.3	34.7	29.8
60-69	29.5	30.2	28.4	31.3	32.6	27.4	29.0	25.9	28.0
70-79	28.2	28.8	31.4	28.5	25.9	28.6	25.5	25.5	26.7
80-99	13.5	14.3	14.4	10.9	12.1	12.5	12.2	13.9	15.5
Women, Age (%)									
15-59	21.6	21.1	19.8	21.9	20.3	22.4	21.3	23.9	23.8
60-69	24.8	24.7	24.3	24.6	24.4	23.1	28.1	27.0	23.8
70-79	30.6	30.5	32.6	31.3	36.0	33.2	28.5	30.1	24.7
80-99	23.0	23.7	23.2	22.2	19.3	21.3	22.1	19.0	27.7
DCO (%)	1.6	2.8**	1.4 #	0.6	0.5	2.4	0.7	0.9	1.3
MV (%)	90.4	89.3	96.5	88.3	90.2	90.1	89.3	90.4	90.1
Unclassified malignant neoplasm (%)*	8.7	10.8	0.3	11.7	9.8	6.7	10.9	10.7	10.0

Tab. 1. Comparison of kidney cancer diagnosed 1989-2013 among Swiss cantons, by sex, age at diagnosis and registration quality measures (DCO, MV, unclassified neoplasms).

\* M8000/3 - M8004/3; \*\* 1997-2013; # 2002-2007

DCO: Death certificate only diagnosis; MV: Microscopically verified diagnosis

Most cantons covered the entire calendar period, except BS and BL (until 2011), GL (since 1992), and TI (since 1996). A total of 9'026 patients with age at diagnosis 15 to 99 years were reported to the enclosed cancer registries. About 2/3 of the patients were men, overall and in each cancer registry. The median age at diagnosis in men was 67 years, about 4 years below the median age in women, also reflected by the smaller proportions of men older than 80 years, and the slightly larger proportions below 60 years, as compared with women. The proportions of cases where registration was based only on information from a death certificate (DCO), which were excluded from survival analysis because no diagnosis date is known, are always small and negligible (Tab. 1). About 90% of diagnoses were microscopically verified (MV) and 9% of cases lacked histological classification (Tab. 1).

The survival experiences over the last 25 years within the patient groups (observed survival, OS) and relative to persons of the general population (relative survival, RS), is shown in Tab. 2. The survival is age-standardized to correct for possible changes in the age-distribution of patients over time. In general, kidney cancer survival proportions are favourable, being 86% in the first year after diagnosis, 69% for five years after diagnosis, and still 54% for ten years

after diagnosis (most recent diagnosis period 2009-2013, both sexes combined). There were no differences in survival between men and women, at any calendar period nor time after diagnosis (Tab. 2). The temporal trend in survival proportions was significantly positive with estimated 0.7% to 1.2% annual increase (APC), depending on sex and time after diagnosis (Tab. 2). The improvement lacked statistical significance only for ten-year survival in women.

Age-standardized temporal trends may conceal heterogeneous behaviour in different age groups. Age-specific trends in RS are shown in Tab. 3 and Fig. 1. The age groups below 80 years confirmed the positive age-standardized trend (Tab. 3). There was also clear improvement in short-term RS (one year) in women over 80 years, from 46.9% in 1989-1993 to 69.1% in 2009-2013, with significant APC 1.45%, and for five-year RS, from 24.5% to 42.4%, with APC 2.2%. In men over 80 years, on the other hand, the trend was much less pronounced, with survival estimates ranging from 62.1% to 66.7% (one-year RS), or 39.9% to 43.2% (five-year RS), respectively, and APCs not significantly different from 0% (Tab. 3). Short-term RS (one year) in male and female patients below 70 years reached >90%, i.e. was almost as well as in comparable persons of the general population.

Tab. 2. Age-standardized observed (OS) and relative survival (RS) by sex, calendar period, and time after diagnosis. Cases of eight cancer registries pooled.

Sex	Period	One-year survival [%]				Five-year survival [%]				Ten-year survival [%]					
		OS	RS	LO	HI	OS	RS	LO	HI	OS	RS	LO	HI		
Men	1989-1993	72.7	75.4	72.1	78.5	45.2	54.1	50.0	58.2	29.2	42.8	38.2	47.4		
	1994-1998	72.6	75.1	71.9	78.0	48.8	57.2	53.2	61.0	33.3	46.3	41.9	50.7		
	1999-2003	76.8	79.1	76.3	81.6	54.1	62.7	59.1	66.2	35.9	49.6	45.4	53.8		
	2004-2008	80.5	82.9	80.5	85.1	57.4	66.9	63.5	70.3	38.9	54.0	49.6	58.4		
	2009-2013	84.6	86.8	84.7	88.7	59.7	68.4	65.2	71.5	40.1	55.0	50.7	59.3		
	APC [%]		0.67*					1.0*					1.07*		
Women	1989-1993	68.7	70.1	65.6	74.2	46.4	51.1	46.1	56.1	35.7	43.7	38.3	49.2		
	1994-1998	69.8	71.3	67.1	75.1	51.8	57.1	52.2	61.7	41.0	50.7	45.4	56.0		
	1999-2003	80.2	81.7	77.9	84.9	58.4	64.0	59.1	68.5	44.2	54.1	48.6	59.5		
	2004-2008	80.2	82.0	78.5	85.0	58.0	64.3	59.6	68.7	44.7	56.1	50.5	61.5		
	2009-2013	83.7	85.4	82.2	88.2	64.1	71.0	66.5	75.1	42.6	53.8	48.1	59.4		
	APC [%]		0.83*					1.24*					0.80		
Both	1989-1993	71.2	73.3	70.7	75.8	45.5	52.7	49.5	55.8	31.4	42.9	39.4	46.5		
	1994-1998	71.8	73.8	71.3	76.1	50.0	57.0	54.0	60.0	36.1	47.8	44.4	51.2		
	1999-2003	77.6	79.6	77.4	81.6	55.0	62.5	59.6	65.3	38.3	50.6	47.3	54.0		
	2004-2008	80.2	82.3	80.4	84.1	57.2	65.4	62.6	68.1	40.7	54.4	50.9	57.8		
	2009-2013	84.3	86.3	84.6	87.9	61.1	69.2	66.6	71.7	40.8	54.4	51.0	57.8		
	APC [%]		0.73*					1.10*					0.96*		

\* 95% confidence interval of APC excludes 0.0%  
LO, HI: 95% Confidence limits of RS; APC: Annual percentage change

**Discussion**

This analysis describes survival trends in adult patients after the diagnosis of kidney cancer in Switzerland between 1989 and 2013, based on data from eight Swiss population-based cancer registries.

The findings indicate that the RS steadily increased in both sexes for one-, five-, and ten-year survival, reaching 86% in the first year after diagnosis, 69% for five years after diagnosis, and still 54% for ten years after diagnosis in the most recent diagnosis period 2009-2013. The RS decreased with the patient's age and showed less convincing improvements for male patients older than 80 years in one- and five-year survival (ten-year survival not analysed).

Recent increases in five-year RS have also been reported in Germany [3], Denmark [20] and in England/Wales [21],

and as already mentioned for former years in other European countries [4, 5, 6]. The five-year RS of German patients living in 2011-2012 with 76% in male and 78% in female patients is higher as compared to the Swiss estimates [3]. On the other hand, the five-year RS in Danish patients younger than 70 years diagnosed with kidney cancer during 1978-2012 is 60% [20] which is lower than our result in the five-year RS. In addition, the five-year RS in England and Wales is significantly lower, being 56.5% (95% CI [56.3; 56.8]) in male and 55.7% (95% CI [55.4; 56.0]) in female patients diagnosed with kidney cancer during 2010-2011 [21]. However, the comparison of survival trends among different countries is challenging because registration practices may differ in standards and over time, as well as the distribution of prognostic factors. Additionally, methodological aspects (e.g. assumption of survival in the absence of reported death, case inclusion

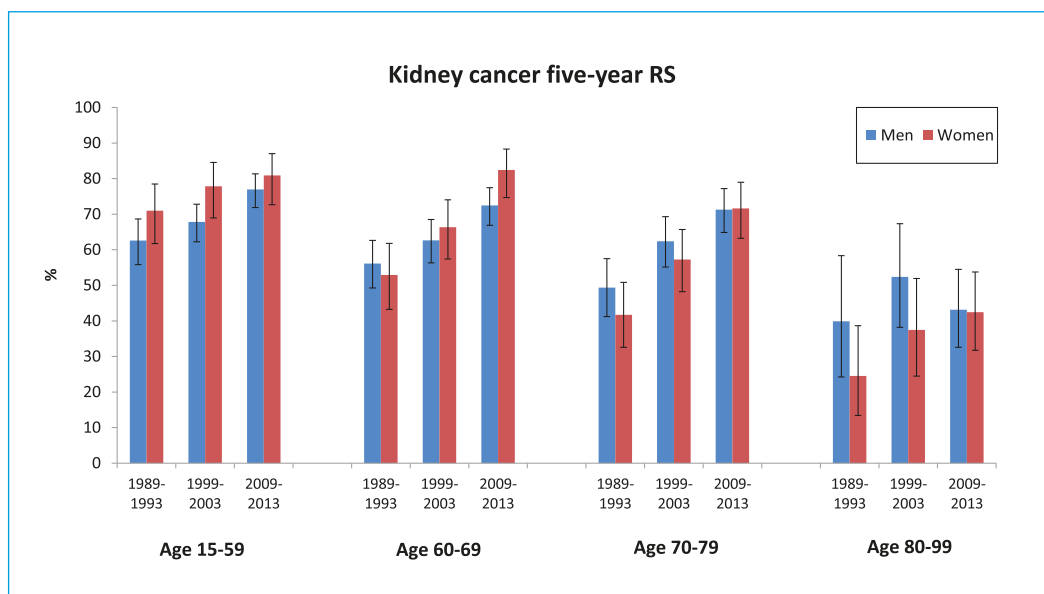
Age	Period	One-year survival [%]						Five-year survival [%]						Ten-year survival [%]					
		Men			Women			Men			Women			Men			Women		
		RS	LO	HI	RS	LO	HI	RS	LO	HI	RS	LO	HI	RS	LO	HI	RS	LO	HI
15-59	1989-1993	81.7	76.1	86.1	83.5	75.5	89.1	62.6	55.8	68.7	71.0	61.7	78.5	51.1	44.0	57.9	66.5	56.8	74.7
	1994-1998	87.6	83.1	91.0	82.0	73.1	88.2	70.9	64.9	76.1	69.9	59.8	78.0	60.5	53.9	66.6	63.5	52.9	72.6
	1999-2003	83.0	78.4	86.7	90.8	83.9	94.9	67.8	62.2	72.8	77.9	69.0	84.6	59.7	53.6	65.4	68.4	58.5	76.6
	2004-2008	89.4	85.6	92.2	95.5	90.5	97.9	73.2	67.8	77.9	77.5	69.3	83.9	64.0	57.8	69.6	69.2	59.6	77.2
	2009-2013	95.2	92.5	97.1	96.3	91.0	98.5	77.0	71.9	81.4	80.9	72.6	87.0	67.2	60.9	72.9	67.9	57.8	76.2
	APC [%]	0.61*			0.65*			0.71*			0.58*			0.92*			0.20		
60-69	1989-1993	79.7	74.1	84.2	72.4	63.5	79.5	56.1	49.3	62.6	52.9	43.2	61.8	45.5	38.0	53.1	43.7	33.6	53.6
	1994-1998	79.3	73.9	83.7	74.9	67.0	81.3	57.6	50.9	63.8	60.1	51.3	68.0	45.2	38.1	52.4	53.8	44.4	62.7
	1999-2003	82.2	77.2	86.2	85.9	78.9	90.8	62.7	56.3	68.5	66.4	57.4	74.0	50.0	42.9	57.0	57.2	47.4	66.1
	2004-2008	87.3	83.2	90.5	86.2	79.3	91.0	65.9	59.8	71.4	71.8	62.8	79.2	52.9	45.6	59.9	61.7	51.3	70.9
	2009-2013	91.2	87.7	93.8	91.2	85.4	94.8	72.5	66.9	77.5	82.4	74.7	88.3	59.0	51.6	66.0	67.4	56.7	76.5
	APC [%]	0.65*			0.92*			1.12*			1.79*			1.17*			1.55*		
70-79	1989-1993	71.6	64.9	77.4	66.5	57.9	74.0	49.4	41.2	57.5	41.7	32.6	50.9	32.5	23.5	42.8	30.4	21.0	41.2
	1994-1998	69.9	63.1	75.9	67.6	60.0	74.1	55.3	46.9	63.4	54.7	46.2	62.8	39.4	30.0	49.6	47.3	37.5	57.4
	1999-2003	78.4	72.9	83.1	76.7	69.2	82.7	62.4	55.1	69.3	57.3	48.2	65.7	41.6	33.1	50.6	43.4	33.4	53.9
	2004-2008	83.5	78.7	87.4	83.1	76.4	88.2	67.6	60.6	74.2	62.1	53.0	70.4	47.4	37.4	57.8	50.9	40.3	61.5
	2009-2013	86.6	82.4	90.0	83.2	76.7	88.1	71.3	64.9	77.2	71.7	63.2	79.0	50.9	41.4	60.6	44.1	33.2	55.4
	APC [%]	0.91*			1.05*			1.47*			1.86*			1.74*			0.96		
80-99	1989-1993	62.1	49.2	73.4	46.9	35.0	58.3	39.9	24.2	58.3	24.5	13.4	38.6						
	1994-1998	49.8	38.3	60.8	51.7	40.0	62.5	25.9	14.2	41.3	27.5	16.2	41.3						
	1999-2003	64.8	54.4	74.0	63.2	51.3	73.5	52.4	38.2	67.3	37.5	24.5	51.9						
	2004-2008	65.8	56.8	73.8	60.2	51.4	68.2	59.5	45.5	73.7	39.5	28.0	51.9	nd			nd		
	2009-2013	66.7	58.3	74.2	69.1	60.2	76.7	43.2	32.6	54.5	42.4	31.8	53.7						
	APC [%]	0.61			1.45*			0.94			2.21*								

\* 95% confidence interval of APC excludes 0.0%

LO, HI: 95% confidence limits; APC: Annual percentage change; nd not determined (few observations)

Tab. 3. Age-specific relative survival (RS) of kidney cancer patients by sex, calendar period, and time after diagnosis. Cases of eight cancer registries pooled.

Fig. 1. Trend in age- and gender-specific relative survival five years after diagnosis of kidney cancer in Switzerland. The 1st, 3rd, and 5th time periods are shown. Error bars indicate the 95% confidence intervals.



criteria: ICD-10-classification C64 alone [3, 20] or combined with C65 [22] or C65, C66, C68 [21]) complicate a meaningful interpretation.

We cannot exclude that specific tumour characteristics such as histology, grade and extension at time of diagnosis are responsible for increased relative survival as already described elsewhere [1, 23]. It is also possible that most of the investigated tumours in the latter time period were detected incidentally in a localized stage and therefore relative survival rose. Unfortunately, we could not analyse the data by stage because they were mostly incomplete concerning UICC TNM stage information (range: 9-48%, average: 33% UICC TNM stage information missing; data not shown).

Other reasons for the improved relative survival to be discussed are patients' factors like e.g. co-morbidities, lifestyle, socioeconomic background, health care accessibility [4]. Also, diagnostic means and therapy could have improved in the last 25 years. All these factors can neither be verified nor neglected within our analysis because supplementary information about the patients or the treatments they received was not available in the National Core Dataset.

Age-standardized temporal trends in RS show that the one- and five-year survival increase is less convincing in the age-group older than 80 years, at least in men. Similar results were found in a study among elderly in Denmark during 1980-2012 already for patients older than 70 years [20]. The authors stated worse surgical outcomes, missing treatment guidelines for the elderly and restraining

of systematic therapy as major causes for this phenomena and appeal for interdisciplinary procedure.

The findings of this analysis have to be taken with caution with respect of generalization to whole Switzerland because the data covered only 39 to 49% of the Swiss population.

### Conclusion

An encouraging steady increase in one-, five-, and ten-year relative survival of adult patients with kidney cancer can be observed in Switzerland in the last 25 years, at any age and sex, with the possible exception of men older than 80 years at diagnosis. However, further studies including stage, treatment and patient health status information are needed to clarify the underlying reasons for these findings and to guarantee further improvement of survival outcome. This will require that sufficient medical data is transmitted to the population-based cancer registries.

### References\*

- Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbricht, Victor E. Reuter (Eds): WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4<sup>th</sup> edition). IARC: Lyon 2016.
- Federal Statistical Office. 14 Health. Swiss Cancer Report 2015 - Current situation and developments. (<https://www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistiken/kataloge-datenbanken/publikationen.assetdetail.1180-1500.html>)
- Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015

4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nenneke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncology*, 2014. 15(1):23–34.
  5. Magnone L, Bossard N, Marcos-Gragera R, Pezzarossi A, Roncaglia F, Giorgi Rossi P; GRELL EUROCARE-5 Working Group (2017). Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN study. *Eur J Cancer Prevention* 2017. 26: 121–127.
  6. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, Vilardell L, Malats N, Allory Y, Sant M, and the EUROCARE-5 Working Group (2015), Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. *European Journal of Cancer* 2015. 51(15): 2217–2230
  7. Ghysel C, Joniau S, van Poppel H (2006) Renal cell cancer. In: *Prognostic Factors in Cancer*. 3<sup>rd</sup> edition. Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH (eds). John Wiley & Sons, New York, pp. 257–260
  8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 26.12.2016)
  9. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, Carrani E, Soerjomataram I, Grande E, Zigon G, Brenner H and the EUROCARE Working Group. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer*, 2009. 45(6): 1080–1094.
  10. Lorez M, Bordoni A, Bouchardy C, Buillard JL, Camey B, Dehler S, Frick H, Konzelmann I, Maspoli M, Mousavi M, Rohrman S and Arndt V. Evaluation of Completeness of Case Ascertainment in Swiss Cancer Registration (submitted).
  11. Ederer F, Axtell LM and Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 6: 101–121, 1961.
  12. Ederer F and Heise H. Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. Methodological note no 10, End Results Evaluation Section. 1959. Bethesda MD, National Cancer Institute.
  13. Elandt-Johnson RC and Johnson NL. *Survival Models and Data Analysis*. New York: John Wiley&Sons 1980.
  14. Dickman PW and Coviello E. Estimating and modeling relative survival. *The Stata Journal* 2015. 15: 186–215.
  15. StataCorp LP: *Data Analysis and Stata Statistical Software*. Release 13: 2016. College Station, TX (USA), StataCorp.
  16. Brenner H and Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer*, 1996. 78(9): 2004–2010.
  17. Corazziari I, Quinn M and Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer*, 2004. 40(15): 2307–2316.
  18. Brenner H, Arndt V, Gefeller O and Hakulinen T. An alternative approach to age adjustment of cancer survival rates. *Eur J Cancer*, 2004. 40: 2317–2322.
  19. Jointpoint Regression Program, Version 4.0.4 - May 2013; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
  20. Ness H, Azawi, Simon Moeller Joergensen, Niels Viggo Jensen, Peter E. Clark, Lars Lund & On behalf of the Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare). Trends in kidney cancer among the elderly in Denmark, 1980–2012. *Acta Oncologica*, 2016. 55(1): 79–84.
  21. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/kidney-cancer/survival#heading-Zero> (accessed: 04.01.2017)
  22. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J, editors (2014). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X*. IARC, Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
  23. Sun M, Thuret R, Abdollah F, Lughezzani G, Schmittges J, Tianz Z, Shariat SF, Montorsi F, Patard JJ, Perrotte P, Karakiewicz PI. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol*, 2011. 59 (1):135–41.
- \* For additional information on cancer in Switzerland, please see the NICER website at <http://nicer.org/>

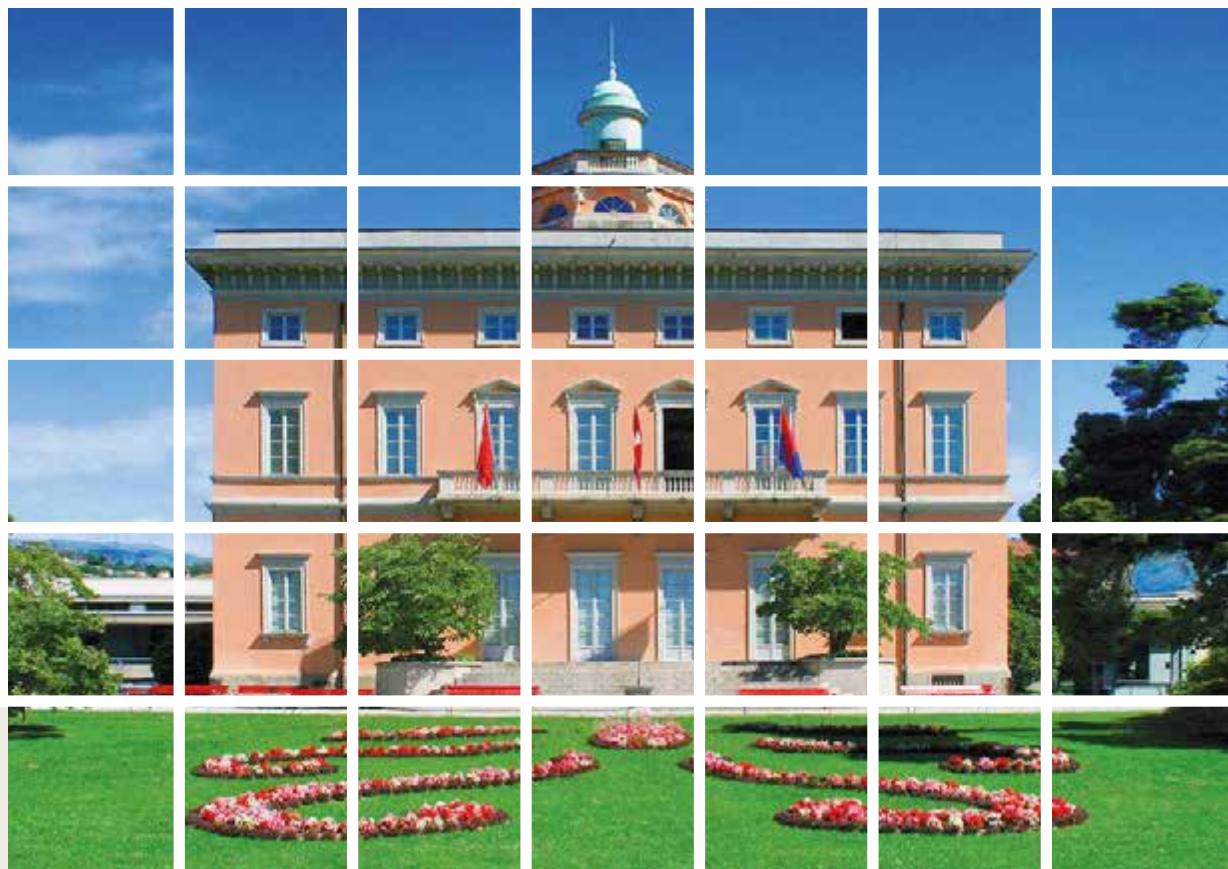
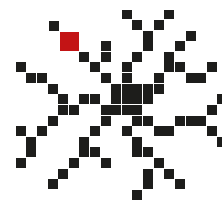
### Correspondence:

Matthias Lorez, PhD MAS  
 Foundation National Institute for Cancer  
 Epidemiology and Registration (NICER)  
 c/o University of Zürich  
 Seilergraben 49, CH-8001 Zürich  
[matthias.lorenz@nicer.org](mailto:matthias.lorenz@nicer.org)

Palazzo dei Congressi, Lugano (Switzerland)  
June 14-17, 2017

# 14-ICML

14<sup>th</sup> International Conference on Malignant Lymphoma



IMPORTANT  
DEADLINES:

**February 28, 2017 – EARLY REGISTRATION**  
**March 01-June 07, 2017 – LATE REGISTRATION**  
or up to 3000 attendees  
**March 15, 2017 – ABSTRACT SUBMISSION**

FOR ANY INFORMATION,  
PLEASE CONTACT:

**Cristiana Brentan**  
**ICML Secretariat**  
**IOSI, Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona**  
e-mail: [cristiana.brentan@lymphcon.ch](mailto:cristiana.brentan@lymphcon.ch)



*14-ICML is supported by ESO – European School of Oncology*

The 14-ICML program will be once again part of the Certificate of Competence in Lymphoma, a 14 months ECTS program developed by the European School of Oncology (ESO) and academically recognized by the Ulm University. The aim of the Certificate of Competence is to provide a curriculum of studies to advance knowledge and science in the management of lymphoma patients.

[www.lymphcon.ch](http://www.lymphcon.ch)

## Mikael Pittet erhält Robert Wenner-Preis

Die Krebsliga hat den mit 100 000 Franken dotierten Forschungspreis an Mikael Pittet verliehen. Die Arbeiten des in Boston tätigen Schweizer Biologen nähren die Hoffnung, dass Krebsimmuntherapien der- ein- st auch bei Patientinnen und Patienten wirken, denen sie heute noch nicht helfen können.

Immuntherapien – also Behandlungen, die das körpereigene Immunsystem bei der Unterdrückung von Krebszellen unterstützen – sind ein grosser Hoffnungsträger im aktuellen Kampf gegen Krebs. So haben sich etwa für viele Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Hautkrebs oder Lungenkrebs die bis vor kurzem noch düsteren Prognosen dramatisch gebessert, seit eine neue Medikamentenklasse – die so genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren – im Jahr 2011 Einzug in die Klinik gehalten haben.

### Bisher resistente Tumore behandlingsempfindlich machen

Bei etwa 20 Prozent der Patientinnen und Patienten scheint die wenige Monate dauernde Behandlung nicht nur für ein Schrumpfen des Tumors, sondern auch für eine über mehrere Jahre andauernde Immunkontrolle über den Krebs zu sorgen. Doch bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten versagen die Immuncheckpoint-Inhibitoren. Hier kommen die erst kürzlich veröffentlichten Resultate (\*) der Forschungsgruppe um Mikael Pittet am Massachusetts General Hospital in den USA ins Spiel: In Versuchen an Mäusen haben Pittet und sein Team einen Weg aufgezeigt, wie bisher resistente Tumore empfindlich gegenüber einer Immuntherapie gemacht werden können.

### Neue Klasse von Immunzellen

Weiteres Aufsehen erregte Pittet auch mit seiner in der Fachzeitschrift «Science» publizierten Entdeckung (\*\*\*) einer neuen Klasse von Immunzellen, die die Signale eines Tumors in den Lymphknoten abfangen – und so das Fortschreiten der Erkrankung verhindern – können. Nun gelte es, therapeutische Strategien zu entwickeln, die diese Klasse von Immunzellen stärken



Prof. Dr. Mikael Pittet

und unterstützen sollen, sagt Pittet. Für seine herausragenden Forschungsleistungen und die wegweisenden Ergebnisse, die der in Lausanne geborene und ausgebildete 41-jährige Biologe erzielt hat, spricht ihm die Krebsliga Schweiz den mit 100 000 Franken dotierten Robert Wenner-Preis zu.

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

*Die Krebsliga Schweiz (Gründungsjahr 1910) engagiert sich als gemeinnützige Organisation in der Krebsprävention, in der Forschungsförderung und für die Unterstützung von Menschen mit Krebs und ihren Angehörigen. Sie vereint als nationale Dachorganisation mit Sitz in Bern 19 kantonale und regionale Ligen. Sie wird vorwiegend durch Spenden finanziert und ist ZEWÖ-zertifiziert.*

(\*) Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, et al. Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity*. 2016;44:343-54.

(\*\*) Pucci F, Garriss C, Lai CP, et al. SCS macrophages suppress melanoma by restricting tumor-derived vesicle-B cell interactions. *Science*. 2016;352:242-6.

## Eine Million Franken für vier Forschungsprojekte zu seltenen Krebsarten

Der Swiss-Bridge-Award 2016 ging an je zwei Wissenschaftler aus Belgien und der Schweiz. Jan Cools, Pieter Van Vlierberghe, Christian Mosimann und Sara Meyer haben je 250 000 Franken für die Realisierung ihrer Forschungsvorhaben erhalten.

Anlässlich ihres 20-Jahre-Jubiläums hat die Stiftung Swiss Bridge die Preissumme im Jahr 2016 verdoppelt. Der Preis war der Erforschung von seltenen Krebsarten gewidmet. Damit sind Erkrankungen gemeint, die weniger als sechs von 100 000 Personen betreffen – und die oft nicht nur ungenügend erforscht sondern auch schwer zu behandeln sind.

Um den Swiss-Bridge-Award haben sich insgesamt 226 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit eigenen Projektvorschlägen beworben. Eine mit angesehenen Expertinnen und Experten besetzte dreizehnköpfige Jury hat sich in einem zweistufigen Evaluationsverfahren schliesslich für je zwei Forschungsvorhaben aus Belgien und aus der Schweiz entschieden, die alle je 250 000 Franken erhalten.

### Analyse der krankheitsrelevanten Vorgänge

Die beiden Projekte aus Belgien haben die akute lymphoblastische Leukämie von T-Zellen – die so genannte T-ALL, eine seltene Form von Blutkrebs – im Fokus. Die Behandlung der T-ALL hat in den letzten 50 Jahren zwar bedeutende Fortschritte erzielt, so dass heute etwa acht von zehn – meist junge – Patientinnen und Patienten erfolgreich behandelt werden können. Doch immer noch haben zwanzig Prozent der Fälle im Kindesalter sowie viele ältere Patientinnen und Patienten düstere Aussichten. Durch eine vertiefte Analyse der verschiedenen krankheitsrelevanten Vorgänge im Inneren der entarteten T-Zellen hofft das Team um Jan Cools von der Universität Leuven neue Behandlungsansätze ausfindig machen zu können.

Das Team um Pieter Van Vlierberghe von der Universität Ghent hingegen interessiert sich in erster Linie um epigenetische Prozesse, die in der Entstehung und Entwicklung der Blutkrebszellen eine Rolle spielen. Die Forschenden haben kürzlich gezeigt, dass das Überleben der leukämischen Zellen mit einem Wirkstoff verhindert werden kann, der

sich gegen ein Eiweiss namens LSD1 richtet. Dieses Eiweiss beeinflusst die Verpackungsdichte des Erbguts im Zellkern und damit auch, welche Gene wie intensiv abgelesen werden. Mit seinem neuen Projekt möchte Van Vlierberghe an die bisherigen Resultate anknüpfen und das therapeutische Potential von LSD1-Hemmern besser erforschen.

### Ähnlichkeiten zwischen Mensch und Zebrafisch

Aus der Schweiz hat das Projekt von Christian Mosimann und seiner Gruppe von der Universität Zürich das Rennen gemacht. Die Forschenden untersuchen die molekularen Entstehungsmechanismen von Chordomen. Das sind seltene und langsam wachsende Tumore, die sich aus Resten des so genannten Notochords – der embryonalen Vorgängerstruktur der Wirbelsäule – entwickeln. Das Team um Mosimann hat herausgefunden, dass die Chordome von Zebrafischen denjenigen von Menschen in vielen Aspekten gleichen – und möchte nun dieses Tiermodell im neuen Projekt nutzen, um das Krankheitsgeschehen zu entschlüsseln und mögliche therapeutische Angriffsstellen zu identifizieren.

Schliesslich gehört auch das Projekt von Sara Meyer und ihrem Team vom Universitätsspital Basel zu den Gewinnern des Swiss-Bridge-Awards. Die Forschenden sind den Prozessen auf der Spur, die myeloproliferative Neoplasien auszeichnen. Das sind seltene chronische Erkrankungen des blutbildenden Systems, die in akute myeloische Leukämien ausarten können. Meyer und ihre Gruppe haben in bisherigen Arbeiten erkannt, dass die krankhaften Zellen redundante Signalwege aufweisen, die für das leider oft beobachtete Therapieversagen verantwortlich sind. In ihrem Projekt untersuchen die Forschenden, ob eine Behandlung, die gleichzeitig zwei komplementäre Signalwege unterbricht, mehr Erfolg zeitigen könnte.

*Die Stiftung Swiss Bridge wurde vor 20 Jahren auf Initiative des ehemaligen Geschäftsleiters und heutigen Stiftungsratsmitglieds Thomas Hoepfli mit Unterstützung der Krebsliga Schweiz gegründet. Ihr Ziel ist es, mit Hilfe von privaten Spendern und Stiftungen qualitativ hochstehende Forschungsprojekte im Kampf gegen Krebs finanziell zu unterstützen. Seit der Gründung der Stiftung hat Swiss Bridge mehr als 30 Millionen Franken Spenden erhalten – um damit Forschungsprojekte in Belgien, Brasilien, Deutschland, England, Frankreich, Israel, Italien, Norwegen, Schweden, Spanien und der Schweiz zu unterstützen.*



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

CAS «INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE» 2016 - 2018

## Einzel-Workshops

- 27.04.2017: Haus der Krebsliga Schweiz  
Nachmittag: Genetische Prädisposition: Wie beraten?
- 18.05.2017: Inselspital, Bern  
Vormittag: Hämatologie  
Nachmittag: Folgen der Isolation
- 15.06.2017: Inselspital, Bern  
Vormittag: Coping, Lebensqualität (kognitive Störungen, Umgang mit Persönlichkeitsveränderungen)  
Nachmittag: Sexualität leben mit Krebs
- 14.09.2017: Haus der Krebsliga Schweiz  
Nachmittag: Onkologische Rehabilitation
- 19.10.2017: Inselspital Bern  
Vormittag: Gastrointestinale Tumoren  
Nachmittag: Hirntumoren

**Weitere Einzel-Workshops siehe unter** [www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel\\_workshops](http://www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel_workshops)  
**Information und Anmeldung:** Krebsliga Schweiz, Psychoonkologie Kurs, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27, [psychoonkologie@krebsliga.ch](mailto:psychoonkologie@krebsliga.ch), [www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel\\_workshops](http://www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel_workshops)

## «KOMMUNIKATIONSTRAINING»

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

- Nr. 154: 15.-16.06.2017, Olten  
Nr. 155: 02.-03.11.2017, Olten

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

**Information und Anmeldung:** Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27, [kurse-cst@krebsliga.ch](mailto:kurse-cst@krebsliga.ch), [www.krebsliga.ch/cst\\_d](http://www.krebsliga.ch/cst_d)

## «KOMMUNIKATIONSTRAINING»

### Neues Trainingsseminar für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

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

- Nr. 605: Im November 2017, Basel

**Information und Anmeldung:** Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27, [kurse-cst@krebsliga.ch](mailto:kurse-cst@krebsliga.ch), [www.krebsliga.ch/cst\\_d](http://www.krebsliga.ch/cst_d)

## «MIEUX COMMUNIQUER»

### Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

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

- No. 234: 28.-29.03.2017, Jongny VD  
No. 235: 30.11.-01.12.2017, Jongny VD

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

**Information et inscription:** Ligue suisse contre le cancer, cours-cst, case postale, 3001 Berne, tél. 031 389 93 27, [cours-cst@liguecancer.ch](http://cours-cst@liguecancer.ch), [www.liguecancer.ch/cst\\_f](http://www.liguecancer.ch/cst_f)

## «MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

### Corso per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

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

- No. 316: 26.-27.10.2017 a Lugano o Bellinzona

**Informazioni e iscrizione:** Lega svizzera contro il cancro, corsi-cst, casella postale, 3001 Berna tel. 031 389 93 27, [corsi-cst@legacancro.ch](mailto:corsi-cst@legacancro.ch), [www.legacancro.ch/cst\\_i](http://www.legacancro.ch/cst_i)



## **Robert Wenner Award 2017 of the Swiss Cancer League Award sum: 100 000 francs**

**Deadline: 15 June 2017**

The Robert Wenner Award recognizes excellence in cancer research with a prize sum of 100 000 francs deriving from the legacy of Robert Wenner, late gynecologist from Basel. Cancer related research work from any area (basic, clinical, epidemiological, psychosocial research) can be submitted. Candidates for the award will be evaluated by the Scientific Committee.

### **Eligibility**

Applicants under the age of 45 are eligible to apply. Research work carried out by Swiss citizens abroad or by non-Swiss applicants, who have carried out a majority of their work in Switzerland, will also be considered. The applicant must have made a contribution to cancer research, care or control.

### **Application**

The complete application must be submitted online on or before **15 June 2017**. The **Grant Application Portal (GAP)** provides guidance through the application procedure, see: [gap.swisscancer.ch](http://gap.swisscancer.ch)

### **Required Documents**

- Recommendation letter from the head of the candidate's research institution stating the motivation for nomination
- *Curriculum vitae* and other information regarding the applicant's career
- Description of the contribution and its importance for cancer research, care or control
- Published work and/or manuscripts (maximum of 10)

A printed and signed copy of the online generated application form including all of the attached documents must be sent to the address below.

Scientific Office, Swiss Cancer League, Effingerstrasse 40, PO Box 8219, 3001 Berne

Questions? - phone +41 31 389 92 84, fax +41 31 389 91 62, [scientific-office@swisscancer.ch](mailto:scientific-office@swisscancer.ch)

# SWISS BRIDGE AWARD 2017

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

Investigators from academic and cancer research institutions in Europe are invited to submit a **note of intent** for a new cancer research project on or before **30 April 2017**.

The proposals will be evaluated by an international scientific jury. 6 – 8 investigators will be shortlisted and invited to submit a detailed research application by end of July 2017. Upon peer review and recommendation from the scientific jury, up to 3 projects will receive funding amounting to a total support of **500 000 Swiss francs**.

The **winners** will be invited to an award ceremony to be held in October 2017.

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

- the title of the project
- the name, address and affiliation of the principal investigator
- the domain of research (basic, clinical, translational, other – please specify)
- the principal investigator's short curriculum vitae
- a support letter from the employer
- the name(s), address(es) and affiliation(s) of the co-applicant(s)
- the project period (max. 3 years)
- the amount of financial support requested (max. 300 000 Swiss francs)  
Please note: The award does not cover any indirect, infrastructure or overhead costs, which must be met by the research institution.
- a summary of the project (1–2 pages)
- a list of up to 12 publications by the principal investigator (please provide the following information: h-index, total number of publications and total sum of citations) and
- a statement regarding the relevance and potential contribution of the project to cancer control (1–2 pages)

Please ensure the information provided in your proposal is complete and adheres to the above guidelines before submitting to [swissbridge@swisscancer.ch](mailto:swissbridge@swisscancer.ch)

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

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

## Auf dem Weg der kleinen Schritte Erfolge erzielen

Gegen die Leukämie im Kindesalter konnte die Medizin noch vor 50 Jahren nichts ausrichten, heute kann sie vier von fünf Kindern retten. Dieser Fortschritt ist vielen kleinen Schritten zu verdanken, die auch heute noch unternommen werden: auch dank den Forschungsförderungstätigkeiten der Stiftung Krebsforschung Schweiz, der Krebsliga Schweiz sowie den kantonalen und regionalen Krebsligen, die in der neuen Ausgabe des Berichts «Krebsforschung in der Schweiz» vorgestellt werden.

Im Kampf gegen Krebs sind die im Rahmen einzelner Projekte oder Studien erzielten Fortschritte meist nur klein. Doch betrachtet man diesen Weg der vielen auf den ersten Blick unbedeutenden Schritte über einen grösseren Zeitraum, werden die Erfolge deutlich sichtbar. Zu den eindrücklichsten Beispielen gehört die Leukämie im Kindesalter: Noch vor 50 Jahren bedeutete diese Form von Blutkrebs den sicheren Tod. Die Medizin war gegen die Krankheit schlicht machtlos. Heute können etwa vier von fünf betroffenen Kindern gerettet werden.

### Wachsende Gruppe der Kinderkrebsüberlebenden

Deshalb wächst die Gruppe der Kinderkrebsüberlebenden rasch an, in der Schweiz zählen schätzungsweise 10'000 Personen dazu. Zahlreiche Betroffene leiden an unerwünschten Nebenwirkungen und Spätfolgen. Die grössten Sorgen bereiten Herzkreislaufprobleme, die oft erst Jahrzehnte nach der Behandlung auftreten können. Wie eine von der Stiftung Krebsforschung Schweiz geförderte Studie feststellen musste, ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht merklich gesunken, obwohl früher etwa viel öfter die ganze Brust des Kindes bestrahlt wurde als heute.

Dieses Resultat – und die Ergebnisse einiger anderer beispielhaften Forschungsvorhaben – präsentiert die neue Ausgabe des Berichts «Krebsforschung in der Schweiz». In den Hintergrundtexten zeichnet unter anderen Hans Neuenschwander, einer der Pioniere der Palliative Care in der Schweiz, die Entwicklung seiner Disziplin nach. Und Viviane Hess, Leiterin Klinische Forschung Onkologie am Universitätsspital Basel, erklärt, wieso es wichtig (aber schwierig) ist, den wohltuenden Einfluss von Bewegung auf das Krankheitsgeschehen zu belegen.

### Insgesamt 22,6 Millionen Franken für 159 Forschungsvorhaben

Der Bericht legt auch Rechenschaft ab über die Forschungsförderungstätigkeiten der Stiftung Krebsfor-



### Neue Ausgabe des Berichts «Krebsforschung in der Schweiz»

schung Schweiz, der Krebsliga Schweiz sowie der kantonalen und regionalen Krebsligen. Gemeinsam haben diese Organisationen im letzten Jahr insgesamt 159 Projekte mit 22,6 Millionen Franken unterstützt.

Der Bericht ist in gedruckter Form kostenlos in Deutsch, Französisch und Englisch erhältlich und auch als PDF-Datei abrufbar unter [www.krebsliga.ch/forschungsbericht](http://www.krebsliga.ch/forschungsbericht).

*Die Stiftung Krebsforschung Schweiz (Gründungsjahr 1990) fördert mithilfe von Spendengeldern sämtliche Bereiche der Krebsforschung. Verantwortlich für die Mittelverteilung an die Forschenden ist der Stiftungsrat, der aus Expertinnen und Experten der verschiedenen Forschungsrichtungen sowie weiteren Persönlichkeiten zusammengesetzt ist.*

*Die Krebsliga Schweiz (Gründungsjahr 1910) unterstützt Menschen mit Krebs und ihre Angehörigen und engagiert sich als gemeinnützige Organisation in der Krebsprävention und in der Forschungsförderung. Sie vereinigt als nationale Dachorganisation mit Sitz in Bern 19 kantonale und regionale Ligen. Sie wird vorwiegend durch Spenden finanziert und ist ZEWO-zertifiziert.*

## Neuer Webauftritt der Stiftung Krebsforschung Schweiz

*Ein frisches Aussehen und mit moderner Web-Technologie im Hintergrund – die aktualisierte Webseite der Krebsforschung Schweiz.*

Auf ihrer neuen Webseite stellt die Stiftung Krebsforschung Schweiz vor, wie sie die besten Forschungsprojekte auswählt und welche Forschungsorganisationen sie unterstützt. Präsentiert werden auch die unterschiedlichen Forschungsbereiche, die von der Stiftung Krebsforschung Schweiz gefördert werden, sowie die Resultate einiger beispielhafter Vorhaben.

Die Webseite informiert über das aktuelle Programm zur Stärkung der onkologischen Versorgungsforschung und zeigt auf, wie Personen und Unternehmen die Stiftung unterstützen können. Sei es mit einer Online-Spende, einem Legat oder einer Forschungspartnerschaft: Im Kampf gegen Krebs ist jede Unterstützung willkommen!

Die Webseite kommt nicht nur mit einem modernen Design daher, auch die Web-Technologie im Hintergrund ist aktualisiert. Sie erlaubt, dass die Inhalte nun auch optimal auf mobilen Endgeräten lesbar sind – und zudem gut in den sozialen Medien geteilt werden können.

[www.krebsforschung.ch](http://www.krebsforschung.ch)

## Nouveau site pour la fondation Recherche suisse contre le cancer

*Interface rajeunie et technologie web dernier cri: le site Internet de notre organisation partenaire fait peau neuve.*

Sur son nouveau site internet, la fondation Recherche suisse contre le cancer présente la procédure qu'elle suit pour sélectionner les meilleurs projets de recherche ainsi que les organismes de recherche qu'elle soutient. On pourra également découvrir sur le site les différents domaines de recherche qui bénéficient de subsides de la fondation ainsi que les résultats de quelques projets exemplaires.

Le site Internet fournit en outre de plus amples informations sur le programme actuel de renforcement de la recherche sur les services de santé en oncologie et indique les différentes manières de soutenir la fondation, tant pour les particuliers que les entreprises. Dons en ligne, legs ou partenariats de recherche: pour faire avancer la lutte contre le cancer, toute forme de soutien est la bienvenue! Outre un nouveau design au look plus contemporain, le site Internet bénéficie désormais aussi des technologies web les plus récentes, lesquelles garantissent un affichage optimal de toutes les pages sur les appareils mobiles et rendent possible le partage de contenus sur les réseaux sociaux.

[www.recherchecancer.ch](http://www.recherchecancer.ch)

Krebsforschung
Forschungsförderung
Unterstützen Sie uns
Über uns
Publikationen

[Krebsforschung Schweiz](#) > [Forschungsförderung](#) > [Wie werden Forschungsgesuche evaluiert und ausgewählt?](#)

## Wie werden Forschungsgesuche evaluiert und ausgewählt?



WiKo, April 2016

Jedes Forschungsgesuch wird eingehend von der [Wissenschaftlichen Kommission \(WiKo\)](#) begutachtet. Dabei berücksichtigt die WiKo klar definierte [Beurteilungskriterien](#). Im Zentrum steht die wissenschaftliche Qualität des Gesuchs – und immer die Frage, ob ein Projekt wichtige neue Erkenntnisse erlangen kann, die dazu beitragen, die Vorbeugung oder Behandlung von Krebserkrankungen zu verbessern.

Basierend auf den Einschätzungen der WiKo fällt



Grant  
Application  
Portal

Grant  
Application  
Portal

>

## Zertifizierung in der Onkologie – Update zum erfolgreichen Start

Walter Mingrone, Vorstandsmitglied SGMO

### Zielsetzung

Die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) will dazu beitragen, dass alle Patienten Zugang zu einer wohnortsnahen und qualitativ hochstehenden onkologischen Versorgung haben. Im Fokus der Qualitätssicherung stehen evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen nach anerkannten Guidelines sowie die interdisziplinäre und interprofessionelle Betreuung. Der Patient [1] soll sich darauf verlassen können, dass er bei seinem «Swiss Cancer Network» zertifizierten Onkologen Zugang zu einer optimalen, fachübergreifenden Behandlung und Betreuung erhält. Unabhängig von seinem Wohnort und unabhängig davon, ob er primär in einer privaten oder öffentlichen Institution behandelt wird.

Die SGMO hat damit einen wichtigen Beitrag zu den Zielen des Nationalen Krebsprogramms 2011-2015 [2] geleistet, bei deren Folgeprojekten sie aktiv mitgestaltet.

### Methodik

2013 erarbeitete die SGMO zusammen mit der Schweizerischen Gesellschaft für Radio-Onkologie und der Onkologiepflege Schweiz ein gemeinsames Qualitätskonzept, dem die Mitglieder der SGMO im 2013 zustimmten. Auf diesem Qualitätskonzept basierend wurde das Swiss Cancer Network (SCN) beauftragt, ein Zertifizierungsprogramm zu entwickeln [3].

Die Zertifizierung umfasst fünf Dimensionen, für die spezifische Kriterien definiert wurden [4]. Für die Details wird auf die Homepage des SCN verwiesen (<http://swisscancernetwork.ch/>).

- **Fachpersonal** (Fachliche Voraussetzungen bei Ärzten und Pflegenden; Nachweis von Fortbildungen; Verfügbarkeit)
- **Tumorboard** (Alle neuen, vom Onkologen betreuten Patienten werden an einer interdisziplinären Fallbe-

sprechung vorgestellt und die Empfehlungen schriftlich festgehalten)

- **Behandlung und Betreuung** (Definierte international gültige Guidelines/Empfehlungen sind zu berücksichtigen und Abweichungen davon schriftlich zu begründen)
- **Zusammenarbeit im Betreuungsnetz** (Vernetzung mit erweiterten medizinischen Diensten wie bspw. Psychoonkologie, Palliativmedizin, Ernährungsberatung, Medizinische Genetik)
- **Behandlungsergebnisse** (Eigene Behandlungsdaten werden zur statistischen Auswertung zur Verfügung gestellt.)

### Verankerung in der Community

Mitte Januar 2014 wurden die normativen und prozessualen Grundlagen dieser Zertifizierung in einer Urabstimmung der SGMO mit 87% Zustimmung angenommen.

### Aktueller Stand der Zertifizierungen: Selbstdeklaration und Audit vor Ort

Bis dato wurden 28 onkologische Institutionen zertifiziert. Die Liste der Institutionen umfasst Einzel- und Gruppenpraxen sowie öffentliche und private Spitäler in allen Landesteilen der Schweiz. Auf der Webpage der SCN sind die Institutionen aufgeführt.

Im vergangenen Jahr hat die SanaCERT Suisse zusammen mit zwei Onkologen die ersten zwei Audits vor Ort durchgeführt. Ab 2017 werden jährlich mindestens 10% aller Institutionen auditiert (randomisierte Auswahl der auditierten Institutionen).

Wir sind überzeugt, hierzulande ein Zertifizierungsprogramm erschaffen zu haben, welches den Patienten Gewähr für eine optimale onkologische Versorgung gibt und unsere nationalen Gegebenheiten und Traditionen der medizinischen Versorgung respektiert.

Zürich, den 18. Januar 2017

### Korrespondenz:

Dr. Walter Mingrone  
Vorstandsmitglied SGMO  
Co-Präsident Swiss Cancer Network  
Zertifizierungsausschuss Swiss Cancer Network  
[walter.mingrone@spital.so.ch](mailto:walter.mingrone@spital.so.ch)

1. Im Hinblick auf die leichtere Lesbarkeit dieses Textes wird in der Regel nur die männliche Form verwendet; selbstverständlich sind immer beide Geschlechter gemeint.

2. Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2011-2015 ([http://www.oncosuisse.ch/file/oncosuisse/nkp/2011-2015/vollversion/NKP\\_Vollversion\\_d.pdf](http://www.oncosuisse.ch/file/oncosuisse/nkp/2011-2015/vollversion/NKP_Vollversion_d.pdf))

3. [http://www.sgmo.ch/Zertifikat\\_SCN/Konzept\\_SCN.pdf](http://www.sgmo.ch/Zertifikat_SCN/Konzept_SCN.pdf)

4. <http://swisscancernetwork.ch/de/zertifikat/dokumentation>

# Langfristige Krankheitskontrolle – aber zu welchem Preis?

## Fallbeschreibung einer Patientin mit metastasiertem grosszellig-neuroendokrinen Bronchialkarzinom

Pirmin Häuptle<sup>1</sup>, Christoph Rochlitz<sup>1</sup>, Sacha Rothschild<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel

<sup>2</sup> Zentrum für Lungentumore, Tumorzentrum, Universitätsspital Basel

### Hintergrund

Weltweit führen Bronchialkarzinome zu den meisten krebisbedingten Todesfällen. Bei Männern ist es die häufigste Tumorerkrankung, bei Frauen die dritthäufigste mit steigender Tendenz [1]. Zumeist werden Bronchialkarzinome in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, so dass ein kurativer Ansatz nicht mehr möglich ist. Circa 85-90% der Tumoren stellen sich histologisch als nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) dar [2]. Bis vor wenigen Jahren bestand die Standardbehandlung aus einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie zur Symptomkontrolle und Verlängerung des Überlebens [3]. Das molekulare Verständnis der Erkrankung hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. So wissen wir heute, dass gewisse Tumoren in ihrer Entstehung, dem Wachstum und der Metastasierung von bestimmten Veränderungen im Erbgut der Tumorzellen abhängen (sogenannten «Driver-Mutationen»). Die häufigste Veränderung mit 25% der Adenokarzinome der Lunge ist die Mutation in KRAS (V-Ki-ras2 = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), die bisher nicht therapeutisch angebar ist. Mit der Entdeckung von Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor, EGFR) und Translokationen in der anaplastischen Lymphomkinase (anaplastic lymphoma kinase, ALK) kamen zielgerichtete Therapien in Form von Tyrosinkinase-Inhibitoren auf, welche die Prognose für diese Patientengruppe merklich verbesserten [4, 5]. Da nur etwa 20% der Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge eine solche Mutation aufweisen [6] und es bei den anderen histologischen Subtypen des NSCLC keine therapielevanten genomischen Veränderungen gibt, können die zielgerichteten Therapien für die meisten Patienten nicht verwendet werden. Es sind dringend neue Therapien gesucht, um die Prognose auch für diese Patienten zu verbessern.

Seit einigen Jahren steht mit den Checkpoint-Inhibitoren ein neuer Therapieansatz zur Verfügung, welcher auch bei Patienten ohne prädiktive molekulare Marker Wirkung zeigt. Dazu zählen Anti-CTLA4- und Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper. Programmed death 1 (PD 1) ist ein von aktivierten T-Lymphozyten exprimierter Rezeptor, welcher bei Aktivierung einer Entzündungsreaktion hoch reguliert wird und dem Zwecke dient, überschüssige Entzündungsreaktionen und Autoimmunität zu verhindern. Die Aktivierung des Rezeptors wird durch die Bindung der Liganden PD-L1 und PD-L2 ausgelöst. PD-L1 und PD-L2 werden häufig von Tumorzellen exprimiert, um sich dem Immunsystem zu entziehen [7]. Die Entwicklung von monoklonalen Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern zur Blockierung dieses «Escape-Mechanismus» bietet eine neue therapeutische Option zur Behandlung von vielen Tumoren, unter anderem dem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium. In der CheckMate 057-Studie wurde Nivolumab (Opdivo®), ein humanisierter IgG4 Anti-PD-1-Antikörper, bei vorbehandelten Patienten mit einem NSCLC oder bei einem Rezidiv nach erfolgter adjuvanter Chemotherapie, gegenüber Docetaxel (Taxotere®) prospektiv randomisiert verglichen [8]. Basierend auf dieser Studie sowie der parallelen CheckMate 017-Studie ist Nivolumab bei vorbehandelten NSCLC heute zugelassen [9]. Daneben ist auch der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab (Keytruda®) für PD-L1-positive NSCLC basierend auf der KEYNOTE-010-Studie als Zweitlinientherapie verfügbar [10]. Pembrolizumab konnte in der KEYNOTE-024-Studie zudem bei Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression (>50% der Tumorzellen) eine Überlegenheit in der Erstlinientherapie zeigen [11]. Mit Atezolizumab (Tecentriq®) konnte in der OAK-Studie erstmals ein Anti-PD-L1-Antikörper eine Überlegenheit gegen die Zweitlinientherapie mit Docetaxel zeigen [12].

## Fallpräsentation

Die damals 52-jährige Patientin stellte sich im April 2013 bei rezidivierenden Infekten des unteren respiratorischen Traktes beim Hausarzt vor. Konventionell radiologisch zeigte sich eine pulmonale Raumforderung im rechten Lungenoberlappen. Die weiterführenden Abklärungen ergaben die Diagnose eines wenig differenzierten grosszellig-neuroendokrinen Bronchialkarzinoms mit ipsilateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen, jedoch ohne Hinweise auf eine Fernmetastasierung in der Positronen-Emissionstomografie (PET/CT). Es erfolgte die Oberlappenresektion rechts mit hilärer und mediastinaler Lymphadenektomie. Die pathologische Aufarbeitung des Tumorresektates führte zu einem TNM-Stadium pT2a pN2 (3/20) cM0 (Stadium IIIA). Die Patientin erhielt vier Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und Gemzar. Zwei Monate nach Abschluss der adjuvanten Behandlung wurde aufgrund einer lumbalen Schmerzsymptomatik eine ausgedehnte ossäre Metastasierung ausgehend vom LWK 2 diagnostiziert. Im erneut durchgeführten Staging liessen sich zudem Lungenmetastasen nachweisen (siehe **Abbildung 1 und 2**). Die symptomatische ossäre Metastase wurde mit einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt, wonach sich die Schmerzsymptomatik deutlich besserte. Eine antiresorptive Therapie mit Denosumab (XGEVA®) wurde eingeleitet.

Mit der Patientin wurde der Einschluss in die Check-Mate 057-Studie besprochen, wofür sie einwilligte. Die Patientin wurde auf den experimentellen Arm mit Nivolumab randomisiert. Die Therapie begann am 22. November 2013. Bereits Mitte Januar 2014 liess sich computertomografisch ein sehr gutes partielles Ansprechen festhalten. In den weiteren Monaten unter der Behandlung zeigten sich die Tumorherde weiter regredient. Im August 2014 liess sich noch ein ca. 5 mm grosser Herd pulmonal nachweisen, die übrigen Herde waren komplett regredient. Die Patientin hat die Therapie in diesen ersten Monaten subjektiv problemlos toleriert und mittlerweile ihre Arbeit als kaufmännische Angestellte zu 60% wieder aufgenommen. Nach vier Monaten entwickelte die Patientin eine asymptomatische Hypothyreose, welche einer Substitution bedurfte und unter 100 µg Levothyroxin weiterhin stabil eingestellt ist.

Die Behandlung mit Nivolumab dauerte an, die Patientin war in einem exzellenten Zustand. Computertomografisch blieb es bei einer partiellen Remission, da die 5 mm grosse pulmonale Läsion im linken Oberlappen persistierte.

Im November 2014, nach 25 Zyklen Nivolumab, kam es erstmalig zu einer leichtgradigen Xerodermie palmar mit einem begrenzten Areal eines wenig juckenden, leicht



Abbildung 1: Pulmonale Metastase im CT Thorax

schuppigen Exanths mit kleinen Bläschen am Daumen links. Unter Fortführung der Immuntherapie undulierten die kutanen Veränderungen und zeigten sich im Verlauf progredient mit einer Ausbreitung auf die Handrücken. Als im Juni 2015 zusätzlich eine Hyperkeratose mit teilweise schmerzhaften Rhagaden plantar auftrat, erfolgte die Zuweisung an die Kollegen der Dermatologie zur Beurteilung. Bei hyperkeratotischem rhagadiformem Handekzem und plantaren Hyperkeratosen wurde der Patientin eine topische Therapie mit Urea-haltiger Crème (Nutraplus®) sowie Betamethason- und Salicylsäure-haltiger Salbe (Diprosalic®) rezeptiert. Die Hautveränderungen an Händen und Füßen waren rasch progredient und im Verlauf trat zusätzlich ein feinfleckiges Exanthem

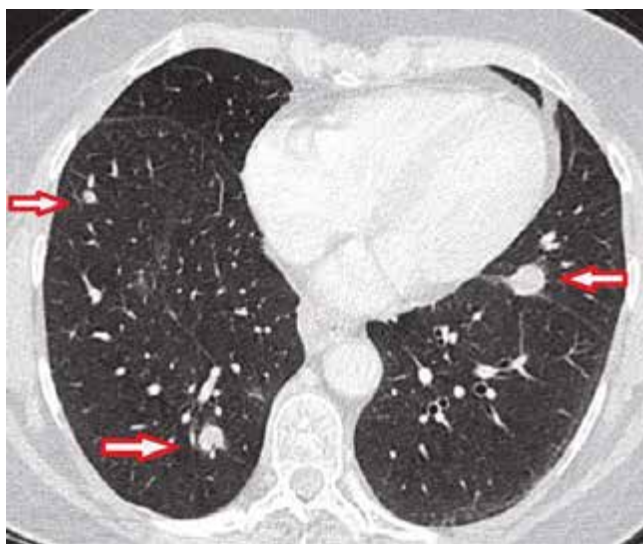


Abbildung 2: Weitere Metastasen pulmonal beidseits im CT Thorax





Abbildung 3: Makulopapulöses Exanthem unter Nivolumab

an den Unterarmen auf, welches sich rasch auf den Stamm ausdehnte und von Pruritus begleitet war (siehe **Abbildung 3 und 4**). Biopsisch stellten sich die Veränderungen als lichenoide Dermatitis mit ausgedehnten lymphozytären Infiltraten dar (siehe **Abbildung 5**). In der Subtypisierung der T-Zell-Population zeigte sich die Mehrheit der Lymphozyten CD8-positiv, passend zu einer Immuntherapie-vermittelten kutanen Toxizität [13].

Ende September 2015 wurde Nivolumab aufgrund der rasch progredienten Hautreaktion (zu diesem Zeitpunkt Grad 3 gemäss Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Kriterien) nach 47 Gaben pausiert. Unter der eingeleiteten Prednisonstosstherapie (1 mg/kg) zeigte sich ein kurzfristiges Ansprechen. Nach kurzer Zeit flammte das Exanthem am Stamm wieder auf, so dass zusätzlich eine Photochemotherapie mit Psoralen und UV-A (PUVA) und Isotretinoin (Roaccutan®) zur Behandlung eingesetzt wurden. Die Hauttoxizität zeigte einen prolongierten Verlauf über mehrere Monate und war trotz maximaler Therapie nur mässig kontrolliert. Aktuell, mehr als 14 Monate nach dem Sistieren von Nivolumab, zeigt die Patientin nur noch leichte hyperkeratotische Veränderungen plantar. Sie nimmt weiterhin das Retinoid Alitretinoin (Toctino®) ein.

Nivolumab wurde seit dem Pausieren nach der 47. Gabe im September 2015 nicht mehr wieder begonnen. In regelmässig durchgeführten Verlaufs-CTs zeigte sich bis auf den residuellen pulmonalen Nodus eine anhaltende komplette Remission. Auch nach 16 Monaten ohne Therapie bleibt die Patientin rezidivfrei. Sie hat aktuell eine gute Lebensqualität und ist zu 80% arbeitsfähig.

### Diskussion

Nivolumab wurde erstmalig in der Phase Ib CheckMate 03-Studie bei Patienten mit NSCLC untersucht. Die 129 eingeschlossenen Patienten waren alle mehrfach vorbehandelt. 37 der Patienten erhielten Nivolumab in der heutigen Standarddosis von 3 mg/kg Körpergewicht (die übrigen Patienten erhielten 1 oder 10 mg/kg). 9 der 37 Patienten (24.3%) zeigten eine partielle oder komplette Remission. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 27% [14]. Diese Resultate führten zur randomisierten CheckMate 057-Studie, um bei nicht squamösem NSCLC eine Überlegenheit von Nivolumab gegenüber der bisherigen Standardchemotherapie in der zweiten Therapielinie mit Docetaxel zu zeigen. Die Patientin war die erste eingeschlossene Probandin in diese Studie am Universitätsspital Basel. Bei einem raschen Rezidiv nach stattgehabter ad-



Abbildung 4: Hyperkeratose plantar mit Rhagaden und lichenoide Dermatitis am Fussrücken

juvanter, platinhaltiger Chemotherapie musste man zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses von einer sehr ungünstigen Prognose ausgehen. Erfreulicherweise gehörte die Patientin zu den 19% der Patienten, welche nach einem Jahr noch ein progressionsfreies Überleben aufwiesen [8]. Mehr als 3 Jahre nach Beginn der Studientherapie ist die Patientin bis auf einen residuellen Nodus tumorfrei.

Unter Anti-PD-1-/PD-L1-Antikörpern entwickeln ca. 20-40% der Patienten Veränderungen der Haut [13, 15]. Zu den häufigsten kutanen Manifestationen gehören makulopapulöse Exantheme, seltenere Erscheinungen sind die lichenoider Dermatitis und bullöse Dermatosen. Schwere Verläufe mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf wie dem Stevens-Johnson-Syndrom oder der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) wurden beschrieben [16]. Das Exanthem tritt meist früh während der Behandlung auf (nach 2-3 Zyklen) und ist häufig mit topischen Massnahmen genügend kontrolliert. Eine Ausnahme stellt die Vitiligo dar, welche üblicherweise erst nach einer Behandlungsdauer von Monaten einsetzt [16].

Histologisch findet sich eine Interphase-Dermatitis mit vorwiegend lymphozytärem Entzündungsinfiltrat, akzentuiert perivaskulär und um die Adnexen. Die lymphozytäre Population besteht vorwiegend aus CD8-positiven T-Lymphozyten, zytotoxischen T-Zellen entsprechend [13]. Begleitend können vereinzelt Plasmazellen und eosinophile Granulozyten nachgewiesen werden.

Bei schwergradiger Dermatitis mit grossflächiger Ausdehnung können systemische Kortikosteroide sowie ein Unterbruch der Immuntherapie notwendig werden, wie dies bei unserer Patientin der Fall war. Ein längerfristiger Unterbruch der Therapie ist bei  $\leq 5\%$  der Patienten aufgrund der kutanen Toxizität notwendig [8, 16].

Diese Patientin illustriert aus unserer Sicht zwei wichtige Punkte in der Zeit der Immuntherapien. Erstens existiert mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren neu eine Behandlung, die bei einem Teil der Patienten zu langfristigen Tumorkontrollen führen kann. Ob damit eine Heilung des metastasierten NSCLC verbunden ist, muss die langfristige Nachkontrolle dieser Patientin zeigen.

Zweitens können auch nach mehr als einem Jahr Therapiedauer schwerste Nebenwirkungen unter der Immuntherapie auftreten, was konstante klinische Kontrollen zwingend notwendig macht. Die schwere Hauttoxizität war mit zeitweise starken Beschwerden verbunden und stellte für die Patientin eine grosse Einschränkung in der Lebensqualität dar. Für Ärzte, die Immuncheckpoint-Inhibitoren einsetzen oder Patienten unter solchen Therapien begleiten, ist es von immenser Wichtigkeit, das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen zu kennen, um die entsprechenden Massnahmen treffen zu können. Am Universitätsspital Basel haben wir in einem grossen in-

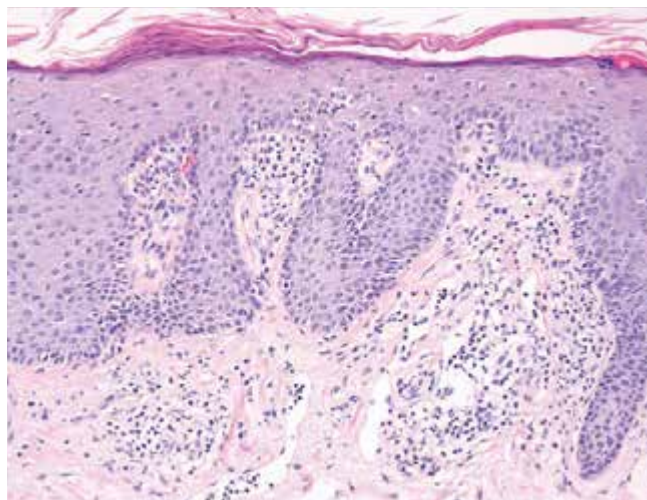


Abbildung 5: Hautbiopsie mit Interphase-Dermatitis mit monomorphen lymphozytären Entzündungszellen um die Gefässe und am Übergang Epidermis zu Subkutis sowie deutlicher Hyperkeratose

terdisziplinären Netzwerk (Kompetenznetzwerk Immuntherapie) Richtlinien und Behandlungsalgorithmen für den Umgang mit diesen immunvermittelten Nebenwirkungen aufgestellt, die allen behandelnden Kollegen im Hause verfügbar gemacht werden.

Was momentan offen bleibt, ist die Frage, ob die Therapie mit Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern bei Patienten mit einem langandauernden Therapieansprechen abgesetzt werden kann. In den meisten Studien wurden die Substanzen ohne zeitliche Beschränkung bis zum Progress oder dem Auftreten höhergradiger Nebenwirkungen gegeben. Unsere Patientin zeigte auch 16 Monate nach dem Sistieren von Nivolumab kein Tumorwachstum. In der CheckMate 03-Studie, welche beim NSCLC die längsten Verlaufsdaten liefert, zeigten von den 18 Patienten, bei welchen trotz anhaltendem Ansprechen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder bei Abschluss der Studie abgebrochen wurde, 9 Patienten (50%) ein Rezidiv, wohingegen die anderen 9 Patienten 9 Monate nach Abbruch der Therapie weiter kein Tumorwachstum zeigten [14].

Die Patientin wird aktuell dreimonatlichen klinischen und sechsmonatlichen computertomografischen Verlaufskontrollen unterzogen. Durch den Einzug der Immuntherapien in den klinischen Alltag eröffnet sich für Patienten mit metastasiertem Tumorleiden eine neue Therapiemodalität, welche bisher vielversprechende Resultate lieferte. Die Weiterentwicklung der Immuncheckpoint-Inhibitoren wird die Behandlung von onkologischen Patienten grundlegend verändern und dazu beitragen, besser wirk-

same Therapien mit weniger Nebenwirkungen verfügbar zu machen, so dass viel von dem Leiden, welches durch Tumorerkrankungen entsteht, gelindert werden kann.

## Literatur

1. Lindsey A. Torre, Freddie Bray, Rebecca L. Spiegel, et al.; Global Cancer Statistics, 2012; *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108.
2. M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, et al.; Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3:iii27-39.
3. Giulia Zago, Mirte Muller, Michel van den Heuvel, et al.; New targeted treatments for non-small-cell lung cancer - role of nivolumab; *Biologics* 2016; 10:103-117.
4. C. Zhou, Y. L. Wu, G. Chen, et al.; Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802); *Ann Oncol* 2015; 26(9):1877-1883.
5. Benjamin J. Solomon, Tony Mok, Dong-Wan Kim, et al.; First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer; *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-2177.
6. Fabrice Barlesi, Julien Mazieres, Philippe Merlio, et al.; Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT); *Lancet* 2016; 387(10026):1415-1426.
7. Antoni Ribas; Tumor Immunotherapy Directed at PD-1; *N Engl J Med* 2012;366(26):2517- 2519.
8. H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, et al.; Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer; *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-1639.
9. Julie Brahmer, Karen L. Reckamp, Paul Baas, et al.; Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer; *N Engl J Med* 2015;373(2):123- 135.
10. Ray S. Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, et al.; Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial; *Lancet* 2016;387(10027):1540-1550.
11. Martin Reck, Delvys Rodriguez-Abreu, Andrew G. Robinson, et al.; Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer; *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823-1833.
12. Achim Rittmeyer, Fabrice Barlesi, Daniel Waterkamp, et al.; Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial; *Lancet* 2017;389(10066): 255-265.
13. J. Naidoo, D. B. Page, B. T. Li, et al.; Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies; *Ann Oncol* 2015;26(12):2375-2391.
14. Scott N. Gettinger, Leora Horn, Leena Gandhi, et al.; Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer; *J Clin Oncol* 2015;33(18):2004-2012.
15. Richard W. Joseph, Mark Cappel, Brent Goedjen, et al.; Lichenoid Dermatitis in Three Patients with Metastatic Melanoma Treated with Anti-PD-1 therapy; *Cancer Immunol Res* 2015;3(1):18-22.
16. M. A. Postow; Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects; *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;35:76-83.

## Korrespondenz:

Pirmin Häuptle  
Medizinische Onkologie  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
pirmin.haeuptle@usb.ch



**GICC 2018**

# 4<sup>th</sup> St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference: Primary Therapy of Early GI Cancer Focus on Oesophageal and Gastric Cancer

Under the auspices of EORTC

15–17 March 2018, St. Gallen/Switzerland



## First Announcement

### Information

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

Einladung

# 7. INTERDISZIPLINÄRES PROSTATAKARZINOMSYMPOSIUM

9. November 2017, Olma Messen, St.Gallen/Schweiz

**Zielpublikum: Urologen, Radioonkologen,  
Medizinische Onkologen,  
Internisten und weitere Fachpersonen**

**Save  
the Date**



## 2016 ASH Meeting on Lymphoma Biology June 18th-20th 2016, Colorado Springs (USA)

Alberto Arribas, Lymphoma & Genomics Research Program  
IOR - Institute of Oncology Research

The second edition of the «Meeting on Lymphoma Biology» organized by the American Society of Hematology (ASH) opened with the Keynote speech «Signatures of mutational processes in human cancer» by Michael Stratton (Cambridge, United Kingdom). As example of cancer genomics, Stratton presented data on whole-genome sequencing of 560 breast cancer samples [1]. The authors identified a number of genomic aberrations including 93 mutations in protein-coding genes as putative driver mutations. *MED23*, *FOXP1*, *MLLT4*, *XBP1*, *ZFP36L1* were highlighted as novel breast cancer driver genes. Recurrent rearrangements involved relevant tumor suppressor genes including *CDKN2A*, *RB1*, *PTEN*, *FBXW7*, *MLLT4* and *TP53*. The *MALAT1*, *NEAT1*, *WDR74*, *TBC1D12*, *PLEKHS1* genes were targeted by somatic driver mutations within non-coding regions. A new algorithm in order to extract mutational signatures (patterns of mutation) allowed the identification of 12 base substitution and six rearrangement signatures. The speaker discussed some of the challenges we face on mutational signatures, such as the association of a particular signature with other features (epidemiology, gene expression) and the generation of a compendium of signatures due to known exposures (for example, mutagens or defective DNA maintenance).

In the «Lymphoma Genetics» Elias Campo (Barcelona, Spain) summarized the most relevant findings on genomics and epigenomics in mantle cell lymphoma (MCL) [2]. There is a small percentage of patients that are negative for the t(11;14) chromosomal translocation involving *CCND1* (cyclin D1) as a hallmark of the disease, and among these cases, half of them bear a translocation resulting in overexpression of *CCND2* [3]. Both t(11;14) positive and negative cases show overexpression of *SOX11* highlighting this gene as a biomarker of MCL. Campo discussed whether MCL patients with an indolent course may represent an earlier stage of classical MCL (cMCL) or, in contrast, a new subtype of MCL corresponding to leukemic non-nodal MCL. He then focuses his talk on *SOX11* functional studies. Positivity for *SOX11* is typically reported in cMCL and discriminates two sets with different overall survival (OS). Direct target genes of

*SOX11* include genes regulating B-cell differentiation (*PAX5*, *BLIMP1*, *XBP1*) and tumor microenvironment (*PDGFA*, *CXCR4*) [4]. DNA methylation profiling has identified two distinct groups with different clinical outcome and associated with pre- and post-GC markers and B-cell differentiation genes [5]. Differentially methylated regions between these two subsets comprise super-enhancers and *SOX11* promoter. Besides the t(11;14), MCL genomic landscape is also characterized by somatic mutations on genes regulating cell cycle (*ATM*, *TP53*, *CCND1*), chromatin remodeling (*KMT2D/MLL2*) and survival (*BIRC3*) [6], and the genomic complexity differs between *SOX11* positive and negative cases.

The second talk of the session was given by David W. Scott (Vancouver, BC, Canada), who focused on *MYC* genomic aberrations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [7, 8]. Double or triple hits involving rearrangements of *MYC* oncogene and *BCL2* or *BCL6* translocations are associated to short survival and justify an aggressive chemotherapy treatment. Not only the double or triple hits, but also double expressors of *MYC* and *BCL2* at protein level (immunohistochemistry, IHC) show poor OS. In a series of 983 DLBCL with their cell of origin (COO) defined by gene expression profiling (GEP), double and triple hits are enriched in germinal center-like (GCB) subtype compared to activated B-cell like (ABC). Kaplan-Meier analysis on an independent series of 327 *de novo* DLBCL patients showed that GCB cases harbouring *MYC* rearrangement or double/triple hits had similar OS than ABC subtype. Overexpression of *MYC* is more frequent in ABC subtype and correlates with *MYC* rearrangements. In the final talk of the session, Oliver Weigert (Munich, Germany) talked on the clinical implication of genetics in follicular lymphoma (FL). He reported a new score, called POD24, to improve the therapeutic stratification of FL patients [9]. Studying a test (n=151) and a validation (n=107) series a seven-genes model (m7-FLIPI) was defined and it included FLIPI, ECOG, and mutations of *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* (positive correlation) and *ARD1A* (negative correlation). The m7-FLIPI model showed similar performance than FLIPI in terms of OS although the m7-FLIPI

was more specific and identified better high-risk patients. The speaker finally discussed some still open issues such as the integration of multidimensional data and the inclusion of additional mutations or novel biomarkers, and also the technical issues of a molecular-driven score (optimal biopsy material, sequencing platform and bioinformatics pipeline) and the need of further validation in larger series with longer follow-up.

The Session on «The role of epigenetics in lymphoid malignancies» started with Christopher C. Oakes (Columbus, OH, USA) who discussed the epigenetics programming in normal B-cells and chronic lymphocytic leukemia (CLL) [10, 11]. He presented data on methylation profiling of normal B-cell stages and CLL cells obtained using the Illumina 450k microarray and whole genome bisulfite sequencing. A number of pro-survival pathways in B-cells are targeted by methylation in normal B-cells, including BCR, PI3K and NOTCH. A series of 29 CLL cases at two different time points were analysed by Illumina 450k array, showing three different methylation patterns resembling normal B-cell stages. The three clusters are also characterized by different IGHV mutation status: cases harbouring a high-methylation pattern have unmutated IGHV genes and cases with lower methylation load were mutated. In addition, the three subsets have differences in terms of OS and GEP shows differential expression of crucial genes when high-methylation cases are compared to those with lower methylation pattern, including *TCL1A*, *ZAP70*, *BTK* and *IRF4*. Higher methylation load correlates with higher mutation load suggesting that different clonal acquisition of mutation might depend on methylation pattern. In the second talk, Laura Pasqualucci (New York, NY, USA) presented data on the genetics determinants of epigenetics dysregulation in lymphoma, focusing on *MT2D/MLL2* and *CREBBP* [12, 13]. Mutations in epigenetics modifiers are early events in tumor initiation and evolution. *MLL2* and *CREBBP* chromatin modifiers are commonly affected by loss of function mutations. On one hand, *MLL2* loss occurs before GC development and leads to a significant increase in GC B-cells. In addition, *MLL2* cooperates with *BCL2* deregulation. On the other hand, *CREBBP* mutations abrogate its ability to regulate *BCL6* and *p53*. Integration of different omics data obtained in both human and mouse models allowed the identification of a core of *CREBBP* target genes, which are enriched in transcripts involved in BCR, NFκB and TLR signalling and lymphocyte migration. *CREBBP* is necessary for plasma cell differentiation and is involved in the activation of the *BCL6*-repressed genes. Additionally, *CREBBP* loss facilitates the growth of *BCL2*-driven lymphoma *in vivo* and cell proliferation *in vitro*. In the last talk of the session, Michael R Green (Omaha, NE) discussed the chromatin modifying genes mutations in FL [14, 15].

*KMT2D (MLL2)*, *CREBBP*, *KMT2C (MLL3)*, *EZH2*, *ATP6V1B2* and *ATP6AP1* are among commonly mutated genes in FL. Signatures for *CREBBP*, *MLL2* and *3*, *EP300* and *EZH2* are mutually exclusive. Genomic studies of serial FL biopsies show an early occurrence of *CREBBP* mutation followed by *HIST1H1E* and *MLL2* alterations. *CREBBP* mutations appear to contribute to the immune escape of lymphoma cells by affecting MHC class II expression and T-cells infiltrate.

The talk by Catherine J Wu (Boston, MA, USA) on «Clonal evolution and heterogeneity in CLL» was the first of the «Tumor heterogeneity and microenvironment» session [16]. The speaker highlighted the impact of the cohort composition and the relevance of the mutations affecting *MYD88*, *SF3B1*, *TP53*, *ATM* and *NOTCH1* genes. To address the issue of intratumoral and/or inpatient variations, a series of 538 CLL cases was analysed with the identification of 55 driver events (44 single nucleotide variants and 11 copy number variations). Regarding the clonal evolution, *del(13q)*, *del(11q)* and trisomy 12 were early events while lesions involving *MGA*, *ATM* and *BIRC3* genes were late drivers. In parallel, 278 pre-treated samples were studied to identify subclonal driver mutations. Catherine J Wu also presented data on the functional role of *SF3B1*, which, when mutated, affects different biologic processes via altered RNA splicing [17]. Aaron M Newman (Stanford, CA) discussed the genomic determinants of response to therapy in lymphoma, presenting two novel bioinformatic frameworks, PRECOG, that improves patients stratification using gene expression data, and Cibersort, a bioinformatic tool for *in silico* cells sorting [18]. Christian Steidl (Vancouver, BC, Canada) ended the session speaking on acquired immune privilege in B-cell lymphomas [19]. The relevance of microenvironment in B-cell lymphomas is now well known, and immune escape is one of the hallmarks of cancer. Christian Steidl described genomic aberrations that can be involved in these processes, including *CIITA* mutation, *PD-L1/L2* rearrangements and *JAK-STAT* pathway activation.

The session on RNA Metabolism and its relevance for B-cell tumors included presentations by Hans-Guido Wendel (New York, NY, USA), Thomas Kipps (San Diego, CA, USA) and Andrei Thomas-Tikhonenko (Philadelphia, PA, USA). Hans-Guido Wendel discussed the aberrant mRNA translation in lymphoma. The *t(14;18)* is hallmark of FL but it is present also in 50% of healthy adults. FL is a GC derived lymphoma in which the microenvironment plays a crucial role. FL cells take advantage of GC microenvironment which produces chemo-attractants for follicular helper T-cells (TFH). The speaker presented data on the tumor suppressor function of *HVEM (TNFRSF14)* in FL [20]. *HVEM* is deleted in 34 % of

FL and harbours a loss-of-function mutation in 38% of FL (40% in homozygosis), which appears to affect BTLA (B and T lymphocyte attenuator) and TFH cells. Thomas Kipps first discussed the role of miRNAs [21] and then of ROR1 in CLL [22]. miRNAs are expressed in a high level in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and among them, miR-150 is the most expressed and it appears to regulate the B-cell receptor pathway (BCR) signalling and patients' outcome [23]. ROR1, highly expressed in CLL, MCL and marginal zone lymphoma, is a receptor for WNT5A (secreted by stromal cells), activating the non-canonical Wnt pathway in tumor cells. ROR1 can be targeted with cirmtuzumab (UC-961), an anti-ROR1 monoclonal antibody, potentially interfering with the ROR1-WNT axis in CLL [24]. In his talk, Andrei Thomas-Thikonenko first described a mechanism of regulation of BCR signalling by MYC and miR-17-92, which cooperate to enhance the expression of CD22, BLNK and SYK, which are crucial components of BCR [25]. He then moved to CD19, another important BCR molecule [26]. Clinical trials using CAR-T cells expressing anti-CD19 antigen (CART-19) are on-going in B-cell malignancies with promising results. However, there are relapses, and some of them could be due to alternative RNA splicing of the transcript coding CD19 [27], a mechanism that could be common to other immunotherapies.

In the session on «New Insights into B-cell Receptor Signaling», Jennifer R Brown (Boston, MA, USA) discussed BCR signaling inhibitors, focusing on idelalisib and its possible side effects [28, 29]. Several compounds targeting signaling downstream of BCR pathways are under clinical trials including the BTK inhibitor ibrutinib and the PI3K-delta inhibitor idelalisib. At diagnosis, BCR is constitutively active in CLL, although this feature is not directly due to the presence of somatic mutations in genes coding its components. Clinical trials using ibrutinib have identified mutations at relapse and, interestingly, transformation to Richter syndrome (8%) or progression (28%) have increased in frequency after ibrutinib treatment. Jennifer Brown focused on the development of novel compounds targeting BCR signaling: a second generation of BTK inhibitors is actually under development, including acalabrutinib (ACP-196) and SNS-062. Idelalisib has been used in combination with immunotherapy agents as rituximab and ofatumumab and these combinations showed frequent and severe hepatotoxicity related to age and mutated IGHV status, associated with increased levels of CCL3 and CCL4 cytokines and decrease in peripheral blood regulatory T cells. Novel drugs targeting PI3K signaling comprise the PI3K delta/gamma duvelisib and TGR-1202, a second generation inhibitor of PI3K delta.

Louis Staudt (Bethesda, MD, USA) focused on targeting the oncogenic BCR signaling in DLBCL. In neoplastic cells, the BCR signaling can be enhanced through different mechanisms. An active BCR (including self antigen activation) leads to activation of MAPK, PI3K, NFAT and NFkB pathways activation, while a tonic BCR signaling is specifically activating only PI3K signaling. Using a CRISPR screening Staudt's group found that proximal BCR signaling is required for viability in both activated B-cell like (ABC) and germinal center like (GCB) DLBCL cell lines. However, distinct models of BCR activation were characterized in ABC and GCB: PI3K pathway might be crucial for both ABC and GCB while MAPK and NFkB signaling pathways seem to be only relevant for ABC. The BTK inhibitor ibrutinib treatment, which has shown activity more in ABC than GCB DLBCL [30]. Recurrent genetic lesions can predict response to ibrutinib, as *CD79A/B* and *MYD88* mutations. Finally, the speaker presented the initial data obtained with a CRISPR CAS9 screening performed for all Toll-like receptors (TLR) and for genes related to ibrutinib sensitivity/resistance in ABC DLBCL exposed to ibrutinib.

Markus Muschen (San Francisco, CA) talked about B-cell tolerance checkpoints as therapeutic target in lymphoid malignancy, highlighting the importance of the phosphatases, including DUSP6, SHIP1 and PTEN, which regulate the BCR signalling.

The following session was on the regulation of cell signaling by receptor glycosylation. Gabriel Rabinovich (Buenos Aires, Argentina) focused his talk on Galectin-1 (GAL1), which contributes to the immunosuppressive activity of melanoma cells and regulates the immunomicroenvironment. Furthermore, GAL1 contributes to metastasis through angiogenesis activation. Anti-GAL1 antibody increases immune response to the tumor cells and GAL1 is associated to resistance to rituximab. Thus, galectin-glycan interactions may couple immune and vascular signaling programs with broad implications in chronic inflammation and cancer. Freda K. Stevenson (Southampton, UK) presented data on a novel paradigm for universal B-cell receptor signaling in FL via lectin bridge to the uniquely glycosylated surface Ig [31]. FL cases retain expression of surface Ig (sIg) with no bias in IGHV usage. Somatic hypermutation introduces new N-glycosylation sites in Ig variable region. The sIg-associated mannoses on FL cells are able to bind dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin (DC-SIGN), which is expressed by macrophages of the microenvironment. DC-SIGN activates AKT and ERK signaling pathways in FL but not in normal B-cells. Also, DC-SIGN up-regulates *MYC* and *MCL1* oncogenes and enhances BCR signaling in FL and



in other B-cell lymphomas as ABC-DLBCL and marginal zone lymphoma. Disruption of the bridge between lectins and sIg, already in clinical trials for other cancers, may offer a new strategy for B-cell lymphomas treatment. Christopher C Goodnow (Canberra, Australia) discussed mutations affecting self reacting B-cells [32]. Anergic B-cells carry antibodies that can bind to self-antigens posing the risk of autoimmunity. Mutations on crucial B-cell genes impair the behavior of activated B-cells by self-antigen. Among them *CARD11*, *TLR9* and *MYD88* were highlighted. The consequences of self-tolerance of somatic mutation is to enhance NF $\kappa$ B signaling. Thus, when anergic B-cells acquire mutations in the machinery downstream of surface immunoglobulin, this allows the cells to escape from anergy and may induce autoimmunity or malignancy.

In the last session on «Cancer immunotherapies and applications to lymphomas» Ronald Levy (Stanford, CA, USA) spoke about novel combination approaches in immunotherapy that can improve the success of anti-cancer treatment in lymphoma [33]. An explosion of immunotherapies for cancer has emerged in the past years including therapies against the tumor cells and those targeting the host. Examples are the combination treatment with anti-CTLA plus anti-PD1 and anti-PD-L1, or the combination of ibrutinib and anti-PD-L1. Alternatives with promising preclinical results include *in situ* vaccination with CpG in combination with anti-Ox40 and anti-CTLA4. James N Kochenderfer (Bethesda, MD) discussed the treatment of lymphoma by using genetically modified allogeneic T-cells to express anti-CD19 chimeric antigen receptors (CAR). [33-35], which has shown very promising activity. In the last talk, Scott J Rodig (Boston, MA, USA) presented the immuno-oncological biomarkers in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas [36]. Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas are often characterized by a large inflammatory cell infiltrate. One of the deregulated pathways in this context is the PD-1 cascade. Ligation of PD-L1 with the receptor reduces TCR signaling. Classical HL (cHL) patients are PD-L1 positive in around 90% and the chromosomal region 9p24.1, spanning the *JAK2*, *PD-L1* and *PD-L2* genes, is commonly gained in cHL (~100%). Progression free survival is shorter in presence of 9q24.1 and there is a strong positive correlation with PD-L1/2 protein expression. In contrast to cHL, only a few non-Hodgkin lymphomas may be good candidates for PD-L1 targeted therapy, such as T-cell rich large B-cell lymphomas, primary mediastinal large B-cell lymphomas, EBV+ lymphomas, some DLBCL and FL.

In conclusion, the 2016 ASH Meeting on Lymphoma Biology reviewed the most relevant advances in lymphoma genomics and epigenomics, microenvironment, molecular

biology and therapy. Along the talks in the conference it came clear that there is a need of deeper knowledge on the molecular biology and the mechanisms underlying the tumor development and progression in order to improve the development of novel therapeutic strategies. In parallel to the interventions by the invited speakers, which have been summarized here, there were also workshops aiming to enhance the crosstalk between the experts in the field, and oral presentations of few submitted abstracts.

## References

1. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016;534(7605):47-54.
2. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015;125(1):48-55.
3. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(8):1394-1402.
4. Vegliante MC, Palomero J, Perez-Galan P, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2175-2185.
5. Queiros AC, Beekman R, Vilarrasa-Blasi R, et al. Decoding the DNA Methylome of Mantle Cell Lymphoma in the Light of the Entire B Cell Lineage. *Cancer Cell*. 2016;30(5):806-821.
6. Bea S, Valdes-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):18250-18255.
7. Kendrick S, Tus K, Wright G, et al. Diffuse large B-cell lymphoma cell-of-origin classification using the Lymph2Cx assay in the context of BCL2 and MYC expression status. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):717-720.
8. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848-2856.
9. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1111-1122.
10. Oakes CC, Seifert M, Assenov Y, et al. DNA methylation dynamics during B cell maturation underlie a continuum of disease phenotypes in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2016;48(3):253-264.
11. Oakes CC, Claus R, Gu L, et al. Evolution of DNA methylation is linked to genetic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Discov*. 2014;4(3):348-361.
12. Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature*. 2011;471(7337):189-195.
13. Zhang J, Dominguez-Sola D, Hussein S, et al. Disruption of KM-T2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis. *Nat Med*. 2015;21(10):1190-1198.
14. Green MR, Gentles AJ, Nair RV, et al. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma. *Blood*. 2013;121(9):1604-1611.

15. Green MR, Kihira S, Liu CL, et al. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(10):E1116-1125.
16. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525-530.
17. Wang L, Brooks AN, Fan J, et al. Transcriptomic Characterization of SF3B1 Mutation Reveals Its Pleiotropic Effects in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell*. 2016;30(5):750-763.
18. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med*. 2015;21(8):938-945.
19. Mottok A, Steidl C. Genomic alterations underlying immune privilege in malignant lymphomas. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(4):343-354.
20. Boice M, Salloum D, Mourcin F, et al. Loss of the HVEM Tumor Suppressor in Lymphoma and Restoration by Modified CAR-T Cells. *Cell*. 2016;167(2):405-418.e413.
21. Mraz M, Kipps TJ. MicroRNAs and B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1836-1839.
22. Cui B, Ghia EM, Chen L, et al. High-level ROR1 associates with accelerated disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;128(25):2931-2940.
23. Mraz M, Chen L, Rassenti LZ, et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1. *Blood*. 2014;124(1):84-95.
24. Yu J, Chen L, Cui B, et al. Cirtuzumab inhibits Wnt5a-induced Rac1-activation in chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Leukemia*. 2016.
25. Psathas JN, Doonan PJ, Raman P, Freedman BD, Minn AJ, Thomas-Tikhonenko A. The Myc-miR-17-92 axis amplifies B-cell receptor signaling via inhibition of ITIM proteins: a novel lymphomagenic feed-forward loop. *Blood*. 2013;122(26):4220-4229.
26. Chung EY, Psathas JN, Yu D, Li Y, Weiss MJ, Thomas-Tikhonenko A. CD19 is a major B cell receptor-independent activator of MYC-driven B-lymphomagenesis. *J Clin Invest*. 2012;122(6):2257-2266.
27. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, et al. Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of CD19 Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy. *Cancer Discov*. 2015;5(12):1282-1295.
28. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3 kinase p110 $\delta$ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014.
29. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, et al. Idelalisib given frontline for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood*. 2016;128(2):195-203.
30. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2015;21(8):922-926.
31. Linley A, Krysov S, Ponzoni M, Johnson PW, Packham G, Stenvenson FK. Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells. *Blood*. 2015;126(16):1902-1910.
32. Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007;130(1):25-35.
33. Boyiadzis M, Bishop MR, Abonour R, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. *J Immunother Cancer*. 2016;4:90.
34. Brudno JN, Somerville RP, Shi V, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1112-1121.
35. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):540-549.
36. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2690-2697.

### Correspondence:

Alberto Arribas, PhD  
 Lymphoma & Genomics Research Program  
 IOR - Institute of Oncology Research  
 Via Vela 5, CH-6500 Bellinzona  
 alberto.arribas@ior.ios.ch

## 2017

- 20.-22.04.  
Warth b.  
Frauenfeld, CH
- 21. Internationales Seminar «Palliativbetreuung von Tumorkranken»**  
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)  
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)  
*deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch*
- 10.-13.06.  
Ascona, CH
- Leukaemia and Lymphoma**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona  
*dknupfer@eso.net, www.eso.net*
- 14.-17.06.  
Lugano, CH
- 14<sup>th</sup> International Conference on Malignant Lymphoma (14-ICML)**  
ICML Secretariat: *cristiana.brentan@lymphcon.ch*
- 15.06.  
Bern, CH
- 11<sup>th</sup> Swiss PostASCO**  
*www.sakk.ch*
- 29.-30.06.  
Zürich, CH
- SAKK Semi-Annual Meeting**  
*www.sakk.ch*
- 01.09.  
Zürich, CH
- SAKK Orphan Malignancies Seminar 2017**  
*www.sakk.ch*
- 07.-08.09.  
St. Gallen, CH
- 20. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»**  
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)  
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)  
*deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch*
- 08.09.  
Lausanne, CH
- 8<sup>ème</sup> Journée Romande de Soins en Oncologie Suisse**  
*www.soinsonologiesuisse.ch*
- 10/2017
- Master Online Studiengang Advanced Oncology – Anmeldeschluss 15. April 2017**  
Master of Science (MSc), Lehrsprache Englisch, berufsbegleitend, online – 60 ECTS Punkte  
Studienbeginn 10/2017 – Dauer 4 Semester – Kontakt: *masteroncology@uni-ulm.de*
- 06.-07.10.  
Krakow, PO
- Eastern Europe and Balkan Region Refresher Course on Breast Cancer**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona  
*lricchetti@eso.net, www.eso.net*
- 18.-20.10.  
Tbilisi, GE
- 4<sup>th</sup> Masterclass in Clinical Oncology**  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan  
*dmengato@eso.net, www.eso.net*
- 19.-21.10.  
Lugano, CH
- Stop Cancer Now! Cancer and Global Health: From Research to Policy**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona  
*azampetti@eso.net, www.eso.net*
- 02.-04.11.  
Lisbon, PT
- ESO-ESMO Advanced Breast Cancer Fourth International Consensus Conference (ABC4)**  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan  
*fmarangoni@eso.net, www.eso.net*
- 04.-07.11.  
Vienna, AT
- 20<sup>th</sup> International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)**  
*www.esgo.org*
- 09.11.  
St. Gallen, CH
- 7. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium**  
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)  
*info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch/pro*
- 23.-24.11.  
Zürich, CH
- SAKK Semi-Annual Meeting**  
*www.sakk.ch*

## 2018

- 15.-17.03.  
St. Gallen, CH
- 4<sup>th</sup> St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference (GICC 2018)**  
Under the auspices of EORTC  
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)  
*info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch/gicc*