

# Schwerpunkt: Humanforschungsgesetz

# **INHALTSVERZEICHNIS**

#### **Editorial**

205 Humanforschungsgesetz: Eine pragmatische Umsetzung fördert die Forschungsqualität P. J. Meier-Abt

#### **Pressespiegel**

207-213 Cancer in the media

#### **Krebs-Politik beleuchtet**

215-216 Tabakprävention im Parlament: Alles Schall und Rauch?

217-218 Loi sur les produits du tabac: des paroles en l'air au royaume de la fumée

P. Imbof

#### **Nationale Strategie gegen Krebs**

219 Die Forschung in der Nationalen Strategie gegen Krebs P. Groux

#### **Ein kontroverses Thema: Protonentherapie**

221-222 Proton radiotherapy: charging ahead without evidence
M. Brada

223-225 The quest for optimzed radiation therapy and personalized medicine continues

D. G. Weber

#### Schwerpunktthema: Humanforschungsgesetz

227-229 Die Folgen der Implementierung des Humanforschungsgesetzes P. Brauchli, P. Durrer, F. Hoffmann

230-233 Das (nicht mehr so) neue HFG und die klinische Forschung – eine Zwischenbilanz der SCTO A. Magnin, P. Wenger

#### **Spezialartikel**

234-236 «Les patient-e-s sont des sujets acteurs essentiels dans la lutte contre le cancer»

S. Ferrari

#### **Swiss Cancer Center: Luzern**

239-242 Tumorzentrum Luzerner Kantonsspital S. Aebi, N. Donat, J. Metzger

# SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

245-246 Die SAKK präsentiert ihre Forschungsstrategie

T. Mühlebach

247-250 Aktuelle Studien der SAKK T. Mühlebach

#### SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe

252-254 Challenges in Fanconi Anemia and Hematopoietic Stem
Cell Transplantation: a report of two cases
A. Schifferli, C. Schindera, T. Kühne, J. Passweg, N. von der Weid

#### **KLS Krebsliga Schweiz**

256 Guter Rat von der Krebsliga

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

#### **KFS** Krebsforschung Schweiz

258-259 Onkologische Versorgungsforschung auf den Weg gebracht P. Janich

# SGPO Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie

261-262 Vorstellung psychoonkologischer Forschungsprojekte in der Schweiz – Teil II

D. Zwahlen

#### **OPS** Onkologiepflege Schweiz

Fortbildungen – formations continues 2016/2017

#### **Cooperative Groups**

Creation of The Swiss group of Pharmacogenomics and Personalized Therapy (SPT)
 V. Mlakar, P. Huezo Diaz Curtis, P. Baumann,
 R.P. Bühlmann, P. Meier-Abt, U.A. Meyer, M. Ansari

265-267 «Frauen, übernehmt Verantwortung!» – Ein Gespräch mit Prof. Monica Castiglione *R. Maibach* 

268 IBCSG Clinical Trials
R. Maibach

269 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)
H. Roschitzki

#### **Der seltene Fall**

271-275 A case of classical Hodgkin lymphoma arising 10 years after liver transplantation

L. Zhan, F. Bihl, M. Bühler, B. Vannata, F. Cavalli, E. Zucca, A. Stathis

#### Kongressberichte

276-278 «Hematological Malignancies: from Mechanisms to Therapy» Symposium, 9-12<sup>th</sup> March 2016, Milan, Italy *E.Y.L. Chung* 

279-281 ASCO 2016 Gynecological cancers

C. Sessa

282 **Agenda** 

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

#### Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 4/2016: Prostatakarzinom

Nr. 4/2016: 15. September - Nr. 1/2017: 11. Januar - Nr. 2/2017: 12. April - Nr. 3/2017: 12. Iuli

# Humanforschungsgesetz: Eine pragmatische Umsetzung fördert die Forschungsqualität

Das Humanforschungsgesetz (HFG) schützt erstens «Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung», zweitens soll es «günstige Rahmenbedingungen für die Forschung am Menschen schaffen» und drittens «dazu beitragen, die Qualität der Forschung am Menschen» sicherzustellen. Es ist richtig, dass der erstgenannte Zweck die grösste Aufmerksamkeit erhält und die meiste Diskussionszeit in den Ethikkommissionen beansprucht. Mit der Einführung des HFG wurden jedoch zu viele und zu restriktive Vorgaben vorbereitet, die sich für günstige Rahmenbedingungen und die Qualität der Forschung am Menschen hinderlich erweisen. Ein Beispiel sind die stundenlangen, zu theoretischen und ergebnislosen Diskussionen über die Abgrenzung zwischen klinischen (KlinV) und nicht-klinischen Versuchen (HFV). Ich habe es bei meiner nun fünfjährigen Erfahrung in einer Ethikkommission nie erlebt, dass die Abgrenzung klinisch/nicht-klinisch unter Beizug von Experten mit einschlägiger Erfahrung in der Humanforschung nicht effizient hätten entschieden werden können.

Wir müssen HFG-konforme und ethisch vertretbare Lösungen pragmatisch am Forschungsalltag orientieren. Seit der Einführung des HFG wurden bereits erfreuliche Fortschritte gemacht, etwa der differenzierte Beurteilungsaufwand für retrospektive Datenweiterverwendungsstudien und prospektive klinische Versuche. Die von swissethics, dem Verbund der Schweizerischen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen, eingeführten Vereinfachungen und Harmonisierungen der Beurteilungspraktiken von Forschungsgesuchen sind ebenfalls sehr begrüssenswert. Mit der Neuorganisation und Stärkung von swissethics nähern wir uns einer national harmonisierten HFG-Umsetzung; eine Notwendigkeit, denn es gibt keine kantonalen bzw. regionalen Unterschiede in Ethik und Recht der Humanforschung. Ein erfolgreiches Beispiel ist auch die von swissethics und der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) ausgearbeitete und für die ganze Schweiz gültige Vorlage eines Generalkonsents für die Weiterverwendung von gesundheitsbezogenen Personendaten bzw. biologischen Proben für die Forschung. Die Vorlage soll in Kürze eingeführt werden.

Trotz Fortschritten bleibt erheblicher Verbesserungsbedarf, was in den beiden Artikeln dieses Bulletins zu Recht betont wird. Ich erachte fünf Punkte als zentral: 1. Die weitere Stärkung von swissethics mit Harmonisierungskompetenzen für ethisch-rechtliche Fragen in der ganzen Schweiz. 2. Stärkere direkte Kontakte zwischen Ethikkommissionen und Forschenden bzw. Forschungsförderungsorganisationen. 3. Mehr Transparenz der Forschung am bzw. mit Menschen unter Berücksichtigung der Digitalisierung im Gesundheitswesen, Stichwort «Personalized Health». 4. Eine bessere Abstimmung zwischen swissethics und dem Bundesamt für Gesundheit im Hinblick auf notwendige Anpassungen der Verordnungen KlinV und HFV. 5. Die Intensivierung internationaler Kontakte zu relevanten Initiativen und Organisationen innerhalb und ausserhalb Europas. Das HFG ist ein gutes Gesetz und hat Pioniercharakter für internationale Entwicklungen; seine Umsetzung muss sich aber pragmatisch am Forschungsalltag orientieren und so beitragen, eine hohe Qualität der Forschung am bwz. mit Menschen sicherzustellen.

> Prof. em. Dr. med. Peter J Meier-Abt Präsident Schweiz. Akademie Med. Wissenschaften (SAMW) und Kantonale Ethikkommission Zürich peter.meier-abt@unibas.ch

## ERAUSGEBER





#### **REDAKTION**

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Karin Lerch

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

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 031 389 92 00, Email: thomas.muehlebach@sakk.ch

#### **NICER**

Nationales Institut für Krebsepidemiologie 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

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

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@krebsliga.ch

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

#### ISRFC

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: Prof. Dr. Damien Weber, Paul Scherrer Institut, 5232 Villigen Tel. 056 310 58 28, Fax 056 310 35 15, Email: damien.weber@psi.ch

#### **ONCOCAMPUS**

OncoCampus Switzerland

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

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

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

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

Verantwortlich: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMŌ, 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:

Amgen Switzerland AG ARIAD Pharmaceuticals Astellas Pharma AG AstraZeneca AG Baxalta Schweiz AG Bayer (Schweiz) AG

Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH Bristol-Myers Squibb SA

Celgene GmbH Eli Lilly (Suisse) SA

Genomic Health Intl Sàrl Gilead Sciences Switzerland Sàrl Janssen-Cilag AG Jazz Pharmaceuticals Lipomed AG Merck (Schweiz) AG MSD Merck Sharp & Dohme AG

Mundipharma Medical Company Novartis Pharma (Schweiz) AG Pfizer AG

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

# L'appel de 110 cancérologues contre le coût des traitements

Les meilleurs spécialistes français dénoncent une explosion «injustifiée» du prix des médicaments

Les médicaments du cancer coûtent cher, trop cher, de plus en plus cher! C'est pour mettre fin à une situation explosive que 110 cancérologues et hématologues français ont décidé de lancer un appel dans Le Figaro. L'année dernière, les cancérologues américains tiraient le signal d'alarme via une lettre ouverte dans la plus prestigieuse revue médicale américaine. Cette fois, ce sont les professionnels de santé eux-mêmes qui se lancent dans l'arène.

Et pas des moindres! Les deux promoteurs de l'«appel des 110» sont des poids lourds de la cancérologie française. Jean-Paul Vernant, professeur d'hématologie, fut même l'auteur des recommandations du troisième plan cancer. tandis que Dominique Maraninchi vient tout juste de quitter la direction de l'Agence du médicament (ANSM) après avoir présidé l'Institut national du cancer (Inca). Il est aussi professeur de cancérologie. Pour tout dire, l'appel des 110 ressemble à un Who's Who du cancer. On croise ainsi les présidents de prestigieux instituts, le Pr Thierry Philip (Institut Curie) et le Pr Alexander Eggermont (Institut Gustave Roussy), mais aussi l'ancien directeur de la Haute Autorité de santé (HAS), le Pr Jean-Luc Harousseau, le Pr Patrice Viens, président d'Unicancer, ou encore Alain Fischer, professeur au Collège de France. Pourquoi une telle mobilisation?

#### Situation explosive

D'abord parce que la situation est véritablement explosive. À entendre les experts, à lire les rapports de l'Assurance-maladie ou ceux de la Cour des comptes, à écouter les pharmaciens responsables dans les établissements de soin, on a véritablement l'impression d'être sur le Titanic, filant droit vers son destin. Sans que personne sache où se trouve le capitaine! «Une bulle s'est installée, et elle est sur le point d'exploser», annonce le Pr Vernant, visant les «profits indécents de l'industrie pharmaceutique». Lui qui dénonçait déjà en 2013 des bénéfices dépassant en pourcentage du chiffre d'affaires ceux de l'industrie du luxe n'a toujours pas décoléré. «L'industrie pharmaceutique détermine ses prix en fonction de ce que le marché est prêt à payer», constate-t-il. Les prix des médicaments contre le cancer sont chers en Europe? Ils sont au moins deux fois plus chers aux États-Unis! L'exemple du Glivec (Imatinib) est éloquent. Ce médicament efficace dans la leucémie myéloïde chronique coûte environ 7500 euros par mois aux États-Unis, alors qu'il est aux alentours de 3 000 euros en France. Cher dans les deux cas. Mais un peu moins en France, où l'État tente de négocier les prix via le Comité économique des produits de santé (CEPS).

# Moins de 15% du chiffre d'affaires en recherche et développement

Les auteurs de l'appel des 110 contestent, à travers le Glivec, l'argument souvent avancé par l'industrie pharmaceutique du nécessaire retour sur investissement. Comment expliquer que le coût du Glivec soit passé, selon des calculs effectués par le New York Times en dollars constants de 2014, de 4500 dollars par mois en 2001 à 8400 dollars en 2015, alors que le retour sur investissement de ce produit est fait, largement, depuis longtemps? «Nous défendons l'idée qu'il faut payer le juste prix du médicament, mais aujourd'hui les industriels ne calculent plus leur prix sur la base des efforts en recherche et développement engagée, et d'ailleurs moins de 15% du chiffre d'affaires va dans la R&D (recherche et développement)», ajoute le Pr Vernant. Avec les 110, il propose même d'envisager un prix «basé sur les sommes investies par les industriels pour la R&D du produit (en tenant compte des apports fournis par la recherche académique), auquel s'ajouterait un retour sur investissement raisonnable, éventuellement défini a priori». Une idée aussitôt rejetée par le Leem (regroupement des entreprises du médicament en France): «La prédétermination d'un taux de marge pour l'industriel aurait un effet désincitatif pour les investisseurs», explique au Figaro le Dr Éric Baseilhac, directeur des affaires économiques du Leem.

Les premiers craquements se sont fait sentir il y a trois ans lorsque l'un des pôles d'excellence de la cancérologie française, le Centre Léon Bérard, à Lyon, a un instant envisagé de ne plus administrer de trabectédine (Yondelis) à de nouveaux patients atteints de sarcomes rares et en échec thérapeutique, suite à une modification du mode de financement. Grâce, notamment, à la mobilisation des patients, une solution avait heureusement été trouvée, précise aujourd'hui le Centre Léon Bérard: «Pour la prise en charge des sarcomes, la trabectedine (Yondelis) bénéficie d'un remboursement partiel grâce à une aide spécifique de l'Assurance maladie. Le Centre Léon Bérard prend à sa charge l'écart entre le montant du remboursement et la dépense liée aux cures. Pour rappel, le prix moyen par cure est voisin de 1 600 euros pour une moyenne de 4 cures par patient».

#### Ouvrir un débat citoyen

Les Anglais ont déjà décidé, non sans grincements de dents, de ne pas rembourser des traitements disponibles jugés trop coûteux par rapport à leur efficacité. C'est pour éviter d'en arriver là que les 110 demandent «un système d'arbitrage des prix plus démocratique et plus transparent, en y associant de façon structurelle des représentants des patients et des professionnels». En France, les négociations de prix au sein du CEPS se font dans la plus parfaite opacité. Pour Éric Baseilhac, «de nombreuses spécificités du modèle économique du médicament s'opposent à la possibilité d'une construction analytique de son prix». D'abord à cause «de logiques de portefeuille de produit», ce qui rend difficile l'individualisation pour un produit ou un pays. Ensuite parce qu'«une approche strictement analytique du prix qui négligerait toute référence à la valeur thérapeutique apportée par le médicament conduirait à orienter la recherche vers les molécules les plus rentables, pas forcément les plus utiles», explique-t-il. À l'évidence, il est temps de tout mettre sur la table et d'ouvrir un débat citoyen. Les 110, eux, vont désormais transformer leur appel en pétition.

Le Figaro, 14 mars 2016

# Targeting the Cancer Moonshot

Recently, the Obama administration announced the launch of a "moonshot" approach, led by vice president Biden, to finding a cure for cancer and reducing cancer mortality in the United States. Although preliminary communications about the plan mention the development of new vaccines to prevent cancer, the moonshot approach has generally been framed as a search for cure for cancer, with increased investment in promising therapeutic approaches such as immunotherapy and the creation and sharing of data do simplify the search for personalized medicine and genomic markers that would permit customized therapies.

While we believe these goals to have merit, we believe that they show a limited view of the overall problem of reducing cancer mortality and are shortsighted with respect to the lessons of history. Cancer mortality has fallen by about 15% since the War on Cancer began, and, indeed, there have been some important and notable cures for certain types of cancer over the past 45 years, such as many pediatric cancers, Hodgkin disease, and testicular can-

cer, and the development of adjuvant therapy as an adjungt to surgery for some of the common epithelial cancers. However, these are responsible for only a small fraction of this improvement in mortality. ...

...

The true successes of cancer research, similarly, have been made in prevention. Lung cancer remains the leading cause of cancer mortality worldwide, but lung cancer mortality among men is plummeting in the United States. This is not because of new cancer treatments, some of which cost over \$150 000 in return for tiny improvements in survival. It is because the smoking rate is less than one-third of what it was 2 generations ago. The rates of other tobacco-related cancers, such as squamous cell carcinomas of the esophagus, head and neck cancer, and bladder cancer, are decreasing as well. In fact, while the overall cancer death rate has decreased from approximately 200 to 165 deaths per 100 000 population, the variation across states today is greater than the overall improvement in mortality over the past 40 years: the cancer mortality rate varies as much as 30% across states and is strongly associated with state-level tobacco use. Improvements in cancer mortality are much more likely to be brought about by lowering a state's smoking rate than by focusing exclusively on a search for cures.

Other cancer success stories further underscore the power and efficacy of a focus on prevention. Gastric cancer used to be the leading cause of cancer mortality in the United States prior to World War II. Now. Thanks to the widespread use of refrigeration, which permitted the safe and regular eating of fresh meats, fruits and vegetables and a reduction in the consumption of smoked and cured foods that contain carcinogenic nitrites and nitrates, it is not even in the top 10 for either men or women. Since its introduction after World War II, the widespread use of Papanicolaou screening has led to an 85% reduction in the incidence of cervical cancer, once the most common cause of cancer death in women. Even better, the new human papillomavirus vaccine has the potential now to wipe out the disease completely. Yet another cancer prevention success story is colorectal cancer screening, especially with colonoscopy, has led to a 35% fall in the incidence of colorectal cancer since its peak in 1985, with the decrease continuing to accelerate as screening increases.

History tells us that prevention has been the most successful approach to the control and

eradication of most of the important diseases of mankind. To be sure, the strategy of the new moonshot approach is still being developed. Yet preliminary announcements suggest that the primary focus will likely be on developing new treatments and cures rather than on prevention. Given the focus of cancer research efforts in the past, this would not be a surprise. But it would clearly be a mistake.

Careful attention should be paid to the balance of treatment vs prevention-related efforts. ...

...

The cancer moonshot must incorporate the best available tools. Our goal in the ensuing decades should be to eliminate cancer mortality. Clearly a cancer cure is a laudable approach to that goal, but it is also possible to imagine a world where many types of cancer, like polio and rabies, will simply no longer occur.

JAMA Oncology, April 2016 Volume 2, Number 4, 421:422

#### La pollution de l'air touche huit citadins sur dix dans le monde

Le phénomène est massif dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, selon l'OMS

La pollution atmosphérique touche plus de huit citadins sur dix dans le monde. Et la situation continue de se dégrader, notamment dans les pays émergents. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) publie jeudi 12 mai un vaste panorama de la qualité de l'air en milieu urbain. Cette nouvelle base de données couvre 3000 villes (soit 42% de la population urbaine mondiale) situées dans 103 pays, doublant ainsi quasiment de volume la précédente étude publiée en 2014.

Globalement, les niveaux de concentration de particules fines en milieu urbain se sont accrus de 8% au cours des cinq dernières années. Si la situation est plus ou moins sous contrôle dans les pays riches, la pollution de l'air s'aggrave dans les pays en développement.

Le seuil maximum fixé par l'OMS de 20 microgrammes par mètre cube ( $\mu g/m^3$ ) pour la concentration moyenne annuelle de particules fines PM10 (d'un diamètre égal ou inférieur à 10 micromètres) dans l'air est pulvérisé

dans la plupart des zones urbaines des pays émergents. La ville la plus polluée au monde n'est plus New Delhi, comme en 2014, mais Peshawar, dans le nord-est du Pakistan (plus de 3 millions d'habitants), où le niveau de concentration atteint 540 µg/m.

#### Peshawar, ville la plus polluée au monde

Dans la quasi-totalité (98%) des municipalités de plus de 100 000 habitants des pays à revenu faible ou intermédiaire, le seuil maximum de l'OMS est dépassé, et souvent très largement. Avec des records beaucoup plus élevés que ceux enregistrés lors des pics de pollution dans un pays comme la France (100 µg/m³ à Paris en mars 2014).

Le Pakistan, l'Afghanistan et l'Inde apparaissent comme les pays les plus à risque. A Karachi, la capitale économique du Pakistan (290  $\mu g/m^3$ ), ou à Rawalpindi (448  $\mu g/m^3$ ), l'air n'est pas moins irrespirable qu'à Peshawar. Tout comme dans l'Afghanistan voisin, à Kaboul (260  $\mu g/m^3$ ) et à Mazar-e-Sharif (334  $\mu g/m^3$ ). L'Inde figure aussi dans le haut du tableau avec de nombreuses cités très polluées à l'instar de Raipur (268  $\mu g/m^3$ ), dans le centre du pays, et d'Allahabad (317  $\mu g/m^3$ ) au sud-est de New Delhi, la capitale, qui affiche tout de même encore une concentration de 229  $\mu g/m^3$ .

Les pays du Golfe ne sont pas en reste. En Arabie saoudite, les habitants de Riyad et de Al-Jubail, dans l'est du pays, sont soumis à des niveaux de concentration dépassant 350  $\mu g/m^3$ . Ceux de Hamad Town, au centre du Bahreïn voisin (318  $\mu g/m^3$ ), et de Ma'ameer, plus à l'est (257  $\mu g/m^3$ ), ne sont pas mieux lotis.

Face à de tels records, l'air en Chine paraît presque davantage respirable. Près de 40 villes y dépassent néanmoins largement les seuils sanitaires recommandés par l'OMS, avec des niveaux de concentration compris entre 100 et 200 µg/m³. Shijiazhuang, la capitale de la province du Hebei, dans l'est du pays, qui abrite de nombreuses industries, est la ville chinoise la plus atteinte, avec un niveau de concentration annuel de 305 µg/m³. Si Pékin ne figure pas au sommet du tableau, la capitale chinoise est régulièrement touchée par des pics de pollution, comme en décembre 2015, où elle avait atteint un taux de particules fines de 680 µg/m³.

Dépendance persistante aux combustibles fossiles pour alimenter les centrales électriques, usage croissant de la voiture individuelle par les classes moyennes émergentes, construction de bâtiments peu économes en énergie, utili-

sation du charbon pour la cuisine et le chauffage, sont autant d'éléments qui expliquent la persistance de cette forte pollution urbaine.

#### 3,7 millions de morts en 2012

A l'autre bout du prisme, le Canada se classe parmi les meilleurs élèves avec la Finlande, l'Estonie, l'Islande, l'Australie, l'Irlande et la Nouvelle-Zélande. Dans chacun de ces pays, la quasi-totalité, quand ce ne sont pas toutes les villes, ne dépasse pas le seuil maximum de 20 µg/m³. Dans les autres pays développés, «et même dans les pays à revenu faible ou intermédiaire d'Europe de l'Est et d'Amérique latine, la qualité de l'air urbain tend à s'améliorer», observe le docteur Annette Prüss-Ustün de l'OMS, qui note des progrès en particulier en Argentine, en Bolivie, en Colombie, ou encore en Bulgarie, en Lituanie, et même en France, en Allemagne et en Italie.

Cette pollution généralisée a de lourdes conséquences sanitaires. Les particules fines pénètrent dans les ramifications les plus profondes des voies respiratoires et dans le sang, et provoquent des troubles respiratoires, des maladies cardiovasculaires, des cancers du poumon. En 2012, elles ont été classées cancérogènes par l'OMS. Cette même année, la pollution de l'air extérieur a été responsable de la mort de 3,7 millions de personnes dans le monde.

«Si les contrôles de la qualité de l'air restent très lacunaires dans les pays en développement, comme en Afrique, on assiste néanmoins à une prise de conscience croissante des risques pour la santé causés par la pollution atmosphérique. De plus en plus de villes mettent en place des systèmes de surveillance de l'état de l'air», observe Sophie Gumy, scientifique au sein du département santé publique, environnement et déterminants sociaux de la santé de l'OMS.

L'organisation onusienne insiste sur le rôle que peuvent jouer les collectivités locales. «Lorsque la qualité de l'air s'améliore, plaide le docteur Carlos Dora, de l'OMS, les coûts sanitaires liés à des maladies dues à la pollution diminuent, la productivité des travailleurs s'accroît et l'espérance de vie augmente. La réduction de la pollution atmosphérique est aussi bénéfique au climat, et peut donc s'intégrer dans les engagements des pays pris dans le cadre de l'accord de Paris.»

Le Monde, 13 mai 2016

#### La pollution de l'air, troisième cause de mortalité en France

Une étude de Santé publique France estime que les particules fines sont à l'origine de 48 000 décès prématurées par an dans l'Hexagone.

La pollution de l'air est responsable de 48 000 morts chaque année en France. Une nouvelle «évaluation quantitative d'impact sanitaire», publiée mardi 21 juin par Santé publique France (agence issue de la fusion, le 3 mai, de l'Institut de veille sanitaire avec d'autres organismes), rappelle que la pollution atmosphérique constitue un problème de santé publique majeur. C'est la troisième cause de mortalité en France, derrière le tabac (78 000 décès) et l'alcool (49 000 décès).

A l'origine de 9% des morts annuelles en France, les particules fines d'un diamètre inférieur à 2,5 micromètres – les PM2,5, qui pénètrent profondément dans le système respiratoire et provoquent de nombreuses pathologies – entraînent une perte d'espérance de vie à 30 ans pouvant dépasser deux ans dans les villes les plus polluées.

Et encore, «cet impact des particules fines sur la santé est probablement sous-estimé», selon Sylvia Médina, coordinatrice du programme Air et santé». «Nous utilisons dans notre étude les PM2,5 comme traceur, car il s'agit de l'indicateur de pollution le plus étudié en termes d'effets sur la santé, mais la pollution atmosphérique est un mélange complexe de milliers de polluants qui interagissent», rappelle-t-elle.

#### 47 millions d'habitants touchés

Effectuée durant la période 2007-2008, cette évaluation confirme l'ordre de grandeur de la dernière estimation publiée en 2005 dans l'étude européenne «Clean Air for Europe» («Air pur pour l'Europe»), menée en 2000 par la Commission européenne. Cette étude avait estimé à 42 000 morts prématurées l'impact de la pollution de l'air en France. A la différence de cette dernière, qui croisait les niveaux de concentration de PM2,5 avec des études épidémiologiques américaines, l'évaluation faite par Santé publique France s'appuie entièrement sur des données épidémiologiques françaises.

Les effets de la pollution sont, sans surprise, plus importants dans les grandes villes: dans les zones urbaines de plus de 100 000 habitants, la perte d'espérance de vie à 30 ans du fait des PM2,5 atteint quinze mois en moyenne, ce qui correspond à 26 000 morts annuelles.

Néanmoins, les villes moyennes et petites, de même que les zones rurales, ne sont pas épargnées, souligne l'étude, qui a porté sur la totalité des 36 219 communes de l'Hexagone. Quelques communes rurales, à proximité d'industries, comme autour de l'étang de Berre (Bouches-du-Rhône) ou dans l'est de la France, connaissent même des concentrations en polluants atmosphériques importantes. Ainsi, 800 000 personnes résidant dans des communes rurales sont exposées à des valeurs dépassant en moyenne 14 µg/m³.

Globalement, plus de 47 millions de personnes en France sont soumises à une concentration moyenne annuelle de PM2,5 dépassant la valeur guide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), soit 10 µg/m³. Si cette valeur était respectée partout en France, 17700 morts pourraient être évitées chaque année, souligne l'étude, qui s'est intéressée aux bénéfices attendus d'une amélioration de la qualité de l'air selon plusieurs scénarios. Cela correspondrait à une baisse de la mortalité en France de l'ordre de 4%. «Si, dans toutes les communes, était respectée ne serait-ce que la valeur proposée par le Grenelle de l'environnement (15 µg/m³ de PM2,5), ce sont tout de même plus de 3 000 décès qui pourraient être évités chaque année», relève Mathilde Pascal, épidémiologiste de la direction santé environnement.

#### **Maladies chroniques**

De nombreuses études scientifiques mesurant les effets sanitaires d'actions visant à améliorer la qualité de l'air font néanmoins état de réelles améliorations, indique Santé publique France. «La réduction des niveaux de polluants uniquement en cas de pic de pollution ne permet pas d'assurer une prévention efficace des impacts sanitaires», souligne toutefois l'agence. Elle appelle les décideurs à s'attaquer à la pollution chronique, en réduisant la dépendance aux énergies fossiles, en favorisant un usage du chauffage plus écologique, en développant les modes doux de mobilité en ville...

«Les effets de la pollution atmosphérique résultent surtout de l'exposition quotidienne aux polluants. Même à des niveaux peu élevés, les particules fines ont des effets inflammatoires et contribuent au développement de maladies chroniques», insiste en effet Sylvia Médina. Plus de 80% des morts et des hospitalisations pour cause cardiaque attribuables à la pollution de l'air sont ainsi associées à des niveaux journaliers de PM10 inférieurs au seuil réglementaire d'alerte, durant les pics de pollution, de 80 μg/m³ d'air.

Le Monde, 22 juin 2016

#### Novartis stellen einen Revolutionär ein

Die Basler wählen einen Forschungschef, der sich mit Open-Source-Ansätzen einen Namen gemacht hat

Jay Bradner sieht nicht aus wie ein Revolutionär. Sein offenes Lächeln ist jungenhaft, seine Kleidung ein bisschen bieder. Und doch: Er wagt etwas, das in der Pharmaindustrie als Todsünde gilt: Er hat einen interessanten Ansatz für eine Krebstherapie entwickelt – und ihn dann verschenkt. Ins Netz gestellt zur freien Verfügung. Seine Aktion schlug 2011 in der Gemeinde der Akademiker ein wie eine Bombe. Seitdem ist er der «Open Source Guy». Einer, der den Gegenentwurf zur üblichen Geheimniskrämerei unter Forschern lebt.

Der 43-Jährige hat seit diesem Jahr die Verantwortung übernommen für NIBR. Die Abkürzung steht für die Novartis Institute für Biomedizinische Forschung – oder anders gesagt für einen Riesenladen mit über 6000 Wissenschaftern und acht Standorten rund um den Globus. Das Jahresbudget von Forschung und Entwicklung erreicht zusammen 8,9 Mrd. \$. Der Konzern belegt im Epizentrum der amerikanischen Humanforschung, in Cambridge bei Boston, einen neuen Gebäudekomplex und weihte letzte Woche in Schanghai einen Campus ein, der 1 Mrd. \$ gekostet hat.

Diese Summen verdeutlichen die zentrale Bedeutung eines guten Forschungschefs. Er muss jene Therapiekandidaten heranschaffen, die Jahre später die Zukunft des Unternehmens sichern. Bradners Wahl ist ein klarer Fingerzeig, dass Novartis nach der Pensionierung des Vorgängers einen Kulturwandel will. Dafür riskiert man die Anstellung eines Mannes mit wenig Erfahrung im Führen grosser Organisationen.

Wie also kam er dazu, ein potenziell wertvolles Molekül mit dem Zungenbrecher-Namen «Bromodomain» anderen Wissenschaftern zur freien Verfügung zu stellen? Bradner erklärt im ersten Interview als neuer Forschungschef von Novartis, dass gewisse Regeln am Dana-Farber Cancer Institute die Möglichkeiten begrenzten, wie weit die Forscher eigene Entdeckungen vorantreiben können. Stattdessen kam er auf die Idee, die Freigabe des Moleküls wie ein Experiment aufzuziehen. «Was geschähe, wenn wir unsere Werkzeuge der Gemeinschaft zur Verfügung stellten?» Sie verschickten Proben des Wirkstoffs an 400 interessierte Labore und beobachteten, wie sich ihre Entdeckung ausbreitete. Die Zahl der wissenschaftlichen Artikel nahm sprunghaft zu, 79 Patente von über 29 Gruppen seien inzwischen eingereicht, 10 Moleküle in der klinischen Erprobung: «Viele der Firmen, die jetzt mit diesen Molekülen arbeiten, konnten Bromodomain damals vermutlich nicht einmal buchstabieren», meint der Amerikaner lachend.

#### Patienten fragen

Mit seinem Experiment hat er eine alte Diskussion unter «Life Science»-Forschern neu angefacht. Seit gut 15 Jahren diskutieren sie darüber, ob der Open-Source-Ansatz der Software-Industrie auch für ihre Projekte hilfreich wäre. Pharmakonzerne entwickeln als gewinnorientierte Aktiengesellschaften in der Regel nur jene Therapien, die Aussicht auf Abgeltung der finanziellen Risiken bieten. Das führt tendenziell zu einer Unterversorgung in all jenen Krankheitsgebieten, die keinen Profit versprechen. Einige Initiativen versuchen, mit einem kollektiven Ansatz Abhilfe zu schaffen. Die Erfolgsquote ist durchwachsen. Keinen Rückhalt hatte die Idee des Teilens bisher bei karriereorientierten Akademikern, die publizieren müssen, und der Industrie. Hier gilt weiter das Dogma, dass nur der eiserne Schutz des geistigen Eigentums neue Medikamente ermöglicht.

Bradners Vorstoss erklärt sich teilweise aus seinen Erfahrungen als Arzt. 10 Jahre arbeitete er als Onkologe mit Spezialisierung auf Bluterkrankungen (Hämatologie). «Es war hart, am Bett von Patienten zu stehen. Wenn sie fragten: «Warum habe ich diesen Krebs?», konnte ich nur sagen: «Sie haben bestimmte Veränderungen in Ihren Genen.» Aber wir wussten nicht genau, was das für Mutationen sind.»

Die Lücken im Wissen füllen sich heute mit erstaunlicher Geschwindigkeit. Die Beschleunigung in der Forschung sei überall spürbar. «Heute kann sogar ein kleines Labor wie mein ehemaliges Durchbrüche bei chemischen Technologien fast im Jahrestakt hervorbringen.» Damit die Forschungseinrichtungen der Pharmakonzerne mithalten können, müssten sie sich öffnen, argumentiert er. Offensichtlich sehen dies auch die führenden Köpfe im Novartis-Verwaltungsrat so. Auf Bradner dürfte den Präsidenten, Jörg Reinhardt, sein Verwaltungsrat Charles Sawyers aufmerksam gemacht haben. Sawyers ist selbst einer der einflussreichsten Onkologen in den Vereinigten Staaten. Er nahm den jungen Kollegen an einer Veranstaltung beiseite und fragte vorsichtig, ob ihn die Position des Forschungschefs beim Basler Riesen interessieren könnte. Bradners Stimme hebt sich heute noch etwas an, wenn er seine Überraschung beschreibt. «Ich fragte mich, ob das Unternehmen wohl weiss, dass ich eine offene Form der Wissenschaft betreibe.»

Die Antwort sei konsistent und ziemlich visionär gewesen. Es bestehe ein ehrliches Interesse bei Novartis, durch Kollaboration die interne Forschung zu beschleunigen, versichert Bradner. Eine Erklärung liefert er gleich noch selbst: «Wenn wir in meinem Labor 3 Mio. \$ an Ausgaben für Forschung durch ein sich selbst organisierendes, kollaboratives Netzwerk zu 30 Mio. \$ ausweiten konnten, was könnten wir da mit 3 Mrd. \$ bewegen?»

Für den jungen Wissenschafter war deshalb klar: «Charles Sawyers hatte erst die Hälfte des Satzes ausgesprochen, da wusste ich innerlich schon, dass ich akzeptieren würde.» Im Übrigen sei «Open-Source-Entdeckung von Medikamenten mit der Kommerzialisierung von Produkten ebenso vereinbar wie die Entwicklung von Open-Source-Software», hält er fest. Der Star-Forscher hat diesbezüglich schon den Tatbeweis angetreten. Er selbst half intensiv bei einer der Firmen mit, die den Bromodomain-Ansatz vorantrieben. Erfolgreich. Letztes Jahr zückte eine andere Schweizer Pharmafirma das Portemonnaie. Für über 500 Mio. \$ kaufte Roche die Jungfirma.

#### Schlüssel zum Ferrari

Bei Novartis hat man auch das unternehmerische Talent gern registriert. Nun soll er den eigenen Forschungstanker wendiger und durchlässiger machen. «NIBR ist sehr stark, aber es könnte noch offener und einladender agieren, um mit der externen Wissenschaftsgemeinschaft einen Austausch zu etablieren. Können wir die Tür etwas aufmachen?», formuliert Bradner die Aufgabe.

Es bleibt die Frage, warum er sich diese Herkulesarbeit ausgewählt hat. Bradner lacht sein jungenhaftes Lachen. «Jemand fragte mich, was wirst du jetzt machen, wo du den Schlüssel für den Ferrari hast? Und ich sagte ihm, du hast es nicht begriffen. Ich habe den Schlüssel zur Ferrari-Fabrik bekommen! Ich fühle mich sehr privilegiert, diese aussergewöhnlichen Forscher bei Novartis führen zu dürfen.»

## James E. Bradner

#### **Eine Bilderbuch-Karriere**

Der 43-jährige Amerikaner arbeitete von 2008 bis 2015 als Onkologe am Dana-Farber Cancer Institute und der Harvard Medical School in Boston. Seine Forschung kreist um die Frage, wie sich Gene regulieren lassen. Dazu hielt er seit 2004 eine Professur am Broad Institute von Harvard und am MIT. Er hat zahlreiche Auszeichnungen erhalten und über 130 wissenschaftliche Arbeiten publiziert. Verheiratet mit einer Anwältin, lebt der Vater dreier Kinder im Alter von 5 bis 9 in der Nähe von Boston.

NZZ am Sonntag, 5. Juni 2016

# After wrangling, Canada Parliament adopts law on assisted death

Canada's Parliament on Friday adopted a law allowing medically-assisted death for the terminally ill, brushing aside critics who wanted the legislation to cover people with degenerative diseases. After weeks of political wrangling, the upper Senate chamber voted in favor of a law which makes Canada one of the few nations where doctors can legally help sick people die.

Some Senators complained the scope of the law - initially passed by the House of Commons elected chamber - was too narrow and should not be restricted to those facing imminent death. The law, drafted after Canada's Supreme Court last year overturned a ban on physician-assisted suicide, must receive formal approval from Governor General David Johnston, the acting head of state. That process is a formality.

The Supreme Court ruling covered willing adults facing intolerable physical or psychological suffering from a severe and incurable medical condition. The Liberal government, though, narrowed the scope of the legislation to cover only those people whose death was reasonably foreseeable.

Critics said this would condemn people with degenerative conditions like multiple sclerosis to unbearable suffering.

Government officials say the new law is a first attempt to address a highly sensitive and controversial topic and could be broadened in years to come.

**Reuters Health Information, 17 June 2016** 

# Attitudes and practices towards legal euthanasia

Findings from a review have suggested that in countries and jurisdictions that permit euthanasia or physician-assisted suicide, the practices are infrequent and largely restricted to patients with cancer. Both practices are legal in Belgium, Canada (since June, 2016), Luxembourg, and the Netherlands. Five US states have legalised assisted suicide, most recently California (the others are Montana, Oregon, Vermont, and Washington). «In western Europe, support for euthanasia and assisted suicide seems to be steadily increasing», notes lead author Ezekiel Emanuel (University of Pennsylvania, PA, USA).

Across the territories where the interventions are legal, between 0-3% and 4-6% of all deaths were reported as assisted suicide or euthanasia. Around 75% of individuals who choose to end their lives by these means have cancer. Pain does not tend to be the main motivating factor; instead patients commonly cited loss of autonomy and dignity, no longer enjoying life, and depression as their reasons for wanting to die. No more than 5% of these patients in Oregon and Washington received psychiatric assessment. «Depression and psychological distress tend to be the significant drivers for euthanasia and assisted suicide, and yet we are not involving psychiatrists, psychologists, and social workers», said Emanuel. «We ought to look closely at the safeguards we have in place around mental health issues».

Juliet Gichon (University of Calgary, AB, Canada) agrees. «The principle of assisted dying is underpinned by autonomy», she explained. «That requires patients to be competent, wellinformed, and not acting under coercion». If an individual is depressed, they might not be competent to take such a serious decision. The review also suggested that some patients might have complications when attempting to end their lives. Complications seem to be higher with assisted suicide. «There were clear rates of patients waking up, not going into coma, and vomiting up medication», Emanuel said. Some of these complications might be attributable to the laws themselves - assisted suicide can be problematic for patients who have difficulty ingesting, therefore in countries that permit euthanasia, a lethal injection can be applied instead. But as with so much in this area, data are scarce. «The amount of research on euthanasia and assisted suicide has gone down substantially, even as more places are legalising the practices», said Emanuel. «We need a lot more rigorous, up-to-date research».

> Lancet Oncology Published Online July 14, 2016

http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16) 30318-7. For the review by Emanuel and colleagues see JAMA 2016; 316:79-90

#### Fehlanreize für Spitäler

Die Gesundheitskosten steigen in der Schweiz unablässig. Als eine der Ursachen wird vermutet, dass Spitäler zu viele Eingriffe durchführen, weil es sich finanziell für sie lohnt. Die Kantonsräte Kaspar Bütikofer (al.) und Esther Guyer (gp.) haben sich bei der Zürcher Regierung deshalb in einer Anfrage danach erkundigt, ob im Kanton eine Fehl- oder Überversorgung besteht und, falls ja, was die Gesundheitsdirektion dagegen unternimmt.

In seiner unlängst publizierten Antwort schreibt der Regierungsrat, dass die Hospitalisationsrate in Zürich unter dem Schweizer Durchschnitt liege. Dies sei ein Indiz dafür, dass eine allfällige Fehl- und Überversorgung im Vergleich mit den anderen Kantonen nicht besonders ausgeprägt sein könne. Tatsächlich bestünden finanzielle Anreize, einzelne Eingriffe häufiger vorzunehmen oder diese im teureren stationären statt im ambulanten Bereich durchzuführen. Insbesondere bei den zusatzversicherten Patienten, für welche die Spitäler in der Regel eine höhere Vergütung erhalten und die behandelnden Ärzte ein Zusatzhonorar, werden bestimmte Eingriffe tatsächlich häufiger durchgeführt. Auch deuten die Zahlen darauf hin, dass zusatzversicherte Patienten öfter stationär als ambulant behandelt werden.

Um dieser Tendenz entgegenzuwirken, will die Gesundheitsdirektion den Spitälern künftig vorschreiben können, bestimmte Leistungen in der Regel ambulant erbringen zu müssen. Über die nötige Gesetzesänderung wird der Kantonsrat befinden.

Neue Zürcher Zeitung, 19. Juli 2016

# **Tabak und die Schweiz**

#### «Das wird der Schweiz ein Reputationsproblem eintragen»

Präventivmediziner Felix Gutzwiller hält die Argumente gegen das Tabakproduktegesetz für vorgeschoben

Der Ständerat lehnt weitergehende Vorschriften zur Reduktion des Tabakkonsums ab, etwa ein Werbeverbot. Enttäuscht Sie als Präventionsmediziner diese Abwehrhaltung?

Ja, aber die vorgebrachten Argumente wie jene gegen das Werbeverbot sind nur vorgeschobene Begründungen. Hier findet ein Stellvertreterkampf statt. Hinter der Rückweisung des Tabakproduktegesetzes steht der Kampf der Tabakindustrie gegen einen Beitritt der Schweiz zum Rahmenübereinkommen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Eindämmung des Tabakgebrauchs. Die Tabakindustrie will jedoch selber nicht in Erscheinung treten. Deshalb überlässt sie das Feld dem Gewerbeverband, der gegen zusätzliche Regulierungen und Vorschriften kämpft.

# Warum will die Tabakindustrie einen Beitritt der Schweiz zur WHO-Übereinkunft verhindern?

Die Schweiz ist einer der wenigen Produktionsstandorte, an dem noch Zigaretten mit derart hohen Schadstoffwerten produziert werden dürfen, dass sie etwa in der EU oder den USA nicht mehr zugelassen sind. Die Schweiz erlaubt also den Export von schädlichen Produkten, die sie ihrer eigenen Bevölkerung nicht mehr zumuten will. Weiter will die Tabakindustrie die Einführung des Track-and-Trace-Systems verhindern, mit dem man die lückenlose Rückverfolgbarkeit von Tabakprodukten gewährleisten kann. Mit diesem System könnte man verfolgen, welche Lieferungen etwa in Entwicklungsländer gehen oder ob es einen Schwarzmarkt gibt.

# Wie steht die Schweiz international da, wenn sie die WHO-Übereinkunft nicht ratifiziert?

Bisher sind rund 170 Länder beigetreten. Ich habe an internationalen Konferenzen mehrfach festgestellt, dass das Abseitsstehen der Schweiz überhaupt nicht verstanden wird. Das wird der Schweiz bald einmal ein grosses Reputationsproblem eintragen, wie sie es in der Vergangenheit schon in anderen Bereichen erlitten hat, etwa beim Finanzplatz. Die Schweiz betreibt ein Doppelspiel: Sie will einerseits in Genf den Sitz der Weltgesundheitsorganisation haben und erlaubt andererseits Produktion und Export von Tabakprodukten, die in Ent-

wicklungsländern grosse Gesundheitsschäden verursachen. Die Zigaretten mit massiv höherem Teer- und Nikotingehalt führen dazu, dass bei den Rauchern eine stärkere Abhängigkeit entsteht und dass die Zigaretten noch schädlicher sind.

Die Tabakindustrie lobbyiert bei den Schweizer Parlamentariern mit dem Argument gegen das Tabakproduktegesetz, dass sie in der Schweiz für insgesamt rund 8000 Arbeitsplätze sorge. Es ist eine ethische Frage: Will die Schweiz ein Produktions- und Umschlagplatz für Tabakprodukte sein, die in die Dritte Welt geliefert werden? Gesundheitsexperten aus der Dritten Welt haben mich darauf angesprochen. Die Schweiz redet sich heraus, indem sie die Verantwortung an die in diesen Ländern herrschenden Politiker abschiebt. Diese würden eben Tabakprodukte mit höherem Teer- und Nikotingehalt erlauben. Aber irgendwann wird sich die Schweiz auf internationalem Parkett die Frage gefallen lassen müssen, warum sie das zugelassen hat. Dahinter stehen die Interessen der Tabakindustrie mit ihren Produktionsstandorten und Konzernsitzen in der Schweiz. Diese befinden sich vor allem in der Westschweiz, weshalb vor allem Politiker aus der Romandie zu diesem Thema auffallend schweigen.

Im Ständerat wurde mit der Handels- und Gewerbefreiheit argumentiert, die durch das Werbeverbot für Tabakprodukte oder durch die Meldepflicht der Tabakindustrie für ihre Marketingaufwendungen tangiert werde. Können Sie diesem Argument nichts abgewinnen?

Es gibt keinen Grund dafür, dass die Schweiz für Tabakprodukte grosszügigere Regeln kennt als die EU. Dagegen wird nun die übliche Rhetorik aufgefahren, wonach jeder frei sei, selber über seinen Tabakkonsum zu entscheiden. Der Staat habe niemanden zu bevormunden. Aber wie gesagt: Das sind vorgeschobene Argumen-

te, um in der Bevölkerung Stimmung gegen die Tabakprävention zu machen. Damit hat der Gewerbeverband schon das Präventionsgesetz erfolgreich bekämpft. Dahinter steht wie gesagt die Tabakindustrie, der es um etwas anderes geht. ...

Tages-Anzeiger, 15. Juni 2016

# Die Schweiz, das Tabakparadies

Die drei grössten Tabakkonzerne der Welt haben Ableger in der Schweiz – mit gutem Grund.

Die Schweiz präsentiert sich gerne als stolze Heimat der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Das verpflichtet das Land jedoch nicht, sich an deren völkerrechtliche Verträge der UNO-Sonderkommission zu halten. Zum Beispiel an das Rahmenübereinkommen zur Eindämmung des Tabakgebrauchs: 180 Länder halten sich rechtskräftig daran, jedoch nicht die Schweiz. Sie unterschrieb das Abkommen 2004, die Ratifizierung steht bis heute aus.

Von der liberalen Gesetzgebung profitiert die hiesige Tabakindustrie. Die weltweit grössten Tabakkonzerne sind in der Schweiz mit wichtigen Verwaltungs- und Produktionssitzen vertreten. Philip Morris, British American Tobacco und Japan Tobacco generieren eine Wertschöpfung in Milliardenhöhe: Tabakprodukte im Wert von mehr als 550 Millionen Franken wurden letztes Jahr exportiert. Zum Vergleich: Käse wurde nur unwesentlich mehr im Ausland abgesetzt.

Die Zurückweisung von Alain Bersets Tabakproduktegesetz dürfte die Branchenvertreter be-

#### Kommentar der Redaktion

Felix Gutzwiller, bis vor kurzem FDP-Fraktionschef im Bundeshaus, geht hier sehr hart gegen seine früheren, bürgerlichen Kollegen vor. Dass er derart ausfällig wird, ist sicher darauf zurückzuführen, dass es eine grosse Schande ist, was zurzeit im Schweizer Parlament bezüglich Tabakprävention getrieben wird.

Wie wir bereits mehrmals in diesem Bulletin erwähnt haben, dient die Schweiz auch als Ausrede, um in vielen Ländern die Inkraftsetzung der WHO-Übereinkunft über Tabakprävention zu verhindern. Tatsächlich brauchen die Tabakmultis die Tatsache, dass die Schweiz mit den jeweiligen Ländern bilaterale wirtschaftliche Abkommen hat, um die Inkraftsetzung von präventiven Gesetzen mit dem Argument der Handelsfreiheit zu torpedieren.

Während seiner Amtszeit als FDP-Fraktionschef hat Felix Gutzwiller immer einen strammen, bürgerlichen Kurs gefahren. Dass er jetzt so entschieden gegen seine früheren Kollegen auftritt, beweist, wie schandhaft dieser neue politische Kurs ist. Vergessen wir nicht, dass die Tabakindustrie eine Killerindustrie ist.

ruhigen. Die Befürworter wollten in erster Linie die Suchtproblematik entschärfen. Mit Werbeeinschränkungen hätten vor allem Jugendliche vor dem Tabakkonsum geschützt werden sollen. Eine Mehrheit in der kleinen Kammer empfand die Vorlage jedoch als «Angriff auf die freie Marktwirtschaft». «Es ist nicht erwiesen, dass generelle Werbeverbote einen Rückgang des Rauchens bewirken», sagte etwa Joachim Eder (FDP) zur Nachrichtenagentur SDA.

Auch wenn die Sorge um die Gesundheit breit diskutiert wird, ist sie wohl eher ein Randaspekt. Die Gesetzesgegner fürchten vor allem um die Standortattraktivität der Schweiz. «Rund 13'000 Arbeitsplätze in der Schweiz stehen auf dem Spiel», sagt Gewerbeverbandsdirektor Hans-Ulrich Bigler. Diese Angabe ist zu hoch gegriffen, wie Recherchen von Tagesanzeiger.ch/Newsnet zeigen: Die drei internationalen Konzerne, die in der Schweiz Ableger haben, beschäftigen insgesamt knapp 4800 Personen.

#### Hohe Wertschöpfung

Dennoch ist die Wertschöpfung der Branche bemerkenswert: Sie steuert rund 1 Prozent zum Bruttoinlandprodukt bei – etwa gleich viel wie die Landwirtschaft. Der AHV spült sie jährlich mehr als zwei Milliarden in die Kasse. Für den Gesetzesbefürworter Hans Stöckli sind solche Zahlen wertlos: «Der volkswirtschaftliche Schaden des Rauchens ist mit mehreren Milliarden Franken pro Jahr höher, als die gesamte Wertschöpfung der Tabakindustrie ausmacht», sagte der SP-Ständerat zu Radio SRF.

Noch mehr Gesundheitsschäden bewirken die Tabakprodukte ausserhalb der Schweiz. Denn ein Grossteil der hierzulande hergestellten Zigaretten wird ins Ausland verkauft. Grösster Abnehmer ist Japan. Dahinter folgen viele Staaten aus dem arabischen Raum – allesamt Länder,

in denen gerne «stärkere» Zigaretten geraucht werden. Dass diese Länder zuoberst in der Exportstatistik erscheinen, ist kein Zufall. Denn die Schweiz erlaubt Produktion sowie Ausfuhr von Zigaretten mit höheren Schadstoffen: Produkte, die über den von EU definierten Grenzwerten «10-1-10» (10 mg Teer, 1 mg Nikotin, 10 mg Kohlenmonoxid) liegen. Diese dürfen in der EU weder vermarktet noch produziert werden. In der Schweiz ist deren Verkauf nicht erlaubt, aber ihre Ausfuhr ist zulässig. Entsprechend werden in den drei Schweizer Fabriken solche Zigaretten hergestellt.

Im Tabakproduktegesetz, das der Ständerat nun zurückgewiesen hat, bleibt diese Ausnahmeregelung unangetastet. Die Branche befürchtet dennoch, dass das Gesetz für die Branche schädlich sein könnte. Es könnte das Ende eines Standortvorteils bedeuten und damit eine Gefahr für die Schweizer Tabakhochburg.

Tages-Anzeiger, 15. Juni 2016

# Schweizer Tabakkonzern verliert Geheimprozess

Die Gesundheit geht vor, selbst wenn ein Tabakmulti dadurch seine Profite gefährdet sieht. So lässt sich das Urteil zusammenfassen, das am 8. Juli in Washington gefällt wurde. Damit geht ein sechsjähriger Rechtsstreit zu Ende, der sich vorwiegend hinter den verschlossenen Türen des Internationalen Zentrums zur Beilegung von Investitionsstreitigkeiten (ICSID) zugetragen hat. Das Weltbank-Schiedsgericht ICSID hat den Ruf einer Schattenjustiz, weil es unter Ausschluss der Öffentlichkeit funktioniert. Fragwürdig sind zudem die asymmetrischen Machtverhältnisse: Unternehmen können Staaten verklagen, aber nicht umgekehrt.

Im aktuellen Fall hatte der Tabakkonzern Philip Morris mit Sitz in Lausanne 2010 den Staat Uruguay auf 25 Millionen US-Dollar Schadenersatz verklagt, weil dieser zuvor eine Reihe von Gesetzen im Kampf gegen das Rauchen verabschiedet hatte: In geschlossenen öffentlichen Räumen ist das Rauchen untersagt, Zigaretten dürfen nicht beworben werden, achtzig Prozent der Verpackungsfläche von Tabakwaren müssen mit Warnhinweisen versehen sein, verharmlosende Bezeichnungen wie «Light» sind verboten. Die Gesetze zeigen Wirkung: Seit 2005 haben fast eine halbe Million UruguayerInnen aufgehört zu rauchen. Der Konzern allerdings beklagte, dass er wegen der Regulierungen sieben von zwölf Markenvariationen vom Markt nehmen musste. Die Grundlage für die Klage bot ein Investitionsschutzabkommen aus dem Jahr 1991 zwischen der Schweiz und Uruguay.

Die entwicklungspolitische NGO Alliance Sud und die Partnerorganisation Friends of the Earth Uruguay begrüssten am Wochenende, dass die Klage von Philip Morris abgewiesen wurde. Die NGOs kritisierten allerdings, dass es überhaupt zur Klage gekommen war.

Der Tabakkonzern muss nun die Gerichtskosten Uruguays in der Höhe von sieben Millionen US-Dollar tragen. Der uruguayische Wirtschaftsminister Danilo Astori kündigte derweil an, das Geld einmalig an die 130 000 ärmsten RentenbezügerInnen auszuzahlen. Die wiederum können sich davon dann je etwa 18 Packungen Zigaretten zusätzlich leisten.

WOZ, 14. Juli 2016

Mehr zu diesem Thema finden Sie in der nachfolgenden Rubrik «Krebs – Politik beleuchtet», S. 215 - 218

# **Tabakprävention im Parlament: Alles Schall und Rauch?**

Patrick Imhof, Beauftragter Politik, Krebsliga Schweiz

All das sind Tatsachen, die auch international anerkannt sind. Aus diesem Grund sind sie in die Rahmenkonvention der WHO eingeflossen (die sog. Framework Convention on Tobacco Control, FCTC). 192 Länder dieser Welt haben die FCTC unterzeichnet und verankern diese Erkenntnisse in die nationalen Gesetze. Zahlreiche Länder haben weitgehende Massnahmen wie neutrale Zigarettenverpackungen eingeführt, noch mehr Länder schränken die Promotion von Tabakwaren ein und sogar im bislang liberalsten europäischen Land, unserem nördlichen Nachbarland Deutschland liegt ein entsprechender Vorschlag auf dem Tisch. Die Schweiz hat den FCTC zwar 2004 unterzeichnet, aber bislang die notwendigen Gesetzesanpassungen nicht vollzogen (und damit den Vertrag auch nicht ratifiziert).

Der Bundesrat hat dem Parlament ein Gesetz vorgelegt, das in der Tabakprävention nach wie vor wichtige Lücken hat. Doch sogar dieser Kompromiss geht den Gegnern zu weit: Mit einer speziellen Argumentationspirouette kommen die Gegner der Tabakprävention zum Schluss, dass das Gesetz zurückzuweisen sei. Dabei vergessen sie, dass der Bundesrat auch nicht auf die Argumente der Befürworter eingegangen ist. Der Ständerat ist den Behauptungen der Gegner eines starken Tabakproduktegesetzes aufgesessen. Machen wir doch – wie heute vielerorts üblich – einen kurzen Faktencheck mit den im Vorfeld versandten Argumenten der Gegner des Tabakproduktegesetzes (z.B. aus der Medienmitteilung vom 11.11.2015¹):

1. Der Bundesrat will die Bürger bevormunden und mit einer Verbotskultur belegen.

Falsch. Der Bundesrat hat erkannt, dass eine wirkungsvolle Prävention das individuelle Verhalten wie auch die Strukturen zu berücksichtigen hat. Die vorgeschlagenen Einschränkungen betreffen nur die Jugendlichen und die Tabakwerbung.

2. Der Tabakkonsum ist in den letzten 10 Jahren um 24% gesunden und sinkt weiter.

Teilweise richtig. Der Tabakkonsum ist von 2004 bis 2014 um 5%-Punkte gesunken. Seit 2008 ist der Wert jedoch insgesamt stabil – nimmt aber bei jugendlichen Rauchern wieder zu. Den Link zur Glaskugel und der Zukunftsaussage haben wir leider nicht gefunden.

3. Volk und Parlament haben dem zunehmenden Verbotsaktivismus schon verschiedentlich eine Absage erteilt.

Überwiegend falsch. Verbote wurden primär im Zusammenhang mit dem Passivrauch gesprochen und wurden bis auf die erwähnte Initiative zum Schutz vor Passivrauchen und eine kantonale Vorlage durch das Volk bestätigt (und niemand möchte zurück in die Zeit verrauchter Restaurants und Züge).

<sup>1.</sup>http://www.awmp.ch/fileadmin/user\_upload/deutsch/Medienmitteilungen/20151111\_mm\_tabakproduktgesetz\_de.pdf (abgerufen am 30. Juni 2016)

# KREBS-POLITIK BELEUCHTET

4. Das Volk hat bei der Passivrauch-Initiative ein flächendeckendes Rauchverbot klar verworfen.

Falsch. Die Initiative hatte nicht ein flächendeckendes Rauchverbot zum Ziel. Stattdessen ging es darum, Passivrauchexpositionen in Innenräumen zu vermeiden (z.B. Innen-Arbeitsplätze oder öffentlich zugängliche Räume).

5. Das Präventionsgesetz hat keine Mehrheit im Parlament erreicht.

Falsch. Das Präventionsgesetz hat in beiden Kammern eine Mehrheit erreicht. Gescheitert ist das Präventionsgesetz an der fehlenden Zweidrittelmehrheit zur Lösung der Ausgabenbremse.

 Werbeverbote berauben den Tabaksektor um essentielle Wettbewerbsinstrumente.

Richtig. Das ist der Zweck des Tabakproduktegesetzes! Der Wegfall von Promotionsaktivitäten im Tabakbereich würde das Konsumverhalten der Jugendlichen verändern und die Promotion anderer Konsumgüter stärken. Die Korrektheit des Wortes «essentiell» sei ein anderes Mal diskutiert.

7. Der Grundsatz «Was legal ist, soll auch beworben werden dürfen» wird verletzt.

Falsch. Diesen Grundsatz, also quasi ein Werberecht, gibt es gar nicht. Es gibt zahlreiche Produkte und Dienstleistungen, deren Promotion eingeschränkt, teilweise sogar verboten ist: rezeptpflichtige Arzneimittel, Säuglingsnahrung, Finanzdienstleistungen, Alkohol, Waffen, ....

8. Ein Blick in die Nachbarländer zeigt auf, dass Werbeverbote den Konsum nicht verringern.

Falsch. Werbung wirkt. Eine Vielzahl von Studien und Übersichtsarbeiten belegt den Zusammenhang zwischen Exposition an Tabakwerbung bzw. Tabakpromotionsmassnahmen und Tabakkonsum insbesondere bei Jugendlichen. Tabakwerbung schafft zudem eine tabakfreundliche Stimmung. (Und übrigens: Glauben Sie, die Tabakindustrie würde ihr Geld in Werbung stecken, wenn sie nicht wirken würde?)

Fazit: Die eingebrachten Argumente sind grösstenteils falsch. Wenn der Nationalrat dem Ständerat folgt, ignoriert auch er die Faktenlage und die internationale Entwicklung im Bereich der Tabakprävention. Damit wird letztlich nur eines erreicht: Die Schweiz bleibt bei den

Einschränkungen der Tabakwerbung in den Printmedien 31.12.2015



Quelle: BAG 2016

Schlusslichtern in den europäischen Vergleichen – illustriert hier am Beispiel der Einschränkungen der Tabakwerbung in den Printmedien.

Mit einem solchen Entscheid werden kurzfristige wirtschaftliche Interessen unter dem Vorwand der Wirtschaftsfreiheit und der Eigenverantwortung gedeckt und jährliche Netto-Mehrausgaben von rund einer halben Milliarde Franken gerechtfertigt. Aber viel wichtiger noch: Die Politiker verkennen damit auch ihre Mitverantwortung für die gesundheitlichen, gravierenden Folgen für die Bevölkerung. Kurz: Sie handeln leider nach der Prämisse: Corporate Wealth statt Public Health!

Patrick Imhof, Beauftragter Politik, Krebsliga Schweiz

# Loi sur les produits du tabac: des paroles en l'air au royaume de la fumée

Patrick Imhof, responsable politique, Ligue suisse contre le cancer

La nicotine rend dépendant. Le tabac tue. Les fumeurs commencent généralement jeunes. L'industrie du tabac a toujours besoin de nouveaux et jeunes clients. La publicité fonctionne. Le sponsoring fonctionne.	⊠ Vrai ⊠ Vrai ⊠ Vrai ⊠ Vrai ⊠ Vrai ⊠ Vrai	☐ Faux ☐ Faux ☐ Faux ☐ Faux ☐ Faux ☐ Faux
, · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	⊠ Vrai ⊠ Vrai	=
Les jeunes sont une cible privilégiée du marketing.	△ vrai	☐ Faux

Toutes ces affirmations sont des faits reconnus aussi au niveau international. C'est la raison pour laquelle elles ont été intégrées dans la Convention cadre de l'OMS pour la lutte antitabac. 192 pays ont signé cette convention et ancré ces éléments dans leur législation nationale. De nombreux pays ont adopté des mesures radicales, comme l'introduction d'emballages neutres pour les paquets de cigarettes, et bien plus encore limitent la publicité pour les produits du tabac. Même le pays européen le plus libéral à l'heure actuelle, l'Allemagne, étudie actuellement une proposition allant dans ce sens.

Si la Suisse a signé la Convention cadre de l'OMS en 2004, elle n'a pas encore procédé aux adaptations nécessaires de sa législation (ni ratifié la convention, par conséquent). Le Conseil fédéral a soumis au Parlement un projet de loi qui présente encore d'importantes lacunes en matière de prévention du tabagisme. Pourtant, pour les opposants même le compromis ressortant de l'audition est inacceptable. Les adversaires de la prévention du tabagisme ont recours à une argumentation particulièrement alambiquée pour aboutir à la conclusion que le projet de loi devrait être rejeté. Ils oublient cependant de préciser que le Conseil fédéral n'a pas pris en considération les arguments des défenseurs d'une telle loi. Le Conseil des États s'est laissé duper par les assertions des opposants à l'adoption d'une loi sévère sur les produits du tabac. Nous avons donc décidé de nous livrer à l'exercice - aujourd'hui courant - de vérification des faits, en examinant les arguments préalablement avancés par les opposants à la loi sur les produits du tabac (présentés notamment dans le communiqué de presse du 11 novembre 2015<sup>1</sup>):

1. Le Conseil fédéral veut infantiliser les citoyens et leur imposer une culture de l'interdit.

Faux. Le Conseil fédéral a reconnu qu'une stratégie de prévention efficace doit prendre en considération à la fois les comportements individuels et les structures. Les limitations proposées ne concernent que les jeunes et la publicité pour le tabac.

2. Le tabagisme a reculé de 24% au cours des 10 dernières années et cette tendance à la baisse se maintient.

Partiellement vrai. Le tabagisme a reculé de 5 points entre 2004 et 2014. Depuis 2008, son niveau s'est toutefois globalement stabilisé et recommence même à augmenter chez les jeunes fumeurs. Nous n'avons malheureusement trouvé aucun lien vers une boule de cristal ou une prédiction.

3. Le peuple et le Parlement ont déjà exprimé à plusieurs reprises leur rejet de cet activisme croissant en faveur de l'interdiction.

Essentiellement faux. Les interdictions concernant avant tout le tabagisme passif ont été approuvées par le peuple, à l'exception de l'initiative précédemment évoquée concernant la protection contre le tabagisme passif et d'un projet cantonal (et personne ne voudrait revenir à l'époque des restaurants et des trains enfumés).

http://www.awmp.ch/fileadmin/user\_upload/deutsch/Medienmitteilungen/20151111\_mm\_tabakproduktgesetz\_de.pdf (consulté le 30 juin 2016)

# KREBS-POLITIK BELEUCHTET

4. Le peuple a clairement rejeté une interdiction généralisée de fumer dans le cadre de l'initiative sur le tabagisme passif.

Faux. Cette initiative ne visait pas à instaurer une interdiction généralisée de fumer. Il s'agissait plutôt d'éviter les expositions au tabagisme passif dans des espaces fermés (lieux de travail ou espaces accessibles au public, par exemple).

 La loi sur la prévention n'a pas obtenu la majorité au Parlement

Faux. La loi sur la prévention a obtenu la majorité dans les deux Chambres. Par contre, elle n'a pas obtenu la majorité des deux tiers nécessaire pour instituer un frein aux dépenses.

6. Les interdictions de la publicité privent l'industrie du tabac d'instruments de concurrence essentiels.

Vrai. C'est l'objectif même de la loi sur les produits du tabac! La suppression des activités de promotion des produits du tabac permettrait de modifier le comportement des jeunes consommateurs et de renforcer la promotion d'autres biens de consommation. Quant à la pertinence du mot «essentiel», il s'agit d'un autre débat.

7. La loi ne respecte pas le principe «ce qui est légal peut être promu».

Faux. Ce principe, qui consacrerait presque un droit à la publicité, n'existe tout simplement pas. Il y a de nombreux produits et services dont la promotion est soumise à des restrictions et même partiellement interdite: les médicaments délivrés sur ordonnance, les aliments pour nourrissons, les services financiers, l'alcool, les armes...

8. L'exemple des pays voisins démontre que les interdictions de la publicité ne font pas baisser la consommation.

Faux. La publicité fonctionne. Diverses études et analyses prouvent qu'il existe un lien entre l'exposition à la publicité pour le tabac ou à des actions de promotion du tabac et le tabagisme, en particulier chez les jeunes. La publicité pour le tabac crée en outre un environnement favorable au tabagisme. (Pensez-vous d'ailleurs que l'industrie du tabac ferait de la publicité si cela ne fonctionnait pas?)

Conclusion: la plupart des arguments avancés sont faux. Si le Conseil national s'aligne sur l'avis du Conseil des États, cela signifie qu'il choisit lui aussi d'ignorer les faits et les avancées internationales en matière de prévention du tabagisme. En fin de compte, une telle décision aurait pour seul effet de maintenir la Suisse dans le groupe des mauvais élèves européens dans ce domaine – comme l'illustre cette carte recensant les mesures de limitation de la publicité pour le tabac dans les médias imprimés:

Interdiction de la publicité dans les médias imprimés 31.12.2015



Source: OFSP 2016

Une telle décision revient à donner la priorité aux intérêts économiques à court terme sous couvert de liberté des entreprises et de responsabilité individuelle et à justifier des dépenses annuelles supplémentaires nettes d'un demi-milliard de francs environ.

Pire encore: en agissant de la sorte, les politiciens négligent aussi leur part de responsabilité vis-à-vis des graves conséquences sur la santé de la population qui en découleront. En d'autres termes, ils choisissent de faire passer les profits des entreprises avant la santé publique, la «corporate wealth» au lieu de la «public health»!

Patrick Imhof, responsable politique, Ligue Suisse contre le cancer

# NATIONALE STRATEGIE GEGEN KREBS

## **Die Forschung in der Nationalen Strategie gegen Krebs**

Philippe Groux, Gesamtprojektleiter Nationale Strategie gegen Krebs

Der Forschung gibt die Strategie einen sehr hohen Stellenwert: Die Forschung macht einen der drei Bereiche der Strategie aus. Der Bereich «Forschung» umfasst zwei Handlungsfelder. Im Handlungsfeld «Forschungsförderung» geht es schwerpunktmässig um die Stärkung von Forschungsrichtungen, die in der Schweiz noch wenig entwickelt sind. Im Handlungsfeld «Epidemiologie und Monitoring» liegt der Fokus auf der Weiterentwicklung von Grundlagen für das Erfassen von flächendeckenden und einheitlichen Daten.

#### Forschungsförderung

In der Grundlagenforschung nimmt die Schweiz eine internationale Spitzenstellung ein. Es gibt jedoch auch Forschungsbereiche, die nach wie vor Entwicklungsbedarf aufweisen. Die Versorgungsforschung ist in der Schweiz noch neu und institutionell wenig abgestützt. Doch aktuelle, integrative Vorgehensweisen in der Betreuung werfen auch neue Forschungsfragen auf, die eine verstärkt interdisziplinäre Sicht mit Einbezug von soziologischen, ökonomischen und politologischen Ansätzen erfordern. Von der Entwicklung solcher integrativen Forschungsansätze werden auch Projekte aus der Begleit- sowie Evaluationsforschung profitieren.

Auch bei der Förderung der klinischen und translationalen Forschung besteht in der Schweiz noch Handlungsbedarf. Denn zusätzlich zu den Forschungsinteressen der pharmazeutischen Industrie, die sich auch an den Anforderungen des Marktes orientieren, müssen vermehrt Fragestellungen aus dem klinischen Alltag - namentlich zur Therapieoptimierung – in wissenschaftlichen Projekten bearbeitet werden. Zudem ist die translationale Forschung mit der Errichtung von weiteren koordinierenden Netzwerken und Plattformen zu stärken. Solche Plattformen sollten es erlauben, dass im verstärkten Austausch zwischen den Forschenden und den klinischen Anwenderinnen und Anwendern zielgerichtete Fragestellungen thematisiert werden. Die nationale Strategie möchte in dieser Hinsicht die bisherigen Aktivitäten nach Möglichkeit ausbauen und mit neuen Initiativen anreichern, um eine qualitativ hochstehende translationale, querschnittorientierte und klinische Forschung in der Schweiz nachhaltig zu verankern und zu vernetzen. In einem ersten Schritt soll nun eine Übersicht der wichtigsten Forschungsaktivitäten erstellt werden. Sie bildet die Grundlage für die im Anschluss geplanten gezielten Förderungsaktivitäten.

#### **Epidemiologie und Monitoring**

Valide Daten, die sich an internationalen Vorgaben orientieren, sind für die Planung, Ergebnismessung und Koordination einer Strategie gegen Krebs unerlässlich. Im pädiatrischen Bereich erfasst das Schweizer Kinderkrebsregister bereits seit Jahren einheitlich und flächendeckend Daten zu Krebs bei Kindern, inklusive Daten zur Therapie, Behandlungsqualität und Ergebnisforschung. Doch für Erwachsene werden solche Daten noch uneinheitlich und auch nicht flächendeckend erfasst. Die Datenerfassung in den kantonalen Krebsregistern sowie die Datenaufbereitung über die nationale Koordinationsstelle NICER sind entsprechend auszubauen, damit sie einer optimalen Planung der Vorsorge (z.B. Screening-Programme) und der Betreuung (z.B. Behandlungsqualität) sowie der Bearbeitung spezifischer Forschungsfragen, insbesondere aus der Ergebnisforschung («outcome research»), genügen.

Mit dem Bundesgesetz über die Registrierung von Krebserkrankungen wird eine überkantonale rechtliche Regelung der Krebsregistrierung angestrebt. Das Bundesgesetz wurde im März von Nationalrat und Ständerat angenommen und soll eine schweizweit einheitliche Erhebung von Daten zu Krebserkrankungen unter harmonisierten Rahmenbedingungen erlauben. Wenn die Krebsregisterdaten einheitlich erhoben werden, sind sie geeignet, den Erfolg von gesundheitspolitischen Massnahmen - also etwa Präventions- und Screening-Programme – sowie die Qualität der Behandlungen zu überprüfen und wissenschaftlich zu untermauern. Noch fehlen insbesondere Daten zur Behandlungsqualität. Dabei dürfte der Bedarf nach politikrelevanten, verlässlichen Daten in Zukunft zunehmen. Das setzt zum einen voraus, dass entsprechend aufbereitete Daten vorliegen, zum anderen aber auch, dass der Transfer dieser Daten in die Politik organisiert wird.

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

# Proton radiotherapy: charging ahead without evidence

Michael Brada, University of Liverpool Department of Molecular and Clinical Cancer Medicine & Department of Radiation Oncology Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust, Bebington, Wirral, UK

The principal purpose of any new technology must be to provide the best treatment, with clear evidence of measurable and clinically meaningful benefit over best conventional treatment. In cancer it almost invariably means improvement in survival without detriment to quality of life; if survival benefit is not achievable it should mean at least a meaningful improvement in quality of life. With radiotherapy, theoretical improvement in delivery of radiation, while desirable and worthy of investigation, cannot be the principal and only goal for costly new technology, particularly with the uncertainties inherent in technically complex and challenging innovation.

There is little doubt that single proton beam has favourable properties in terms of energy deposition compared to a single photon beam. When it comes to modern high precision conformal radiotherapy, with or without intensity modulation, using precisely targeted beams, the advantage in dose distribution becomes less pronounced. In some instances doses to relevant critical structures even if favourable, are of questionable or no clinical relevance. This is the case for example for prostate radiotherapy where protons, even in technical terms, do not offer a dose distribution advantage to surrounding critical structures (rectum and bladder) that would translate to a difference in clinically meaningful toxicity (1). The concept, put forward by proponents of protons, that the favourable physical properties of protons are sufficient proof of better treatment which must translate to improved outcome, is not only untenable but, in its naivety, potentially dangerous. Would it be acceptable to allow a new drug with improved pharmacokinetic properties to be used without rigorous evaluation of efficacy and toxicity in comparison to the best existing rivals?

In the quest for evidence it is important to demand of new technology, particularly one with the hefty price tag of protons, the same standard of proof as would be required of a new agent. The implementation of protons should not be based on «therapeutic illusion» (2) prevalent among proton enthusiasts. It requires well-designed prospective studies, ideally randomised, devoid

of selection and other bias inherent in proponents-driven single arm studies of selected populations. While randomised studies currently either do not exist or just emerging, the best that can be obtained is a rigorous systematic review of published evidence. This in itself has flaws, as all publications on clinical outcome of protons are



Prof Michael Brada

reports of selected patient populations by proton users, who are unlikely to be unbiased independent observers. Despite all the shortcomings it is more than surprising that the available systematic reviews show no benefit in any measurable endpoint over best conventional photon radiotherapy in a similar patient population (3). This is of some concern as selected patient populations treated with protons should show better outcome if for no other reason than they constitute more recent patient cohorts and are more likely subject to selection bias.

What about the apparent prime proton indications of skull base and paediatric tumours? Patients with skull base chordoma, a tumour lying in the proximity of critical neural structures with historically poor outcome, were treated in the early days of protons. The initial results suggested improved tumour control compared to historical controls (4). The subsequent drive to establish protons as the appropriate treatment in this niche indication ignored improvements in surgery and high precision photon radiotherapy also showing markedly improved outcome (5, 6). It also largely failed to acknowledge factors such as tumour size and extent of surgery (7) as perhaps the most important determinants of the improvement. These shortcomings were coupled with poor quality reporting of

incomplete cohorts with results of questionable validity (8). Despite the lack of benefit of clear evidence of protons over best conventional treatment the initial proposition of fictional superiority of protons over best conventional treatment remains unquestioned and skull base chordoma has become accepted as one of the principal indications for protons.

The greatest promise held for protons is in paediatric tumours. While a better dose distribution with reduction of dose to any normal tissue is a clear aim in children, the published studies so far fail to show benefit. Yet the public, fuelled by poorly informed media publishing almost daily reports of children being flown to far away places for «life saving treatment», believes that protons are a miraculous new treatment. This is particularly worrying, for example for medulloblastoma, where results from experienced centres adopting multidisciplinary approach, using not only the best of modern photon radiotherapy but the best surgery and the necessary paediatric support, are excellent. Proton therapy, which still requires whole brain and whole spine irradiation as part of the treatment approach and therefore cannot avoid the principal determinants of CNS toxicity, has not yet reported statistically sound equivalent survival results (9). Despite the theoretical benefit in achieving better cognitive function compared to photon RT, this also has so far not shown to be the case (10). More worryingly, reports include toxicity such as brain stem injury (2% risk), not generally seen with modern conventional radiotherapy (9).

It is ill advised to mislead the public by claiming superiority of protons in the face of lack of convincing clinical evidence of benefit and potentially worrying and underreported toxicity. While there are clear potential advantages for protons these have to be considered in the light of existing uncertainties and the risks inherent in any new complex technology. A responsible radiotherapy community should ensure that proton therapy is appropriately tested and subsequently only used in indications with evidence of true clinical benefit, which is so far lacking.

- Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct 1;69(2):444-53. PubMed PMID: 17513063. Epub 2007/05/22. eng.
- Casarett D. The Science of Choosing Wisely--Overcoming the Therapeutic Illusion. N Engl J Med. 2016 Mar 31;374(13):1203-5. PubMed PMID: 27028909.
- 3. Brada M, Bortfeld T. Controversies in Proton Therapy. Seminars in radiation oncology. 2013;23(2).
- Austin Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low grade chondrosarcoma of the base of the skull. J Neurosurg. 1989;70:13-7.
- Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jun 1;47(3):591-6. PubMed PMID: 10837940.
- Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E, Wright DC, Sen C, Janecka IP, et al. Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: results and follow-up of 60 patients. Neurosurgery. 1995 May;36(5):887-96; discussion 96-7. PubMed PMID: 7791978.
- Hug EB, Loredo LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg. 1999 Sep;91(3):432-9. PubMed PMID: 10470818.
- Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol. 1999 Jun;175 Suppl 2:57-63. PubMed PMID: 10394399.
- Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. The Lancet Oncology. 2016 Mar;17(3):287-98. PubMed PMID: 26830377.
- Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, Okcu MF, Paulino AC, Chintagumpala M, et al. Comparing Intelligence Quotient Change After Treatment With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors. J Clin Oncol. 2016 Apr 1;34(10):1043-9. PubMed PMID: 26811522. Pubmed Central PMCID: 4872015.

#### **Correspondence:**

Prof Michael Brada BSc, MB ChB, FRCP, FRCR, DSc Professor of Radiation Oncology University of Liverpool Department of Molecular and Clinical Cancer Medicine & Department of Radiation Oncology Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust Bebington, Wirral, CH63 4JY, UK michael.brada@liverpool.ac.uk

# The quest for optimized radiation therapy and personized medicine continues

Damien Charles Weber, Chairman of the Center for Proton Therapy, Paul Scherrer Institute, University of Bern and University of Zürich

Particle therapy has triggered some substantial controversies among the radiation oncology community, especially as it is becoming a buzz word in cancer management and a major financial opportunity for many vendors. It is interesting to see that some of the most frantic opponents are indeed radiation oncologists with possibly vested academic or financial interests in photon radiotherapy. These dissonant and sometime very emotional views stemming from their colleagues baffle the medical oncology community, who are understandably at a loss to try to understand which radiation therapy modality is best for their cancer patients.

It has been mentioned by distinguished colleagues that protons constitute 'a therapeutic deceptive illusion', and is in essence the 'death star of medical technology' [1]. They are confusing the scientific & cautious attitude of our professional community, who are conclusively more guarded in their approach to protons, with the crude and sometimes incorrect messages delivered by the laypress [2]. They are also trying to trigger, consciously or not, a controversy in Europe and trying to import a currently raging war from across the Atlantic [3].

This will not happen in our countries for two main reasons. First and foremost, the European health care systems cannot be compared to the fee-for service paradigm that prevails in the US. Many countries, and quite rightly so, have conditioned their reimbursement of proton therapy to a very specific & limited list of indications for children or radio-resistant tumors [4]. Secondly, the European radiation oncology community has long recognized the potential divide that could be triggered between health professionals regarding radiation treatment modalities in Europe. Therefore, a European Particle Therapy Network was created in 2015, uniting photon and particle experts alike under the umbrella of the European Society of Therapeutic Radiation Oncology. The aim of this network is to promote particle therapy through science & education and to foster cooperation among photon and particle experts and stake holders.

I would therefore suggest putting some science back in the discussion and to factually analyze the potential & limitations (costs and clinical availability) of particle therapy. First and foremost, particle therapy is both safe and precise [5]. Over 140'000 cancer patients have been treated safely with particles worldwide. Secondly, there are no medical reasons to treat healthy tissues, when you can



Prof. Dr. med. Damien Charles Weber

avoid irradiation of non-target organs, especially so in a cohort of patients that are exquisitely sensitive to radiation. Children are more sensitive to radiation therapy, possibly by a factor of at least 10 when compared to adults [6], as the survivors of the atomic bomb or other nuclear accidents, for that matter, have undisputedly shown. As such, it is of paramount importance to decrease the integral dose as much as reasonably possible in these young cancer patients.

Thirdly, whether or not our educated particle nay-sayers like it or not, particles are here to stay. The principle question is *how best*, and not *if*, to incorporate them in the anti-cancer armamentarium in a cost-effective way. As a reminder, radiation therapy is indeed very cost-effective and consumes roughly only 5% of the cancer budget in high-income countries [7]. Fourthly, particle nay-sayers claim that there is no data justifying the use of particles for rare cancers. This cannot be further from the truth. Numerous high-quality outcome analyses have been carried out on patients with rare, dose-responsive tumors (i.e. chordomas), taking into account important prognostic factors, such as the extent of surgery, tumor volume, or tumor size.

It is somehow puzzling that the recurring methodological criticism (selection, bias, retrospective reviews) of our colleagues on these series is never applied to photon outcome analyses. Although they involve a very limited number of patients, they are always assumed to be superior, both in quality and methodology. Perhaps because they are not performed by 'protoneers'? I acknowledge that very few phase III randomized trials have been performed with protons. This is a consequence of historical reasons that would be too long to enumerate in an Editorial. The same can actually be said of 3D conformal radiotherapy vs. 'square' radiotherapy [8], or 3D conformal radiotherapy vs. IMRT (PASSPORT Trial) [9]. Yet this 'new' technology has been unanimously incorporated in the therapeutic XXIst Century armamentarium, without being formally evaluated for each and every indication.

Interestingly, some phase III results have been released on protons. Just recently, the results of a prospective randomized trial, comparing IMRT to passive-scattered protons for NSCLC have been published [10]. These results are non-surprisingly negative in terms of radiation-induced pneumonitis (primary end-point). The study compared, in essence, a very mature delivery mode (i.e. IMRT) to non-pencil beam scanning proton therapy, which requires additional tumor margins (i.e. lung) to compensate for the breathing motion of the lung tumor. I am confident that the results would have looked quite different, if an active delivery proton beam with a re-scanning [11] and gating delivery paradigm had been used in this clinical trial.

The point one can make is that, although the laws of physics do not change, advances in technology are dynamic and will, in essence, bring into reality things which previously have only been theoretical possibilities. As such, one can assume now that, in the not too distant future, particle techniques could be further refined. This possibility with photons, save from more sophisticated imagery techniques, is rather exhausted. It should be therefore possible to collect particle data whilst allowing this technology to mature and to provide optimized radiation therapy to cancer patients in an early phase of its technology life cycle[12]. Parenthetically, even the particle deniers should acknowledge that performing phase III trials with unselected patients (i.e. those potentially benefitting from particles and those not) is predictably inefficient and very likely to produce confusing results. In addition, the quest for level I evidence in the US for insurance purposes is so mighty, that some of the ongoing phase III trials have questionable designs or end-points. Finally, the additional cost factor observed with protons should substantially decrease (to a predicted value of 1.7) [13]. As a result of both, compact gantry technologies and maturing of beam line and ion source technology, the cost-effectiveness ratio will substantially favor more proton treatments.

My colleagues are probably right, however, in stating that patients with some very common cancers, such as breast or prostate cancer, will not substantially benefit from particles, as very conformal treatment can be delivered to these tumors with photon techniques. Nevertheless, a disclaimer to this statement needs to be made. In the area of personized medicine, it could well be that some prostate cancer patients could ultimately benefit from treatment with particles, whereas others with chordomas could be treated more appropriately with intensity modulated photon radiotherapy. Selection of these patients, those who could present a decrease in serious adverse events with particles, could be performed based on normal tissue complication probability models, as advocated by the Dutch group [14,15]. As such, the particle dispute does not follow a two-value binary logic (i.e. right or wrong, yes or no) for all patients, but may be of another order of refinement and sophistication, unforeseeable by particle nay-sayers.

So, should every cancer patient be treated with particles? Certainly not. In Switzerland, there is a very strict list of indications endorsed by the Swiss Federal Department of Public Health (https://www.psi.ch/protontherapy/indications) and no other indication will be reimbursed by the Swiss Health Care System. Must every child with malignancy be treated with particles? Probably not. Although a formal evaluation of pediatric cases within the framework of multi-disciplinary teams, including a radiation oncologist with expertise in protons, would be fully justified. Should we more fully evaluate proton planning for a limited number of patients with challenging tumors, regardless of the indication? Possibly. Currently, PSI is in the process of creating a joint planning platform between two major University Hospitals in Switzerland (Zurich and Bern), so as to provide a model-based planning approach for a limited number of patients and to inter-compare photon and proton dosimetric signatures in the area of personalized radiation therapy.

#### References

- 1. Chandra A, Jena AB, Skinner JS. The pragmatist's guide to comparative effectiveness research. J Econ Perspect 2011:25(2):27-46.
- O'Brien A, Sokol DK. Lessons from the Ashya King case. BMJ 2014:349:g5563.
- Paganetti H, Zietman A. Why Is Proton Beam Therapy So Controversial? J Am Coll Radiol 2015:12(12 Pt A):1318-1319.
- Crellin A. Proton beam therapy is effective in highly selected clinical indications. BMJ 2012:344:e3192.
- Baumer C, Ackermann B, Hillbrand M, et al. Dosimetry intercomparison of four proton therapy institutions in Germany employing spot scanning. Z Med Phys 2016.
- Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006:65(1):1-7.
- Crellin AM, Burnet NG. Proton beam therapy: the context, future direction and challenges become clearer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014:26(12):736-738.

- Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999:353(9149): 267-272.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011:12(2):127-136.
- Liao Z. Bayesian randomised trial comparing intesnity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2016:34(suppl.):8500.
- Grassberger C, Dowdell S, Sharp G, et al. Motion mitigation for lung cancer patients treated with active scanning proton therapy. Medical physics 2015:42(5):2462-2469.
- 12. Lievens Y, Pijls-Johannesma M. Health economic controversy and cost-effectiveness of proton therapy. Semin Radiat Oncol 2013:23(2):134-141.
- Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003:15(1):S37-50.

- 14. Widder J, van der Schaaf A, Lambin P, et al. The Quest for Evidence for Proton Therapy: Model-Based Approach and Precision Medicine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016:95(1):30-36.
- 15. Langendijk JA, Lambin P, De Ruysscher D, et al. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. Radiother Oncol 2013:107(3):267-273.

#### **Correspondence:**

Prof. Dr. med. Damien Charles Weber Paul Scherrer Institute Head and Chairman, Proton Therapy Center WPTA 144, CH-5232 Villigen PSI damien.weber@psi.ch http://www.psi.ch/protontherapy/

#### Aletsch-Gletscher



# SCHWERPUNKT: HUMANFORSCHUNGSGESETZ

## Die Folgen der Implementierung des Humanforschungsgesetzes

Peter Brauchli, CEO SAKK Peter Durrer, Head of Quality Assurance & Regulatory Affairs SAKK Flurina Hoffmann, Head Fundraising & Communications SAKK

Seit Anfang 2014 ist das Humanforschungsgesetz (HFG) massgebend für die Forschung am Menschen. Es stützt sich auf den Verfassungsartikel 118b über die Forschung am Menschen, der 2010 an der Urne gutgeheissen wurde. Das HFG soll Menschen schützen, die sich für die medizinische Forschung zur Verfügung stellen. Dafür erweitert es die Kompetenzen der Behörden, die dadurch die Einhaltung von verschiedensten Standards bei der Durchführung von Studien überprüfen.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) führt schweizweit am meisten Multizenterstudien in der Onkologie durch und hat die Einführung hautnah miterlebt.

Das HFG reguliert klinische Versuche mit Patienten oder Probanden genauso wie Forschung mit gesundheitsbezogenen Personendaten und biologischem Material. Es soll primär die Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung schützen. Als sekundäre Ziele soll es durch die schweizweite Vereinheitlichung der administrativen Auflagen sowie deren Harmonisierung mit internationalen Vorgaben einen Beitrag zu günstigen Rahmenbedingungen für die Forschung in der Schweiz schaffen. Es soll zudem dazu beitragen, die Qualität der Forschung am Menschen sicherzustellen und die Transparenz der Forschung am Menschen gewährleisten.

Inwieweit die Ziele des HFGs seit der Implementierung erreicht worden sind und in welchen Bereichen unserer Meinung nach Verbesserungsbedarf besteht, soll im Folgenden aufgezeigt werden.

# Sind die Rahmenbedingungen und die Qualität besser und die Transparenz erhöht?

 Das eingeführte Leitethik-Kommissionsverfahren für Multizenterstudien bringt gegenüber der bisherigen Regelung einen wesentlichen Vorteil, weil es die Zeit, bis eine Studie an mehreren Zentren eröffnet werden kann, bedeutsam verringert - auch wenn festzuhalten ist, dass früher das erste Zentrum rascher offen war.

- Die parallele Einreichung bei den Ethikkommissionen (EKs) und Swissmedic hat sich grundsätzlich bewährt.
- Endlich werden nicht mehr alle Studien über denselben Kamm geschert, sondern risikoadaptiert beurteilt. Damit wurde eine jahrzehntelange Forderung der SAKK umgesetzt. Abhängig vom wissenschaftlichen Entwicklungsstand der zu untersuchenden medizinischen Massnahme und dem damit verbundenen Risiko für die Teilnehmer erfolgt die Einteilung in eine entsprechende Risikokategorie, die wiederum den Umfang der administrativen Auflagen bestimmt.
- Die Möglichkeit, Forschungsprojekte an EKs elektronisch über das Web-Portal BASEC (Business Administration System for Ethics Committees) einzureichen wird sehr begrüsst und hat der Harmonisierungsbestrebung der EKs weiter Auftrieb verliehen. Knapp zwei Jahre nach Einführung des Gesetzes wurde diese Plattform in Betrieb genommen und sämtliche Studienprojekte können online für die Beurteilung der EKs eingereicht werden.
- Zudem bietet BASEC eine Schnittstelle mit dem Swiss National Clinical Trials Portal (SNCTP-Portal), was den Aufwand der Forschenden reduziert, die Studienregister nachzupflegen. Die Registrierungspflicht für Studienprojekte erfüllt zumindest in der Theorie die Forderung nach Transparenz.
- Die Vereinheitlichung der Anforderungen an eine minimale Ausbildung begrüssen wir. Die SAKK bietet seit über 10 Jahren GCP Ausbildungen für Prüfärzte an und sicherte damit schon vor der Einführung des HFG eine adäquate Ausbildung.

## **SCHWERPUNKT**

#### Was muss besser werden?

Nach Inkraftsetzung des HFGs mussten viele Beurteilungsprozesse insbesondere bei den Ethikkommissionen nachgebessert werden. Das System als Ganzes war überfordert, weil der Aufgabenbereich der EKs erweitert wurde, die Einführung ohne Übergangsfrist erfolgte, die Komplexität der Umstellung unterschätzt wurde und weil wenige Prozesse bei der Einführung vorlagen und viele EKs mit zu wenig Personalbestand auskommen mussten.

Durch die unzulängliche Implementierung verstärkte sich die Kritik am HFG generell: die Regelungsdichte und der damit verbundene administrative Aufwand sei zu hoch, die Kosten der behördlichen Prüfungen unverhältnismässig, die gesteigerten Auflagen für Prüfärzteweiterbildungen unangebracht, die uneinheitlichen Prozesse der verschiedenen EKs und das nicht Einhalten der gesetzlich vorgegebenen Fristen bei der Studienbewilligungen schlichtweg nicht tolerierbar.

Nach diesen anfänglichen Schwierigkeiten haben die Vollzugsbehörden mehr oder weniger einheitliche Prozesse geschaffen und die Forscher haben sich mit den neuen Regulierungen arrangiert. Vielerorts besteht aber noch grosses Verbesserungspotenzial:

- Der mit der Einführung des HFG gestiegene administrative Aufwand ist beträchtlich. Die Anzahl der geforderten Dokumente für eine Studieneinreichung ist viel umfassender geworden und auch minimale Änderungen führen zu aufwändigen Anpassungen. Hier sollten vereinfachte Prozess eingeführt werden.
- Die noch unvollständige Harmonisierung der EKs in ihrer Beurteilung der Studiendokumente ist die Hauptursache für Arbeitsaufwände der SAKK im Zulassungsprozess. Gerade bei der Eingabe von multizentrischen Studienprojekten können fehlende Kompetenzabgrenzungen zwischen den involvierten EKs zum Problem werden und zusätzlichen Arbeitseinsatz abverlangen (z. B. die Forderung nach spezifischen Umformulierungen einzelner Sätze in der Patienteninformation). Eine klare Kompetenzregelung könnte hier Abhilfe schaffen.
- Swissmedic funktioniert aus unserer Sicht korrekt, gesetzeskonform, jedoch auch sehr bürokratisch und wenig pragmatisch. Es braucht weiterhin eine bessere Harmonisierung von Ethikkomissionen mit Swissmedic und mehr Pragmatismus.
- Momentan existieren immer noch Doppelspurigkeiten, teilweise sind dieselben Dokumente an meh-

rere Stellen einzureichen. Die SAKK würde hier eine One-shop-stop-Lösung bevorzugen: Eine Stelle bzw. ein Portal, wo sämtliche Unterlagen und Dokumente für alle beteiligten Behörden, Ethikkommissionen, Swissmedic und BAG eingereicht werden können.

- Die SAKK spricht sich klar für den Schutz der Würde und Autonomie des Patienten aus, stellt aber auch fest, dass die eher konservative Auslegung des Wertekonfliktes zwischen dem Wunsch nach maximaler Sicherheit des Patienten und der Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandortes Schweiz durch die Behörden den administrativen Aufwand oftmals erhöht. Ethikkommissionen sind eher bereit, Kompromisse für die günstigen Rahmenbedingungen einzugehen als in den Verdacht zu geraten, die Patientenrechte zu wenig zu schützen. So werden zum Beispiel die Wahlfreiheit und der rasche Zugang zu neuen Medikamenten in Prüfung für Patienten, die von tödlichen Krankheiten bedroht sind, über Gebühr nach wie vor stark eingeschränkt.
- Die Transparenz in der klinischen Forschung in der Onkologie ist seit längerem gewährleistet, indem die SAKK seit mehr als 20 Jahren in einer öffentlich zugänglichen Datenbank (clinicaltrials.gov) ihre Studien registriert. Das SNCTP ist als Informationsplattform für die Öffentlichkeit aber wenig nutzerfreundlich und erfüllt die Anforderung des HFGs nach Transparenz nicht ausreichend.
- Ebenso wünschenswert wäre aus Sicht der SAKK eine Erleichterung der Prozedur bei internationalen Projekten, die auch in der Schweiz durchgeführt werden. Diese sind oft durch eine Vielzahl von ausländischen Bewilligungsbehörden (in vergleichbaren Ländern wie EU-Staaten, USA usw.) geprüft und könnten rascher und einfacher in der Schweiz zugelassen werden. Gerade im internationalen Wettbewerb in innovativen Forschungsgebieten ist Zeit ein entscheidender Faktor, ob die Schweiz berücksichtigt wird oder nicht.
- Damit die SAKK mit ihren Forschungsvorhaben weiter wettbewerbsfähig bleiben kann, ist sie auf einfache Abläufe in der Zusammenarbeit mit den Behörden angewiesen. Vorschriften, die nicht direkt der Sicherheit des Patienten oder der Qualitätssicherung der Studiendaten dienen, sollten konsequent abgebaut werden.
- Die Anzahl EKs hat sich zwar reduziert, es sollten aber noch weniger werden weil diese kleinräumige Doppelspurigkeit ineffizient und teuer bleibt.

# HUMANFORSCHUNGSGESETZ

Die Vereinheitlichung der Prozesse zwischen den EKs muss konsequent weitergeführt werden. Die Sicht der akademischen klinischen Forschung zur Umsetzung des HFGs wird durch die SAKK regelmässig den Behörden zurückgespiegelt (z. B. 2015: zweiter Runder Tisch des Eidgenössischen Departements des Innern (EDI) zum Masterplan «Biomedizinische Forschung und Technologie», schriftliche Stellungnahme an das EDI, Round Table mit der Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO), Swissethics und Swissmedic). Verschiedene notwendige und mögliche Entwicklungen konnten so angemeldet oder unterstützt werden. Die SAKK wird sich auch in Zukunft für einen regen Austausch mit den Behörden einsetzen, zur Qualitätssicherung der Forschung, aber auch zum Schutz der Patienten.

#### Summary

In der Quintessenz bewerten wir das Gesetz positiv, sehen aber Verbesserungspotential bei der Implementie-

rung. Unsere Einschätzung ist, dass die schweizweite Vereinheitlichung der administrativen Anforderungen nicht erfüllt ist und die Harmonisierung mit internationalen Vorgaben erst nach Einführung der neuen EU Gesetzgebung (voraussichtlich 2018) beurteilt werden kann. Die Qualität der Forschung am Menschen war in der Onkologie schon vor Einführung des HFGs auf einem guten Stand und hat sich aus unserer Perspektive nicht verbessert. Auf der anderen Seite hat das HFG das Ziel, die Forschung am Menschen transparenter zu machen, bisher klar verfehlt.

#### **Korrespondenz:**

Peter Durrer Head of Quality Assurance & Regulatory Affairs Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern peter.durrer@sakk.ch





# 27. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie

16. - 18. Februar 2017, Kantonsspital, CH-St. Gallen

Kursleitung Prof. Dr. med. U. Güller, CH-St. Gallen

Prof. Dr. med. S. Gillessen, CH-St. Gallen Prof. Dr. med. T. Cerny, CH-St. Gallen Prof. Dr. med. M. Fey, CH-Bern

Prof. Dr. med. H. Ludwig, AT-Wien

Prof. Dr. med. J. Beyer, CH-Zürich Prof. Dr. med. A. Neubauer, DE-Marburg Prof. Dr. med. L. Plasswilm, CH-St. Gallen

Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch tätige Kliniker (Onkologen, Radiotherapeuten, Internisten) konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten, Mini-Symposien und interaktiven «Meet-The-Expert»-Sessions sowie Arbeitsgruppen werden wichtige Themen der aktuellen klinik-orientierten Onkologie aufgegriffen.

Akkreditierungen CME, SGMO, SGIM, SRO und SGH-SSH

Informationen Kantonsspital St. Gallen, Rorschacherstr. 95, CH-9007 St. Gallen

gabi.laesser@kssg.ch, www.onkologie.kssg.ch

# **SCHWERPUNKT**

# Das (nicht mehr so) neue HFG und die klinische Forschung – eine Zwischenbilanz der SCTO<sup>1</sup>

Annette Magnin, Pascale Wenger, Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO), Basel

#### Ausgangslage

Die Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO), Dachverband für die klinische Forschung in der Schweiz, unterstützt die Zielsetzung des Bundesgesetzes über die Forschung am Menschen (HFG) seit seiner Einführung. Es handelt sich um ein modernes, zweckmässiges Gesetz, welches auch im internationalen Umfeld Beachtung findet. Dies insbesondere, weil die schweizerische Gesetzgebung nebst der «klassischen» klinischen Versuche auch den Graubereich der «nicht-klinischen» Versuche in der Humanforschung definiert. Letztere sind andernorts weiterhin uneinheitlich, unklar oder nicht geregelt.

Die Umsetzung in die Praxis verlief allerdings insbesondere zu Beginn nicht reibungslos, das Fehlen einer Übergangsfrist für die Einführung hat wesentlich dazu beigetragen. Die grössten Herausforderungen benannte die SCTO in einem Positionspapier<sup>2</sup> im Januar 2015, ein Jahr nach Inkrafttreten des HFG, und formulierte dazu Lösungsvorschläge.

In der Zwischenzeit liegen schon bald drei Jahre Erfahrung mit dem HFG hinter uns: Zeit für eine erneute Bilanz.

Die bereits im Positionspapier formulierten Prämissen bleiben bestehen:

- Gute Forschung, die einen Beitrag zur Früherkennung, Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten leistet, soll gefördert werden und in adäquater Qualität durchgeführt werden. Sie kann massgeblich unterstützt werden durch die systematische Bereitstellung von Daten für die Forschung sowie durch geeignete Rahmenbedingungen.
- Der Schutz der Versuchspersonen ist zentral; Verbesserungsvorschläge sollen in einer Art und Weise umgesetzt werden, welche den Schutz der Versuchspersonen nicht schmälert.
- Das öffentliche Vertrauen in die Forschung und die Bereitschaft, bei einem Forschungsprojekt mitzuwirken

(insbesondere Proben und Daten für die Forschung zur Verfügung zu stellen), muss nicht nur erhalten bleiben, sondern auch gefördert werden.

 Der Forschungsstandort Schweiz soll attraktiv sein und bleiben.

Was aus Sicht der SCTO richtig und wichtig bleibt: Seit dem Inkrafttreten des HFG verfügt die Schweiz über eine einheitliche und umfassende Regelung für den gesamten Bereich der Forschung am Menschen. Hier ist die Schweiz führend und diese Tatsache trägt langfristig zur Attraktivität des Forschungsstandorts Schweiz bei.

Zwei Verordnungen des HFG, welche die Vorgaben des Gesetzes in Bezug auf die ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Anforderungen präzisieren, sind insbesondere für die Forschenden relevant:

- Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (KlinV)
- Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche (HFV)

Gleichzeitig legt eine dritte Verordnung, die Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (OV-HFG), die Funktionsweise sowie geforderte fachliche Expertise der kantonalen Ethikkommissionen (EK) fest.

In der Folge gehen wir auf einige noch bestehende Herausforderungen näher ein.

#### Kategorisierung von Forschungsprojekten und der damit verbundene administrative Aufwand für die Forschenden

Ein Patient/eine Patientin, die einwilligt an einer klinischen Studie teilzunehmen, setzt sich einem Risiko aus. Die Höhe dieses Risiko hängt stark davon ab, was in dieser Studie untersucht wird, welche Eingriffe notwendig sind und welche Medikamente verabreicht werden (im Vergleich zum medizinischen Standardvorgehen ausser-

# HUMANFORSCHUNGSGESETZ

#### Das Humanforschungsgesetz (HFG)

Das Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz) konkretisiert den gleichnamigen Verfassungsartikel, der im März 2010 von Volk und Ständen gutgeheissen wurde. Zweck des Gesetzes ist es, die Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung zu schützen. Am 30. September 2011 wurde das Humanforschungsgesetz vom Parlament verabschiedet. Das Gesetz trat zusammen mit dem Verordnungsrecht am 1. Januar 2014 in Kraft. (Quelle: Bundesamt für Gesundheit / http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00701/00702/07558/)

#### Die Verordnung über klinische Versuche (KlinV)

Die KlinV regelt alle Forschungsprojekte, die gemäss Art. 3 Bst. 1 des Humanforschungsgesetzes als klinische Versuche zu qualifizieren sind. Gegenstände der Verordnung sind die Regelung der Anforderungen an die Durchführung klinischer Versuche, das Verfahren bezüglich Bewilligungen und Meldungen sowie die Registrierungspflicht von klinischen Versuchen. (Quelle: Bundesamt für Gesundheit / http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00701/00702/12310/)

#### Die Humanforschungsverordnung (HFV)

Die HFV regelt alle Forschungsprojekte innerhalb des Geltungsbereiches des Humanforschungsgesetzes, mit Ausnahme der klinischen Versuche. Dazu zählen Forschungsprojekte, die mit der Entnahme von biologischem Material bzw. der Erhebung von gesundheitsbezogenen Daten verbunden sind sowie Forschungsprojekte, die bereits vorhandenes Material oder Daten weiterverwenden. (Quelle: Bundesamt für Gesundheit / http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00701/00702/12310/)

#### Die Organisationsverordnung HFG (OV-HFG)

Die OV-HFG regelt die Organisation der Ethikkommissionen für die Forschung hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und der Verfahrensbestimmungen. Desweiteren legt sie die Aufgaben der Koordinationsstelle fest. (Quelle: Bundesamt für Gesundheit / http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00701/00702/12310/)

halb der Studie). Diesen unterschiedlichen Risikostufen der Forschungsprojekte wird im neuen Gesetz dank des Gefährdungsansatzes Rechnung getragen, und es erfolgt eine risikobasierte Kategorisierung der Projekte. Das Prinzip: Je kleiner das Risiko für die Patienten, desto weniger umfangreiche Informationen und Unterlagen müssen für die Bewilligung des Projektes den zuständigen Behörden (EK, Swissmedic, Bundesamt für Gesundheit) eingereicht werden. Was in der Theorie sehr einleuchtend klingt, ist in der Praxis nicht immer leicht umzusetzen.

Die Verordnungen KlinV und HFV haben zwar den Gefährdungsansatz übernommen, die dadurch ermöglichten vereinfachten Verfahren waren und sind aber teilweise immer noch aufwendig und es ist wenig Ermessensspielraum erkennbar. Es bleibt somit der Wunsch nach einem «echten» vereinfachten Verfahren. Dies hat allenfalls via Gesetzesrevision zu erfolgen.

Seit der Veröffentlichung unseres Positionspapiers haben sich aber einige Prozesse mittlerweile eingespielt und werden, nach wiederholten Einreichen und Durchführen eines Versuchs, nicht mehr als ganz so aufwendig empfunden wie beim ersten Mal. Ausserdem haben die Forschenden begonnen, vermehrt den Dialog mit den EK zu suchen. So werden beispielsweise losgelöst von Projekten Grundsätze diskutiert und verhandelt, was das zentrale gegenseitige Verständnis fördert. Die SCTO bietet sich als Plattform für einen solchen Austausch an. Unsere Erfahrung ist, dass die EK offen sind für konstruktive Gespräche und auch vermehrt bereit, ihren Ermessensspielraum in der Forderung nach Unterlagen zu nutzen.

# Daten und Proben für die Forschung: Umsetzung des Konzepts Generaleinwilligung

Im Zeitalter der personalisierten Medizin ist Forschung mit Patientendaten und biologischem Material (Proben) von höchster Relevanz. Diese Forschung wird durch die HFV geregelt, was grundsätzlich im Sinne des Patientenund Datenschutzes ist.

Es fehlen jedoch weiterhin konkrete nationale Vorgaben, wie solche Daten und Proben gesammelt werden sollen und wie sie weiter verwendet werden können. So braucht es unter anderem eine einheitliche Praxis in Bezug auf die Anonymisierung und Verschlüsselung von Daten und bio-

# SCHWERPUNKT

logischem Material. Gleichzeitig soll sowohl das Sammeln wie auch (Weiter-)Verwenden von Daten und Proben den Spendern in einer *verständlichen* Form dargelegt werden. Anderenfalls sollte diese Information zumindest jederzeit für die Spender abrufbar sein. Die gesetzlichen Vorgaben sind aber teilweise sehr komplex und kaum vermittelbar. So ist zum Beispiel die vom HFG vorgenommene Unterscheidung zwischen genetischen und nicht-genetischen Daten mit unterschiedlichen Anforderungen hinsichtlich der Einwilligung durch die Spender sehr schwierig zu verstehen respektive zu vermitteln. Diese im HFG Art. 32 ff. verankerte Unterscheidung sollte deshalb bei der nächsten Gesetzesrevision revidiert werden.

Die Bevölkerung soll wissen, damit einverstanden sein und künftig allenfalls mitbestimmen, dass und auf welche Art und Weise Forschung mit gesundheitsbezogenen Daten und biologischen Proben durchgeführt wird.

Eine von der SAMW geleitete Arbeitsgruppe erarbeitet deshalb zurzeit Vorlagen für eine Generaleinwilligung, die schweizweit Gültigkeit haben soll. Die Generaleinwilligung ist die Information/Einwilligung jener Personen, die Daten und Proben zur weiteren Verwendung zur Verfügung stellen. Erst ein schweizweit einheitliches und das internationale Umfeld mitberücksichtigendes Vorgehen erlaubt den gesetzeskonformen (inter)nationalen Austausch von Daten und Proben.

# Höhere Effizienz und Qualität der Ethikkommissionen (EK) für Forschung

Die dank dem HFG ermöglichte Entflechtung der Verantwortlichkeiten zwischen Swissmedic und den EK ist sehr begrüssenswert, und das dadurch entstandene parallele Einreichungsverfahren ist eine positive Neuerung. Allerdings hat sich die Verschiebung der Verantwortlichkeiten von Swissmedic zu den EK anfangs als sehr herausfordernd erwiesen.

Anfang 2016 wurde BASEC<sup>3</sup>, das zentrale IT-Portal für den Dokumentenverkehr der Bewilligungsgesuche für Forschungsprojekte bei den EK, eingeführt – ein Meilenstein seit der Einführung des HFGs und seiner Verordnungen. Auch verfügt swissethics seit bald einem Jahr über eine Geschäftsstelle. Diese Professionalisierung trägt zur nationalen Harmonisierung der EK-Entscheide bei. Das spüren die Forschenden auch beim zunehmend reibungsloseren Leitethikverfahren zur Bewilligung von multizentrischen Studien. Zudem wirkt sich die bessere personelle Ausstattung, welche sich die einzelnen EK von den Kantonen haben erkämpfen müssen, positiv aus auf das Einhalten der vorgegebenen Fristen für die Begutachtung und Erteilung des EK-Votums. Wenn sich Swiss-

medic künftig BASEC anschliessen würde, wäre dies eine weitere administrative Erleichterung.

#### Klinischer Versuch oder doch nicht?

Was einfach klingt, ist nicht immer so klar: fällt ein Forschungsprojekt überhaupt in den Geltungsbereich des HFG?

Die medizinische Grundlagenforschung befasst sich beispielsweise oft mit Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers. Wenn für diese Forschung nun Probanden beigezogen werden, unterliegen die Projekte dem HFG und gelten je nach Intervention sogar als klinischer Versuch. Die Projekte müssen demzufolge je nach Fragestellung und geplanter Intervention den Anforderungen von HFV oder KlinV genügen. Die Fragestellung alleine, z. B. Verständnis eines Vorgangs versus Untersuchung einer Pathologie, erlaubt also noch keine Zuteilung in «klinisch» oder «nicht-klinisch».

Für die Forschenden ist es aber wichtig, abschätzen zu können, ob ein Projekt als klinischer Versuch gemäss KlinV oder als nicht-klinischer Versuch gemäss HFV durchgeführt werden muss, da die Anforderungen an einen klinischen Versuch richtigerweise höher sind und daher mehr Zeitaufwand und Kosten anfallen. Solche Fragen sollten deshalb rasch geklärt und die Forschenden durch benutzerfreundliche Wegleitungen unterstützt werden. Swissethics hat beispielsweise einen Leitfaden (internes Arbeitspapier)<sup>4</sup> entwickelt, welcher sich dieser Problematik im Bereich der Neurowissenschaften annimmt. Dies wäre für weitere Fachgebiete ebenfalls hilfreich.

# Transparenz – das SNCTP<sup>5</sup> Portal des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)

Das HFG soll dazu beitragen, dass die für klinische Forschung eingesetzten Ressourcen besser genutzt werden. Gleichzeitig soll die interessierte Öffentlichkeit, inklusive Patienten und andere Studienteilnehmende, besser über die in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuche informiert werden.

Zu diesem Zweck werden klinische Versuche und teilweise auch deren Resultate in einem öffentlich zugänglichen Register, dem SNCPT, abgebildet und die Projekte in einer Landessprache zusammengefasst. Die umfassende Registrierung aller klinischen Versuche soll helfen, Wiederholungen von gleichen Forschungsprojekten zu verhindern und gleichzeitig den «Publikations-Bias» vermindern, da offen gelegt ist, was untersucht wurde und ab wann Resultate vorliegen. Das Portal soll potenziellen

# HUMANFORSCHUNGSGESETZ

Versuchspersonen ausserdem ermöglichen, sich über laufende Projekte zu informieren und sich aktiv für eine Teilnahme anzumelden.

Das vom BAG geführte Portal erfüllt diesen Auftrag noch nicht. Für Laien wie auch für Fachpersonen ist es schwierig, verlässliche Informationen zu erhalten. So liefert beispielsweise die Suchfunktion je nach Sprache andere Resultate. Zudem stehen für Laien nicht wie eigentlich vorgesehen für alle Projekte Zusammenfassungen in den Landessprachen zur Verfügung. Hier gibt es also Handlungsbedarf, um den vom HFG vorgesehenen Zweck zu erfüllen.

#### Was wird uns die Zukunft bringen?

Die SCTO setzt sich weiterhin ein für einen kontinuierlichen und konstruktiven Austausch zwischen den Forschenden, den beauftragten Aufsichts- und Bewilligungsbehörden (swissethics und Swissmedic) sowie dem BAG. Wir werden auch bei künftigen Revisionen des HFG und seiner Verordnungen für günstige Rahmenbedingungen für die Forschung am Menschen eintreten, ihre hohe (aber gleichzeitig dem Versuch angepasste) Qualität, den Schutz der Teilnehmenden sowie die nötige Transparenz. Der direkte Austausch und Einbezug von Patienten und der Öffentlichkeit ist uns wichtig, um den Wert der klinischen Forschung hinsichtlich Verbesserung von Therapien vermitteln und steigern zu können.

Ausserdem werden wir weiterhin in Zusammenarbeit mit unseren europäischen Partnern die Neuerungen im Bereich der klinischen Forschung in Europa genau beobachten. Europa ist im Bereich der Arzneimittelforschung auf dem Weg, eine dem HFG ähnliche Gesetzgebung einzuführen. Auch künftig soll die Schweiz bei multinationalen klinischen Versuchen ohne Standortnachteil mitwirken können, weshalb notwendige Anpassungen der Schweizer Gesetzgebung und Prozesse zeitnah erfolgen müssen.

Wir bleiben zuversichtlich, dass die bestehenden wie auch die neuen Herausforderungen gemeinsam gemeistert werden können und wir dank dem HFG gut gerüstet sind für die klinische Forschung der Zukunft – zugunsten unserer Patienten, der Forschenden und für einen starken Forschungsplatz Schweiz.

#### Referenzen

- 1 Die SCTO ist eine gemeinschaftliche Initiative des Schweizerischen Nationalfonds und der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften SAMW.
- 2 SCTO Positionspapier «Umsetzung des Humanforschungsgesetzes: Die Sicht der Forschenden», 26.1.2015, www.scto.ch/de/ Publikationen.html
- 3 BASEC Business Administration System for Ethics Committees / https://submissions.swissethics.ch/en/
- 4 Leitfaden swissethics: Gesuche im Bereich der Neurowissenschaften, http://swissethics.ch/templates.html
- 5 Swiss National Clinical Trial Portal SNCTP / http://www.kofam. ch/de/studienportal/

#### **Korrespondenz:**

Annette Magnin Managing Director Swiss Clinical Trial Organisation Petersplatz 13, CH-4051 Basel a.magnin@scto.ch, www.scto.ch

#### Gelmersee (Berner Oberland)



# SPEZIALARTIKEL

#### L'ASAP, une expérience de référence

# «Les patient-e-s sont des sujets acteurs essentiels dans la lutte contre le cancer»

Sergio Ferrari, Berne

En face de la Maternité des Hôpitaux universitaires de Genève, à côté du bureau du Registre des tumeurs, l'Association Savoir-Patient (ASAP) ne passe pas inaperçue. Tant par la luminosité du local que par la qualité chaleureuse du contact humain. Ce n'est pas surprenant si l'on pense à son essence: l'accueil et la coconstruction avec les patient-e-s. Des êtres humains en chair et en os, citoyen-ne-s ordinaires que nous croisons chaque jour dans la rue, qui s'associent depuis 15 ans pour affronter collectivement la maladie et faire mieux face au cancer. Avec engagement et en plaidant pour la vie. Ci-dessous, un dialogue à trois voix, avec la sociologue Angela Grezet-Bento de Carvalho, présidente de l'ASAP, directrice des projets du Réseau romand Cancer du sein et de l'Observatoire des Effets Adverses, ainsi qu'avec Michèle Constantin, vice-présidente de l'ASAP et représentante plus qu'active des patientes.

#### Quelle philosophie de base anime l'ASAP?

Angela Grezet-Bento de Carvalho (AGBC): Le savoir des patient-e-s est un levier-clé pour améliorer les soins. Le vécu de la maladie constitue une expérience intrinsèque qui engendre un savoir qu'il faut aider à exprimer, pour qu'il soit valorisé et utile. En résumé, c'est l'essence de ce que nous pratiquons depuis toutes ces années avec l'ASAP. Il ne s'agit pas d'une éducation thérapeutique des patiente-s offerte par un personnel spécialisé. Mais, au contraire, de faire appel aux patient-e-s en tant qu'«expert-e-s» pour élargir la connaissance et nourrir la réflexion du personnel soignant; mais aussi pour le former et le perfectionner ainsi que pour jauger la pertinence des initiatives dans le domaine de la santé. La participation active des patient-e-s et de leurs proches permet de faire émerger ce savoir, indispensable à une adéquation continuelle des pratiques aux besoins et attentes de la personne malade. En 2001, avant que l'ASAP n'existe en tant que telle, avec le Registre des tumeurs de Genève, nous avons lancé une première campagne publique plutôt «top-down», surtout d'information à la population, pour promouvoir le dépistage. Et en 2002, renversement total d'optique, nous avons organisé un forum autour des propositions des patientes. Pour moi, ce fut en réalité l'acte fondateur de l'actuel Réseau Cancer du Sein et de l'Association, bien que celle-ci ait vu officiellement le jour en août 2003. Je me souviens très bien qu'alors quelqu'un lança l'idée de parler de «nouveau partenariat», les patientes insistèrent pour parler d'un «nouveau dialogue», que jusqu'alors il n'existait même pas de dialogue, et encore moins de partenariat. On a alors commencé à plaider pour une autre vision de ce que doivent être le rôle et la place des patientes au sein du monde médical, scientifique, spécialisé.



Angela Grezet-Bento de Carvalho

# L'ASAP représente donc une nouvelle logique de participation collective pour affronter la maladie?

AGBC: Oui, il s'agit d'un nouveau paradigme. Nous devons inventer des passerelles, construire les ponts d'une nouvelle architecture entre le savoir académique et les connaissances surgies du quotidien des malades. Il est essentiel de favoriser et d'aider au développement des synergies entre patient-e-s, professionnel-le-s de terrain et le monde de la recherche. J'insiste là-dessus: le savoir des patient-e-s peut opérer comme levier pour améliorer continuellement la qualité des soins et par conséquent la qualité de vie du/de la malade et de son entourage. Bien que cette conception semble novatrice, dès les années 1980 déjà l'Organisation mondiale de la santé (OMS) invitait les services de santé «à accepter la communauté des patient-e-s comme principale porte-voix au niveau de la santé, des conditions de vie et de bien-être» et «à partager leur pouvoir avec d'autres secteurs, d'autres disciplines et, ce qui est le plus important, avec la population elle-même». Je voudrais rappeler la conception fondamentale de la Charte d'Ottawa (1986). La richesse du «savoir- patient» réside aussi dans le fait qu'il est intrinsèquement transdisciplinaire, vu que la maladie et les traitements se répercutent de manière intégrale et totale sur la vie quotidienne.

Q: Cela signifie-t-il que les patients ne sont pas toujours considérés comme les sujets principaux dans le système de santé?

AGBC: Effectivement. On leur donne peu la parole. L'ASAP s'efforce de faire exister cette voix, de lui donner du poids, que sa légitimité soit reconnue. Quelle prétention de penser pouvoir identifier les besoins des personnes qui souffrent et les solutions adéquates et pertinentes, sans impliquer ces personnes! Faire et agir avec elles au lieu de décider pour elles, en se substituant à elles. De 2001 à aujourd'hui, nous avons organisé de nombreux forums, une douzaine de mini-congrès avec la participation de professionnel-le-s et de patient-e-s. Également dans cette perspective, il a été essentiel de promouvoir aussi un large réseau transdisciplinaire en lien avec le cancer du sein, le Réseau Cancer du Sein, dont Christine Bouchardy a été l'initiatrice et est toujours l'un des piliers.

#### En quoi ce réseau consiste-t-il, qui en fait partie?

AGBC: Ce réseau travaille sur la base d'une expertise partagée entre soignant-e-s et soigné-e-s. Il associe les patientes du Comité Qualité de vie et Cancer du Sein et des associations, aux côtés des professionnel-le-s de plusieurs cantons, à titre individuel ou représentant, entre autres: les HUG, l'Association des Médecins du canton de Genève, le Réseau SONGe, le Registre Genevois des Tumeurs, Physiogenève, Physiovaud, Physiovalais, la Ligue valaisanne contre le cancer, oncoreha-VS, l'IMAD, la Fondation genevoise pour le dépistage du cancer du sein, le Centre de Radio-Oncologie des Eaux-Vives, le Centre du Sein GSM,

la Clinique des Grangettes, le CHUV, le Réseau Lausannois du Sein, ainsi que des médecins pratiquant dans les villes de plusieurs cantons.

#### Et l'Observatoire des Effets Adverses?

AGBC: L'idée de la création d'un Observatoire des Effets Adverses est née au sein de la Commission Romande des Effets Adverses – CREA, que Michèle Constantin co-présidait. Cette sous-commission du Réseau Cancer du Sein a réuni, depuis 2004, les patientes, les institutions et les professionnel-le-s du Réseau, des chercheurs/chercheuses impliqué-e-s dans la recherche au niveau international et d'autres spécialistes et institutions des cantons romands. Cet Observatoire a pour objectif de mieux connaître les effets adverses du cancer du sein et de ses traitements afin d'améliorer les moyens de les pallier. Ceci est d'une importance capitale pour permettre aux patientes, comme elles le disent, d'avoir une vie après ou malgré le cancer – une vie familiale, une vie amoureuse, une vie sexuelle, une vie professionnelle, une vie sociale, une vie quotidienne, une vie tout court.

Traduction: Hans-Peter Renk

### **Correspondance:**

Sergio Ferrari sergioechanger@yahoo.fr

Suite à la prochaine page

## Survivre... et vivre!

«Au lieu de simplement critiquer les problèmes et les déficiences au niveau des soins, depuis les groupes Qualité de Vie et Cancer du Sein en 2001, nous essayons toujours d'apporter des propositions concrètes», relève Michèle Constantin.

Il est évident que les progrès face au cancer ne peuvent s'obtenir qu'en fédérant «les deux types de savoirs, le savoir académique et celui des patient-e-s, c'est-à-dire celles et ceux qui vivent avec la maladie 24 heures sur 24», et qui devront affronter cette réalité sur le long terme. «Dans l'oncologie, nous devons rester attentifs au fait que la personne avec ce diagnostic se lance à l'eau, dans un parcours qu'elle ne connaît pas forcément et pour une traversée qui durera un certain temps. Il est du devoir de nous toutes et tous, de lui fournir les bouées pour lui éviter de «boire la tasse»».

Raison pour laquelle, ajoute Michèle Constantin, «il est très important de lui donner les éléments et les explications de chaque étape. Il vaut la peine de ne pas se précipiter et, après



Michèle Constantin

le diagnostic, d'assurer un temps de réflexion ainsi qu'une information complète et compréhensible pour que la personne concernée puisse s'adapter, se réorganiser et aussi co-décider de son parcours».

Dans cette construction d'une nouvelle logique, l'ASAP joue un rôle prépondérant, explique Michèle Constantin. Nous avons obtenu quelques victoires, dont par exemple la création du premier poste d'infirmière-référente cancer du sein – une coordinatrice du suivi des patientes; une procédure de physiothérapie post-opératoire, appliquée dans plusieurs hôpitaux publics et par des professionnel-le-s spécialisé-e-s; des avancées dans les plateformes régionales de psycho-oncologie... «Ce ne sont pas des pas énormes, mais des pas importants pour la qualité de vie des patientes. Nous devons continuer à cheminer, chaque jour plus intensément, vers une oncologie réellement intégratrice».

Bien qu'il soit compréhensible que l'objectif des traitements consiste à sauver des vies, «ils ne tiennent pas toujours compte de la personne dans sa globalité» et «il faut continuer à vivre pendant et «après»», relève Michèle Constantin, en expliquant l'importance de l'Observatoire des Effets Adverses, «effets adverses connus mais trop souvent non reconnus».

Malgré la connaissance intellectuelle de ces effets, seul-e-s les patient-e-s savent ce que ces effets représentent comme atteintes quotidiennes à leur qualité de vie. «C'est nous les patientes qui vivons dans notre propre chair la maladie et ces effets, souvent lourds et durables, des traitements. Nous devons les exprimer tels que vécus.» Pour n'en citer que quelques-uns, en lien avec la «castration chimique» des antihormones: troubles de mémoire, concentration, sommeil, humeur, libido, séquelles neuro-ostéo-articulaires, prise de poids, sécheresse des muqueuses, etc».

D'où l'importance de certains outils que nous promouvons via l'Observatoire des Effets Adverses, comme le Carnet de Bord©, co-dessiné par patientes, professionnel-le-s et chercheurs/chercheuses. C'est une boîte à outils pour aider la patiente à garder le cap tout au long de la traversée. Distribué gratuitement, le Carnet de Bord © lui permet de consigner les éléments-clés de son parcours en lien avec le cancer du sein, autant les aspects médicaux que les plus personnels, de façon à faciliter l'échange et le partenariat avec les équipes soignantes. Celles qui le souhaitent peuvent faire confluer leurs vécus vers l'Observatoire, une base de données anonymisées dont s'inspirent les mesures et les actions menées par le Réseau de Cancer du Sein. Avec l'idée d'arriver à mettre à disposition – de toutes les patientes et systématiquement – des moyens pour prévenir, soigner ou diminuer ces effets collatéraux et aussi de stimuler la recherche à progesser pour définir des traitements plus personnalisés, avec moins d'effets collatéraux.

Au centre de la réflexion-action, il existe une prémisse très simple: «Pour continuer à vivre, les personnes frappées par le cancer doivent pouvoir vivre mieux. Notre consigne est non seulement de survivre, mais SURVIVRE et VIVRE».

(Sergio Ferrari)

Pour plus d'informations: Association Savoir Patient 55 boulevard de la Cluse, 1205 Genève, Tél. 022 379 49 76/78 info@savoirpatient.ch, www.savoirpatient.ch

**ESO ADVANCED COURSES, SEMINARS AND SYMPOSIA** 





R CANCERS EUROPE E

# ESO-ESMO-RCE CLINICAL UPDATE ON RARE ADULT SOLID CANCERS

25-27 November 2016 Milan, Italy

# **Chairs**: P.G. Casali, IT - R.A. Stahel, CH

#### For information please contact:

Marina Fregonese - European School of Oncology - Rare Tumours Programme c/o Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Via G. Venezian, 1 - 20133 Milano - Italy Phone: +39 0223902106 - Fax: +39 0223902531 - Email: raretumours@eso.net

Held in collaboration with



IMPORTANT DEADLINES

Travel grants: 30 September 2016

#### **Registrations:**

- Early: **30 September 2016**
- Late: from 1 October 2016

FURTHER INFORMATION
ALSO AVAILABLE AT
WWW.ESO.NET



## **Tumorzentrum Luzerner Kantonsspital**

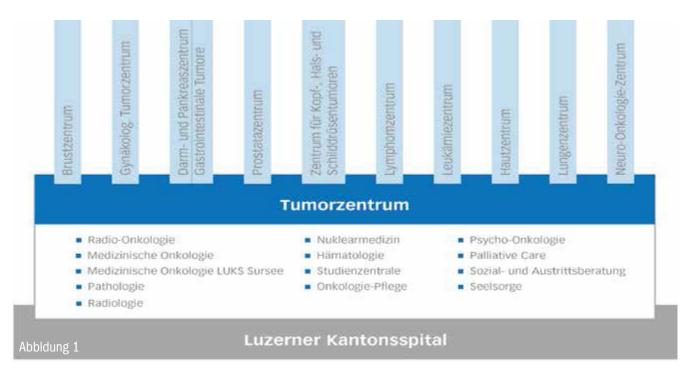
Stefan Aebi, Nazli Donat, Jürg Metzger

Das Luzerner Kantonsspital ist ein Pionier in der qualitätsgesicherten Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten mit Krebskrankheiten: Das erste zertifizierte Brustzentrum der Schweiz war am Luzerner Kantonsspital (LUKS), ebenso das erste akkreditierte Institut für Pathologie. In der Folge gehörte das LUKS auch zu den ersten Spitälern mit zertifizierten Zentren für Darm- und Pankreaskarzinomen, Gynäkologischen Tumoren und HNO-Tumoren, und es war nach dem Universitätsspital Zürich das zweite in der Schweiz, das 2014 ein integriertes Onkologisches Zentrum nach der Norm der Deutschen Krebsgesellschaft (DKF) zertifizieren konnte.

# Ganzheitliche Krebsversorgung: hohe Qualität und Sicherheit durch Vereinigung der Kompetenzen

Zwei Grundsätze prägen das Tumorzentrum des Luzerner Kantonsspitals. Zum einen: Das Tumorzentrum or-

ganisiert sich um die Patienten; Klinik-interne Abläufe und finanzielle Erwägungen stehen zurück gegenüber dem grösstmöglichen Nutzen für die Patienten. Zum anderen: Die Qualität der Diagnostik und Therapie sowie der Kommunikation mit den Patientinnen und Patienten geht allen anderen Ansprüchen vor. Aus diesen Prämissen ergibt sich, dass sich die Steuerungsorgane des Tumorzentrums als Dienstleister der Organzentren verstehen: das Tumorzentrum ermöglicht den verschiedenen Organzentren die integrierte Versorgung der Patienten, indem es fachübergreifende Strukturen bereitstellt. Diese umfassen unter anderem Palliative Care, Psycho-Onkologie (in Zusammenarbeit mit der Krebsliga Zentralschweiz), Studienzentrale für Organisation und Durchführung der klinischen Studien, die Organisation der interdisziplinären Tumorkonferenzen (einschliesslich Tumordokumentation mit Darstellung der Behandlungsqualität), aber auch medizinische Querschnittsfächer wie Radio-Onkologie und Medizinische Onkologie (Abbildung 1).



# SWISS CANCER CENTER: LUZERN

Die lückenlose prospektive Datenerfassung aller am Tumorzentrum Luzern behandelten Patienten ermöglicht uns eine ausgezeichnete, interne Behandlungskontrolle. Durch die Anbindung an die OnkoZert (Deutsche Krebsgesellschaft) erhalten wir jährlich Benchmark-Berichte mit aktuell über 250 zertifizierten Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Am Beispiel der hochkomplexen Pankreaschirurgie können wir aufgrund der Benchmark klar aufzeigen, dass wir bezüglich Morbidität und Mortalität weit vorne mithalten können.

Dasselbe gilt für die vom Prostatazentrum publizierten Zahlen zur roboterassistierten Radikaloperation bei Prostatakarzinom, die zeigen, dass die Qualität von Diagnose, Indikationsstellung und Therapie gut vergleichbar ist mit grossen internationalen Zentren.

Die Qualitätssicherung bei Diagnose und Therapie von Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, geht sogar über die Anforderungen der DKG hinaus.

# Optimale Patientenprozesse benötigen Vernetzung der Strukturen

Die Integration des Tumorzentrums in die traditionelle Krankenhausstruktur stellt eine grosse Herausforderung dar; das Tumorzentrum, dessen Organisation sich nach dem diagnostischen und therapeutischen Weg des Patienten richtet, orientiert sich nicht an den gewachsenen Klinikstrukturen sondern erfordert eigene Lösungen. Am LUKS wurde das Tumorzentrum - wie andere interdisziplinäre Strukturen - direkt dem CEO und der Geschäftsleitung unterstellt; die beteiligten Dienste (Pflege, Ärzte, etc.) der verschiedenen Kliniken bleiben den Klinikleitungen unterstellt, und die Zusammenarbeit innerhalb des Tumorzentrums ist mit Leistungsvereinbarungen geregelt. Das Luzerner Kantonsspital zeichnet sich aus durch geographische Nähe und sehr kurze, direkte Kommunikationswege, die eine unkomplizierte Zusammenarbeit der verschiedenen Spezialistinnen und Spezialisten rund um die Uhr erleichtern.

Tabelle 1: Resultate Pankreaschirurgie am Tumorzentrum LUKS im Vergleich zu den Benchmark Kliniken

Durch die enge Form der Zusammenarbeit in einem Netzwerk, das allen ermöglicht, von den Strukturen des Tumorzentrums zu profitieren, lässt sich eine sehr hohe Behandlungsqualität für die Patienten erreichen. Gerade Patienten mit eher seltenen Tumorerkrankungen oder der Notwendigkeit hochkomplexer Operationen und multimodaler Therapie profitieren von der Konzentration und der interdisziplinären Zusammenarbeit aller Spezialisten, die im Tumorzentrum verfügbar sind. Die Zusammenlegung und damit Steigerung der Fallzahlen verbessert das Behandlungsergebnis nicht nur im kurzfristigen, sondern auch im Langzeitverlauf. Davon können die Patienten im Tumorzentrum des Luzerner Kantonsspitals profitieren.

Gegenwärtig umfasst das Onkologische Zentrum 8 Organzentren am Standort Luzern, deren Qualität nach den Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert ist (Tabelle 2). Im Juni 2016 haben wir die Medizinische Onkologie des LUKS-Standorts Sursee integriert, und die Zertifizierung eines Hauttumorzentrums ist vorgesehen im Jahr 2017. Das Tumorzentrum wird derzeit geleitet von Prof. Stefan Aebi, die administrative Leitung des Onkologischen Zentrums nimmt Frau Nazli Donat wahr. Das Onkologische Zentrum ist verantwortlich für Sicherstellung der Zertifizierung und für die Dienste, die von den Organzentren gemeinsam genutzt werden.

Die Anforderungen der Zertifizierung, die zum Teil wissenschaftlich, zum Teil aber gesundheitspolitisch begründet sind, führen dazu, dass nicht alle Bereiche des LUKS im Rahmen der DKG zertifizierbar sind. Das Tumorzentrum stellt selbstverständlich auch den Patientinnen und Patienten dieser Bereiche seine Infrastruktur zur Verfügung, so dass aus Sicht der Patienten kein Unterschied besteht zwischen Behandlung in zertifizierten und in nicht-zertifizierten Zentren des Luzerner Kantonsspitals.

#### Über die Grenzen hinaus

Das LUKS hat den Anspruch, sämtlichen Patienten mit Tumorleiden die bestmögliche Behandlungsqualität anzubieten. Dieser Anspruch erfordert die *Kollaboration mit* anderen Kliniken, insbesondere Universitätskliniken. Enge

Indikatoren	Vorgabe Onkozert	Benchmark	Benchmark Median	LUKS 2014	LUKS 2015
Primärfälle	25	37	20-156	27	41
Operationen	20	33	11-166	31	30
Revisions Operation	< 10%	8.7%	0-29%	3.33%	3.33%
Mortalität	< 5%	4.11%	0-22%	3.33%	0%

## SWISS CANCER CENTER: LUZERN

Zusammenarbeit hat das Tumorzentrum mit dem Universitätsspital Zürich (Sarkome), dem Inselspital (autologen Knochenmarksstammzell-Transplantation), dem Universitätsspital Basel (allogene Knochenmarksstammzell-Transplantation, nuklearmedizinische Therapie von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren) und insbesondere mit dem Kantonsspital Aarau (Genetik) etabliert.

Das Tumorzentrum des Luzerner Kantonsspitals ist andererseits das tertiäre Zentrum für andere Spitäler der Zentralschweiz. Integration und Austausch ist das Leitmotiv, so stellt es zahlreiche spezialisierte Tumorkonferenzen (siehe Tabelle 1, zusätzlich Neuro-Onkologische und Thorax-Onkologische Tumorkonferenz) zur Verfügung, die von auswärtigen öffentlichen und privaten Kliniken in Form einer Tele-/Videokonferenz genutzt werden. Diese Form von Netzwerk wird ergänzt durch die vertraglich gesicherte Zusammenarbeit bei der Versorgung von Patienten mit Tumorleiden mit den LUKS-Spitälern von Sursee und Wolhusen sowie mit dem Kantonsspital Nidwalden; das Brustzentrum hat seinerseits eine fortgeschrittene Netzwerkorganisation mit weiteren zentralschweizerischen Spitälern, die sogar den Austausch von Brustchirurginnen umfasst. Pathologen und Radio-Onkologen des LUKS unterstützen ferner die Tumorkonferenzen privater und öffentlicher Spitäler der Region. Nicht zuletzt besteht zugunsten junger Erwachsener eine sehr enge Kollaboration mit der Onkologie des Kinderspitals LUKS unter der Leitung von PD Dr. J. Rischewski. Die jungen Erwachsenen können ebenso wie die älteren Kinder von der Erfahrung der beteiligten Kinder- und Erwachsenen-Onkologen profitieren.

#### Neue Technologien und Methoden in der Klinik

Verschiedene Organkliniken haben sich in den letzten Jahren mit den neusten Technologien beschäftigt und sie in ihre Behandlungskonzepte integriert. So wurde beispielsweise bereits vor einigen Jahren die DaVinci-Roboter-Operationsmethode in der Urologie eingeführt und im Organzentrum Prostatakrebs integriert und gilt heute als Goldstandard. Die Anschaffung dieser neuen Technologie kam im Rahmen des Tumorzentrums auch anderen Disziplinen wie der onkologischen Gynäkologie oder der Viszeralchirurgie zugute. Seit Anfang 2016 bietet das Darmzentrum Dickdarm- und Mastdarmeingriffe auch mit der Robotertechnik an. Ein glasklares 3D-Bild, schonende Operationstechnik und höchste Präzision in schwierigen anatomischen Regionen erleichtern die Operation vor allem beim Mastdarmkrebs. In der Zentralschweiz sind Patientinnen mit Zervixkarzinomen etwas weniger selten als anderswo, so dass es möglich war eine Technik zur Identifizierung von Sentinel-Lymphknoten einzuführen, die auf der Fluoreszenzdetektion mit einer einer Infrarot-nahen Lichtquelle beruht.

Dem Tumorzentrum LUKS ist nicht nur Technologie wichtig: als Beispiel für die erfolgreiche interprofessionelle Arbeit hat das Gynäkologische Tumorzentrum die spezialisierte Pflege entwickelt für Frauen, die an einem Vulvakarzinom erkrankt sind. Die postoperative pflegerische Betreuung ist besonders anspruchsvoll und wird von einer Pflegeexpertin wahrgenommen.

Tabelle 2. Zertifizierte Zentren und gemeinsame medizinische Dienste des Tumorzentrums Luzerner Kantonsspital

	Leitung	Zertifikat	
Brustzentrum	Dr. Susanne Bucher	DKG, Krebsliga Schweiz	
Gynäkologisches Tumorzentrum	Prof. Andreas Günthert	DKG,	
Viszeralonkologisches Zentrum	Prof. Jürg Metzger	DKG	
Kopf-Hals-Tumorzentrum & Schilddrüsentumoren	Dr. Werner Müller	DKG	
Prostata und Urologisches Tumorzentrum	Prof. Hans Jörg Danuser	DKG	
Lymphomzentrum	Dr. Thilo Zander	DKG	
Leukämiezentrum	Dr. Axel Rüfer	DKG	
Haut-Tumorzentrum	Dr. Anja Wysocki	DKG, geplant	
Medizinische Onkologie	Prof. Stefan Aebi	In obigen Zertifikaten eingeschlossen	
Medizinische Onkologie Sursee	Dr. Roland Sperb		
Radio-Onkologie	Prof. Gabriela Studer		
Palliative Care	Dr. Beat Müller, MSc		
Pathologie	Prof. Joachim Diebold		
Radiologie und Nuklearmedizin	PD Dr. Justus Roos und Prof. Klaus Strobel		

# SWISS CANCER CENTER: LUZERN

# Klinische Forschung: Fortschritt und hohe Qualitätsmassstäbe in der Behandlung

Klinische Forschung ist im Tumorzentrum LUKS besonders wichtig. Wir unterhalten darum ein Forschungssekretariat und eine monatliche Studienkonferenz. Beide dienen dazu, die klinischen Forscher des Tumorzentrums administrativ zu unterstützen. Patientinnen und Patienten des Tumorzentrums nehmen teil an Studien der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK), internationaler akademischer Studiengruppen (z.B. European Thoracic Oncology Platform, International Breast Cancer Study Group) und verschiedener pharmazeutischer Unternehmen. Die Patienten des Luzerner Kantonsspitals erhalten dadurch Zugang zu neuen, potentiell wirksameren Therapiemethoden, und sie helfen, den medizinischen Kenntnisstand weiter zu entwickeln. Auch in der kliniknahen biologischen – sogenannt translationellen – Forschung sind Forscher des Tumorzentrums erfolgreich, unter anderem dank enger Zusammenarbeit mit der Molekularpathologie des Instituts für Pathologie des LUKS.

Das Tumorzentrum ist darauf bedacht, sich weiterzuentwickeln, um seinem Ziel der optimalen Betreuung von Menschen, die an Tumoren erkrankt sind, näher zu kommen. Die Entwicklung des Hauttumorzentrums aber auch Infrastrukturprojekte werden in den nächsten 1-3 Jahren durchgeführt: Die Ambulatorien der Medizinischen Onkologie und Hämatologie sowie die Organe des Tumorzentrums, insbesondere die Psycho-Onkologie und die Studienzentrale, werden im selben Gebäude zusammengelegt, in dem sich bereits jetzt die Radio-Onkologie und die Medizinische Onkologie befindet. Die Palliative Care erhält geeignete Räume innerhalb des Departements Medizin, und die Spitalpharmazie wird die gesamte Zytostatikazubereitung nach Regeln der «Good Manufacturing Practice» übernehmen. Das Luzerner Kantonsspital ist damit in der Lage, den wachsenden Bedarf an Abklärung und Therapie von Patientinnen und Patienten mit Tumorleiden in gesicherter Qualität zu decken.

#### **Korrespondenz:**

Prof. Dr. med. Stefan Aebi Chefarzt Medizinische Onkologie Leiter Tumorzentrum LUKS Luzerner Kantonsspital Spitalstrasse, CH-6000 Luzern 16 stefan.aebi@luks.ch www.luks.ch

#### Caumasee (Flims)





### Die SAKK präsentiert ihre Forschungsstrategie

Thomas Mühlebach, SAKK Coordinating Center, Bern

An der Generalversammlung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) am 29. Juni 2016 wurde die vom Vorstand ausgearbeitete Forschungsstrategie den anwesenden Mitgliedern präsentiert. Darin definiert die SAKK die Rahmenbedingungen und Schwerpunkte ihrer Forschung und sichert damit den hohen Qualitätsstandard ihrer Arbeit.

Das Hauptziel, das die SAKK mit Ihrer Forschung verfolgt, ist und bleibt die Verbesserung der Heilungsrate, Lebensdauer und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten, die an einer malignen Neoplasie erkrankt sind.

Um Patientinnen und Patienten die beste Krebstherapie zu ermöglichen, will die SAKK weiterhin multidisziplinäre Studien fördern, um so das gesamte Wissen der Spezialistinnen und Spezialisten aller Fachbereiche zielorientiert und effizient zu nutzen. Zudem strebt die SAKK eine noch engere und aktivere Kooperation mit internationalen akademischen Forschungsgruppen an, um auch weiterhin wichtige Studien in seltenen Indikationen durchzuführen. Auch die Zusammenarbeit mit Universitäten, Startups und der Industrie soll weiter ausgebaut werden. Sie ermöglicht der SAKK die Entwicklung und den Zugang zu neuen Pharmaka, Immuntherapien, genmodifizierten Organismen, Medizinalprodukten und Methoden und stärkt damit ihre Innovationskraft.

Mit dieser Positionierung wird es der SAKK gelingen, auch in Zukunft die führende Organisation für akademische, klinische patientenbezogene Krebsforschung in der Schweiz zu bleiben und ihre Stellung als wichtigster Sponsor derartiger Studien zu behaupten.

Mehr Informationen zur SAKK und ihrer Forschungsstrategie sind auf www.sakk.ch zu finden.

Interview mit SAKK Präsident PD Dr. Roger von Moos:

PD Dr. Roger von Moos ist Chefarzt in Onkologie/Hämatologie am Kantonsspital Graubünden und Leitender Arzt im Universitätsspital Zürich (Leiter Phase I Unit). Seit dem 1. Juli 2016 ist er amtierender Präsident der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK).



SAKK Präsident PD Dr. Roger von Moos

## Was will die SAKK mit der Forschungsstratgie erreichen?

Wir haben unser Ziel, gesamtschweizerisch akademische klinische Krebsforschung durchzuführen, nochmals klar formuliert. Dazu wurden die Rahmenbedingungen definiert, die Ziele festgelegt und die Forschungsthemen klar dargelegt. Damit werden die Entscheidungen des Vorstands für die Mitglieder aber auch für die Projektgruppen ersichtlich. Den Projektgruppen kommt innerhalb der SAKK eine entscheidende Rolle zu: Sie setzen sich aus Ärzten zusammen, die in einem bestimmten Krankheitsgebiet, z. B. Brustkrebs oder Leukämie, über ausgewiesenes Fachwissen verfügen. Diese Projektgruppenvertreter behandeln täglich Patienten und wissen dadurch bestens Bescheid über die Anliegen krebskranker Menschen. Die Ideen für neue patientenorientierte Forschungsprojekte werden von ihnen ausgearbeitet und von unserem Vorstand geprüft und bewilligt.

Bei einer Bottom-up Organisation wie der unseren ist es wichtig, dass die Leistungsträger – hier die Projektgruppen – klar wissen, wo die Schwerpunkte liegen. Es ist für sie aber auch wichtig, dass sie Entscheidungen nachvollziehen können. Hier ist Transparenz gefordert. Genau dies wird mit der Forschungsstrategie erreicht.

#### Wie wurde die Forschungsstrategie erarbeitet?

Zwei Mitglieder des Vorstandes, Prof. Stefan Aebi und Prof. Miklos Pless haben hier eine sehr grosse Vorarbeit geleistet. Dabei wurden bestehende Punkte berücksichtigt, aber auch weiter entwickelt. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, dass mehr Transparenz und Nachvollziehbarkeit für die Projektgruppen entsteht, aber auch die Arbeitsprozesse auf Führungsebene effizienter werden. Der exzellente Entwurf wurde dann einerseits durch die Geschäftsleitung der SAKK als auch innerhalb des Vorstandes noch verfeinert und korrigiert.

## Welchen Punkt in der Forschungsstrategie erachten sie persönlich als besonders wichtig?

Der Vorstand legt die Forschungsschwerpunkte fest, indem er Projektgruppen bestimmt. Die einzelnen Fragestellungen und Handlungsfelder werden durch die Projektgruppen selbst festgelegt. Somit bleibt das Bottom-up Prinzip erhalten.

Der zweite wichtige Punkt ist für mich die neue nachvollziehbare Bewertung der Projekte, die auf einem klar definierten und bewerteten Kriterienkatalog beruht. Damit entsteht bei abgelehnten Projekten Transparenz und Nachvollziehbarkeit für den betroffenen Projektleiter und für die Gruppen.

#### Wie wird die Forschungsstrategie umgesetzt?

Nachdem die Mitgliederversammlung die Strategie zur Kenntnis genommen hat, wird diese nun schrittwiese implementiert. Im Vorstand wurde bereits anlässlich der letzten Sitzung die Bewertung der Studien gemäss Vorgabe der Punkteskala durchgeführt. Dabei wurden noch einige Schwachpunkte identifiziert.

Ein nächster Schritt ist die Kommunikation und Abstimmung mit den Präsidenten der Projektgruppen. Diese Interaktion soll gegenüber heute intensiviert werden. Und nicht zuletzt wollen wir natürlich auch die Meinung unserer Mitglieder dazu abholen. Dafür habe ich mir vorgenommen, innerhalb von einem Jahr alle SAKK Zentren und ihre Leiter zu besuchen.

## Sie haben kürzlich das Amt des Präsidenten der SAKK übernommen, was ist Ihre Rolle im Zusammenhang mit der Forschungsstrategie?

Meine Rolle sehe ich darin, diese Strategie weiter zu verfeinern und an die politischen und regulatorischen Gegebenheiten anzupassen. Es gilt, zusammen mit dem Vorstand Entwicklungen zu antizipieren und dabei frühzeitig zu agieren. Wir wollen vermeiden, durch äussere Entwicklungen dazu gezwungen zu sein, nur noch reagieren zu können. Daneben ist es meine Aufgabe, auf strategischer Ebene zu überwachen, dass die Strategie operativ umgesetzt wird. Damit hoffe ich zusammen mit dem Vorstand, dem Koordinationszentrum, den Mitgliedern und allen Forschenden, medizinischen Fortschritt möglichst rasch zu unseren Patienten zu bringen, damit die Erkrankung Krebs in der Zukunft an Schrecken verliert.

#### **Korrespondenz:**

PD Dr. Roger von Moos SAKK Präsident roger.vonmoos@sakk.ch

#### Grimselpass



#### Aktuelle Studien der SAKK

Thomas Mühlebach, SAKK Coordinating Center, Bern

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe zwei Studien vor. Die SAKK ist eine Non-Profit-Organisation, die klinische Studien in der Onkologie durchführt. Bei Interesse für eine der hier vorgestellten Studien oder falls Sie eine Patientin oder einen Patienten zuweisen möchten, kontaktieren Sie bitte den Studienleiter (Coordinating Investigator) oder die Studienkoordinatoren (Clinical Project Manager).

#### SAKK 16/14 – Therapie von Lungenkrebs

## Immuntherapie bei lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)

Bei rund einem Viertel der Patienten, bei denen NSCLC diagnostiziert wird, liegt ein lokal fortgeschrittenes Stadium mit Befall der hilären und mediastinalen Lymphknoten vor (UICC Stadium IIIA). In diesem Stadium ist die Krankheit potentiell heilbar. Die Standardtherapie in diesem Stadium besteht aus einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer anschliessenden Tumorresektion. Trotz dieser intensiven Therapie kommt es bei rund der Hälfte der Patienten innerhalb von einem Jahr zu einem Tumorprogress oder einem Rezidiv.

In den letzten Jahren haben Immuntherapien bei verschiedenen soliden Tumoren vielversprechende Resultate

gezeigt – zum Beispiel die Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung des NSCLC. Diese Wirkstoffe aktivieren die T-Zell-vermittelte Anti-Tumor-Antwort und führen beim NSCLC zu einer Verlängerung des Überlebens in der Zweitlinientherapie sowie zu zum Teil lang anhaltenden Remissionen. Zudem sind sie in der Regel besser verträglich als eine herkömmliche Chemotherapie.

In der Studie SAKK 16/14 wird untersucht, ob eine Behandlung mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Durvalumab (MEDI4736; anti-PD-L1-Antikörper) zusätzlich zur Standardtherapie die Prognose von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA(N2) verbessert und wie verträglich diese Therapie ist. In der einarmigen Studie erhalten alle Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie bestehend aus 3 jeweils dreiwöchigen Zyklen Cisplatin und Docetaxel plus zwei jeweils zweiwöchige Zyklen Immuntherapie mit Durvalumab. Darauf folgt die Tumorresektion und eventuell eine Radiotherapie, falls der Tumor nicht komplett entfernt werden konnte. 4-6 Wochen nach der Operation beginnt die adjuvante Immuntherapie (750 mg Durvalumab alle zwei Wochen für ein Jahr). Der primäre Endpunkt besteht im ereignisfreien Überleben ein Jahr nach Therapiebeginn.

**Studiendesign:** Prospektive, multizentrische einarmige Studie

Studienname: Anti-PD-L1 antibody MEDI4736 in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage

Abb. 1: Studiendesign SAKK 16/14



### SAKK

IIIA(N2) non-small cell lung cancer (NSCLC). A multicenter, single-arm, phase II trial.

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, Claraspital Basel, Inselspital Bern, Spital STS AG Thun, Kantonsspital Chur, Hôpital Fribourgeois, Hôpitaux Universitaires de Genève, Onkozentrum Hirslanden Zürich, CHUV Lausanne, CCAC Lausanne, Luzerner Kantonsspital, Kantonsspital St.Gallen, IOSI Ticino, Kantonsspital Winterthur, Universitätsspital Zürich.

Coordinating Investigator: PD Dr. Sacha Rothschild, Oberarzt, Onkologie, Universitätsspital Basel sacha.rothschild@usb.ch

Clinical Project Manager: Dr. Corinne Rusterholz, SAKK CC Bern, corinne.rusterholz@sakk.ch

#### Kommentar von PD Dr. Sacha Rothschild zur Studie:

Diese Studie prüft zum ersten Mal überhaupt den Einsatz der neuen Immuncheckpoint Inhibitoren im neoadjuvanten Setting, das heisst vor der Tumorresektion. Der Hintergrund dieses Konzeptes ist, dass im Stadium IIIA trotz intensiver Bemühungen insbesondere unserer Arbeitsgruppe in den letzten Jahren keine Verbesserung der Resultate erreicht werden konnte. Der zusätzliche Einsatz einer neoadjuvanten Radiotherapie als dritte Behandlungsmodalität konnte die Prognose nicht verbessern (SAKK 16/00, Pless et al. NEJM 2015). Von der Behandlung mit Durvalumab erhoffen wir uns, dass durch die Aktivierung der gegen den Tumor gerichteten Immunantwort die Prognose der Pati-

enten verbessert werden kann. Wir werden die Resultate dieser Studie mit denjenigen der vorherigen SAKK-Studien für das Stadium IIIA vergleichen, um den Nutzen zu evaluieren. Ein wichtiger Punkt ist, dass diese klinische Studie mit einem umfassenden translationalen Forschungsprogramm einhergeht. Dieses wird es uns ermöglichen, ei-



PD Dr. Sacha Rothschild

nen besseren Einblick in die Wirkungsweise dieser neuen Therapie zu bekommen und mögliche biologische Marker zu finden, welche das Ansprechen auf die Therapie begünstigen respektive zu einer Resistenz führen. Zu diesem Zweck werden wir ausgiebige Forschungsarbeiten am Tumormaterial vor und nach der Therapie sowie an Blutproben, die wir fortlaufend unter der Therapie von den Patienten sammeln, durchführen. Als Option werden wir zudem Patienten, bei denen es innerhalb des ersten Jahres zu einem Rückfall kommt, nochmals biopsieren und das Tumormaterial ebenfalls im Labor untersuchen, um einen Einblick in mögliche Resistenzmechanismen zu bekommen. Diese Studie untersucht somit nicht nur zum ersten Mal den neoadjuvanten Einsatz von Immuncheckpoint Inhibitoren, sondern wird auch wichtige Erkenntnisse zu deren Wirkweise liefern.

#### SAKK 08/14 - IMPROVE

## Wie wirkungsvoll ist die Kombination von Metformin und Enzalutamid?

Die SAKK beurteilt in der Phase II Studie SAKK 08/14 die Wirkung der Kombination von Enzalutamid und Metformin für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC). Diese Kombination wird mit der alleinigen Verabreichung von Enzalutamid verglichen. Prostatakrebs ist unter Männern weltweit die häufigste Krebsart – jeder siebte ist davon betroffen. Die Standardtherapie für Patienten mit metastasiertem CRPC in der ersten Linie ist entweder Abirateronacetat und Prednison, Enzalutamid oder Docetaxel.

Metformin hat eine Marktzulassung zur Behandlung von Diabetes, jedoch nicht für die Krebsbehandlung. Rothermundt et al. (2014) hat in einer früheren Phase II Studie Effekte von Metformin bei Patienten mit CRPC demonstriert. So soll Metformin die PSA-Ansprechrate positiv beeinflussen und die metabolischen Endpunkte bei Patienten mit CRPC stabilisieren und verbessern. Es gibt präklinische Hinweise für einen synergistischen Effekt von Enzalumtamid und Metformin. Daraus lässt sich schliessen, dass Metformin in Kombination mit Enzalutamid einen positiven Effekt auf die Tumorentwicklung, die körperliche Verfassung und die Insulinsensitivität hat.

Bei SAKK 08/14 - IMPROVE handelt sich um eine randomisierte Studie mit 168 Patienten, die nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugeteilt werden. Bei guter Verträglichkeit und Ansprechen der Behandlung wird die Therapie so lange fortgeführt bis die Erkrankung fortschreitet. Die Follow-up Behandlung ist anschliessend

lebenslang. Es wird ein Unterschied von mindestens 20 Prozent in der Krankheitskontrollrate (DCR) nach 15 Monaten erwartet, damit die Studie mit dieser Medikamentenkombination weitergeführt wird.

Studiendesign: Siehe Abb. 1

Studienname: SAKK 08/14 - Investigation of Metformin in patients with castration resistant prostate cancer in combination with Enzalutamide vs. Enzalutamide alone (IM-PROVE trial). A randomized, open label, phase II trial.

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Olten, Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, HUG, Kantonsspital Chur, MH Onkologie St. Gallen, ZeTup St. Gallen, Kantonsspital Frauenfeld, IOSI Bellinzona, CCAC Lausanne, Kantonsspital Winterthur, Kantonsspital Luzern, Triemli Zürich.

Coordinating Investigator: Dr. Christian Rothermundt, Kantonsspital St. Gallen, christian.rothermundt@kssg.ch

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

#### Kommentar von Dr. Christian Rothermundt zur Studie:



Im Editorial von Robert J. Hamilton, das die Publikation der SAKK 08/09 Studie in European Urology 2014 (Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ, Winterhalder R, Strebel RT, Bärtschi D, Pollak M, Lui L, Endt K,

Dr. Christian Rothermundt

Schiess R, Rüschoff JH, Cathomas R, Gillessen S. Metformin in Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Phase 2 Trial (SAKK 08/09). Eur Urol. 2014 Sep;66(3):468-74) begleitete, hiess es: «Moving forward, a larger controlled trial of metformin in early CRPC is warranted and likely feasible. We should strive to identify a pharmacogenetic marker predictive of response/nonresponse. Interactions with enzalutamide and abiraterone should also be explored, since there is rationale for synergy. Finally, we need to look at more than just PSA and clinical progression end points, as the ability of metformin to reduce hyperinsulinemia and hyperglycemia could prolong overall survival, even if not impressively reducing progression-free survival».

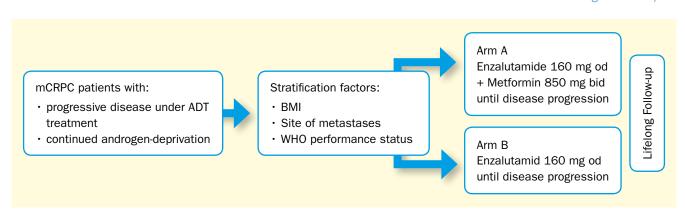
Mit der SAKK 08/14 IMPROVE Studie greifen wir diese Punkte auf und hoffen Hypothesen generieren oder sogar Antworten geben zu können. Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom werden auf eine Behandlung mit Enzalutamid oder eine Kombinationstherapie mit Enzalutamid + Metformin randomisiert. Wir möchten den möglichen synergistischen Effekt des oralen Androgen-Rezeptor Antagonisten und des Biguanids anhand klinischer Endpunkte bei insgesamt 168 Patienten prüfen.

Besonderes Augenmerk legen wir auf die Begleitprojekte zur translationalen Forschung:

Zum einen untersuchen wir die metabolomic signatures der Patienten, welche Enzalutamid oder Enzalutamid + Metformin erhalten und evaluieren sie als Prädiktor für die Prognose (Markus Jörger, St. Gallen). Wir prüfen zudem die Auswirkungen von Enzalutamid oder der Kombinationstherapie mit Metformin auf Hyperinsulinämie und Hyperglykämie (Michael Pollak, Montréal).

Das Hauptziel einer weiteren Substudie ist es, mutierte circulating cell free tumor DNA (ctDNA) und AR-V7 splice variants zu detektieren. Die Durchführbarkeit von

Abb. 1: Studiendesign SAKK 08/14



### SAKK

ctDNA Sequenzierung und circulating tumor cell (CTC) Analyse zur Monitorisierung des Therapieansprechens werden getestet. Zudem wird das Spektrum der Mutationen abgebildet (Prof. Lukas Bubendorf, Basel). Ein weiteres Projekt erforscht den Zusammenhang der pyruvate dehydrogenase complex (PDC) Aktivität und den klinischen Endpunkten event free survival sowie Gesamtüberleben (Dr. Andrea Alimonti, Bellinzona).

Die Studie wird von Astellas finanziell unterstützt und Enzalutamid wird den Patienten als Studienmedikament zur Verfügung gestellt. Der Zusatzaufwand für die Patienten ist gering.

An mehreren SAKK Zentren konnte die Studie bereits aktiviert werden und am 10.06.16 wurde der erste Patient

in Olten für die Studienteilnahme registriert. Wir sind froh über die Realisierung dieser Studie und hoffen auf motivierte Studienzentren, überzeugte Zuweisun-

gen und Enthusiasmus bei der Durchführung.

#### **Korrespondenz:**

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

## Bewerbungen für SAKK / Astellas GU-Oncology Award können nun eingereicht werden

SAKK und Astellas nehmen ab sofort Bewerbungen für ihre mit 30'000 CHF dotierte Auszeichnung für herausragende wissenschaftliche oder klinische Leistungen entgegen.

SAKK und Astellas haben gemeinsam den Swiss GU-Oncology Award zur Förderung der präklinischen und klinischen Krebsforschung in der Schweiz ins Leben gerufen. Die Auszeichnung wird einem Forscher stellvertretend für eine Forschungsgruppe oder ein Forschungsprojekt verliehen und würdigt eine ausserordentliche wissenschaftliche oder klinische Leistung, die Teil einer wissenschaftlichen Publikation ist.

Der Fokus des SAKK / Astellas GU-Oncology Award liegt auf spürbaren Verbesserungen in Bezug auf das Patientenmanagement und die Ergebnisse der Behandlung von urogenitalen Krebserkrankungen.

Der Preis ist mit CHF 30'000.- dotiert und soll der Weiterführung der Forschungstätigkeit dienen. Das Preisgeld ist daher von der Forschungsgruppe oder im Rahmen des Forschungsprojektes für laufende und zukünftige Forschungsarbeiten zu verwenden.

Bewerbungen für den SAKK / Astellas GU-Oncology Award 2016 können bis zum 15. Oktober 2016 via E-Mail bei dennis.ammann@sakk.ch eingereicht werden. Mehr Informationen zur Auszeichnung und dem Bewerbungsverfahren finden Sie unter:



## Challenges in Fanconi Anemia and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a report of two cases

Alexandra Schifferli<sup>1</sup>, Christina Schindera<sup>1</sup>, Thomas Kühne<sup>1</sup>, Jakob Passweg<sup>2</sup> and Nicolas von der Weid<sup>1</sup> On behalf of the Stem Cell Transplant Centre, Basel, CH

- <sup>1</sup> Department of Hematology/Oncology, University Children's Hospital Basel
- <sup>2</sup> Departement of Hematology, Basel University Hospital

#### Introduction

Fanconi Anemia (FA) is a genetic disorder belonging to the chromosomal breakage syndromes also known as chromosomal instability syndromes. The underlying cause is a disruption of the «FA-BRCA pathway/network» leading to a defective DNA repair (1). Genetically, FA is a highly heterogenous disease. Until now, mutations in 16 FANC complementation groups were identified. The most frequent mutations occur in FancA (65%), FancC (15%), FancG (10%), FancE, and FancF (8%), with the other groups accounting for <1% of all cases. Most patients are compound heterozygotes, which makes the diagnostic screening for mutations difficult (2, 3). FA is characterized by congenital abnormalities, the progressive loss of hematopoiesis and the occurrence of hematological and solid malignancies (4). Physical abnormalities are highly variable and mostly involving the radial ray (hypoplasia of the thumbs and radius) and the renal and urinary tract, however more discrete signs can be found, such as disturbance of skin pigmentation (café au lait spots), microcephaly and growth failure (5). Approximately one third of FA patients lack any obvious congenital developmental defects (6). FA is the most common type of inherited bone marrow failure syndrome (BMF), the incidence is estimated to be 1:160,000 births per year (orphanet). The progressive loss of hematopoiesis can start in early childhood and red blood cell macrocytosis is often the first detected abnormality. The mean age of hematological disturbances is 7 years with a risk of pancytopenia of 84% by the age of 20 years (7). The risk of developing hematological malignancies, such as the myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) is very high with 52% by the age of 40 years (7). Besides hematological malignancies, FA patients who survive into early adulthood are at increased risk for solid tumors, notably hepatic tumors, which may be related to androgen use, and squamous cell carcinomas of the esophagus, oropharynx, and the genitourethral tract (8).

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment for BMF and the predisposition to hematopoietic malignancies. Early experiences of HSCT showed severe complications and poor outcomes mainly

due to the underling chromosomal instability. FA patients are uniquely hypersensitive to HSCT-conditioning agents and have an increased risk of severe graft versus host disease (GvHD) (9, 10). However, major advances have been achieved especially after reduction of crosslinking substances such as alkylating agents, and the introduction of fludarabine as immunosuppressive agent (11).

We report on a consanguineous Syrian family with two second-degree male relatives (uncle and nephew) who are affected by Fanconi anemia with confirmed homozygous FANCA-mutation (c.3348+1G>A) which results in a truncated FANCA protein.

#### Case report

Patient 1 is a 21 year old male patient with FA but without physical abnormalities besides short stature. The patient has had four transfusions of red blood cells before HSCT, but no history of increased frequency of infections. At the age of 18 years, he underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with an unrelated matched (10/10) bone marrow transplant after reduced intensity conditioning with fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/d days -6 to -2), cyclophosphamide (300 mg/m<sup>2</sup>/d days -5 to -2) and antithymocyte globulin (ATG). GvHD prophylaxis consisted of cyclosporine A (started on day -7) and mycophenolyte mofetil (MMF) (started on day -7). Because of major ABO incompatibility (donor AB positive, recipient 0 positive) and impossibility of red cell depletion in the stem cell product, immunoabsorption (Glycosorb®-ABO column) was performed on days -5 to -1 after administration of rituximab once on day -21.

Neutrophil engraftment was on day +28. Bone marrow examination on day +30 showed sufficient hematopoiesis and full donor chimerism. There was normal reticulocyte engraftment without signs of post-transplant pure red cell aplasia or haemolysis secondary to major ABO incompatibility. Follow-up bone marrow examinations confirmed complete remission up to 24 months post transplantation with a stable mixed donor chimerism (85% donor type). Post-transplant infectious complications included a hem-

orrhagic cystitis grade III on day +15 (BK-virus positive in blood and urine) treated with a flushing bladder catheter over 4 weeks and with cidofovir over 8 weeks. An asymptomatic herpes-simplex reactivation on day +19 was treated with aciclovir over 3 weeks. Up to two years post HSCT there were no signs of acute or chronic GvHD. His peripheral blood counts are normal.

Patient 2 is a 7 year-old male patient with FA and multiple physical findings (microcephaly, short stature, abnormal skin pigmentation, additional radial thumb) but without major abnormalities of organs. His father is the brother of patient 1. His father and mother are fist degree cousins. Before going into HSCT the patient was transfusion dependent for red cells and platelets, but did not suffer of recurrent infections. At the age of 5 years, he underwent allogeneic HSCT with an unrelated matched (10/10) bone marrow transplant after reduced intensity conditioning with fludarabine (30 mg/m²/d days -6 to -2), cyclophosphamide (300 mg/m²/d days -5 to -2) and ATG. Immunosuppressive protocol consisted of cyclosporine A (started on day -7) and MMF (started on day -7). Both donor and recipient were blood group O positive.

Neutrophil engraftment was on day +18. Bone marrow on day +30 showed complete remission and full donor chimerism.

Main post-transplant complications were infectious and GvHD-related. On day +11 acute GvHd occurred with an erythrodermatous skin rash that was successfully treated with high-dose steroids. On day +53 an acute skin and gastrointestinal GvHD grade III developed. Endoscopic biopsies suggested gastrointestinal GvHD with concomitant positivity for cytomegalovirus (CMV) (blood also positive with 4800 IU/ml). Because of the lack of response to high-dose steroids the monoclonal anti-CD52 antibody alemtuzumab (Campath®) was administered twice within 7 days (first and second dose) with good clinical response. Additionally, antiviral therapy with ganciclovir was initiated. Unfortunately, while tapering steroids gastrointestinal GvHD relapsed with severe hemorrhagic enteritis on day +95. Again, gastrointestinal GvHD, as well as CMV infection (with viremia of 3800 IU/ml) was confirmed by endoscopic biopsy and therapy with high-dose steroids, alemtuzumab (third dose) and ganciclovir were restarted. Because of concomitant adenovirus reactivation (gastrointestinal biopsy, stool sample and blood positive) antiviral therapy with cidofovir was also started. Over the following weeks there was a very slow clinical response with initially persistent severe hemorrhagic enteritis and extensive colicky- abdominal pain that was difficult to manage. After a total of four months, parenteral nutrition and extended pain management could be stopped. Since then the patient is managed as an out-patient. Immunosuppressive therapy still consists of low-dose steroids and tacrolimus. Persistent medical issues include infections (reactivation of varicella zoster and herpes simplex, catheter-related infections), poor weight gain without clinical signs of gastrointestinal GvHD, xeroderma and severe psychosocial problems. One year post HSCT, the patient is in continuous hematological remission with full donor chimerism.

#### Discussion

#### Phenotype/genotype disparities

The two reported cases demonstrate that phenotype and age of onset of marrow failure might be very different even in one FA family. This particularity is a challenge for both the care team and the family. Regardless of the identical gene mutation, the range of phenotypic abnormalities between both patients is considerable with patient 2 having a much more severe hematological course prior to HSCT. Moreover, despite having the same genotype, an equivalent donor (unrelated matched (10/10) bone marrow), identical conditioning agents and doses as well as GvHD prophylaxis, the same transplant team and "infectious" environment, the two patients showed considerable differences in the course of transplantation. The differences in outcome could be partially due to the clinical status prior to HSCT, that is known to be a strong predictor of survival after HSCT. Clinical parameters associated with better outcomes can be summarized as follows: a younger patient age, no severe somatic abnormalities, a higher pretransplant platelet count, absence of previous treatment with androgens, and normal pre-transplant liver function tests (12, 13). Despite his younger age patient 2 was heavily pre-transfused and suffered from failure to thrive, which both may have influenced the clinical course.

Intra-familial phenotypic variation is well known in FA (14, 15). One explanation could be the presence of somatic mosaicism, a phenomenon occurring in FA patients that leads to spontaneous reversion of one of the inherited germline mutations back to the wild type (16). Mosaicism may occur in any lineage of the hematopoietic system and may confer a selective advantage to the cell, which then repopulates the marrow leading to improved hematopoiesis. Therefore some FA patients with somatic mosaicism may have a milder hematological phenotype. However, other unknown genetic, epigenetic or environmental factors are probably involved in the phenotype of FA (17).

#### Challenges in the FA patient

Since the use of Fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens (2006/2007) the prognosis of HSCT has significantly improved in FA. However, some challenges still exist.

1. *Increased risk of severe GvHD:* Because damaged DNA is insufficiently repaired, FA cells are more prone to become a target of alloreactivity. Moreover, the higher

### SPOG

level of apoptosis causes delayed tissue repair. Increased cellular apoptosis in FA individuals has been linked to the higher severity of acute GvHD (aGvHD) (18). In a retrospective review, FA patients had an increased risk of grades II to IV aGvHD compared to patients with acquired aplastic anemia (relative risk [RR], 2.00; P = .021), especially in younger patients (RR, 7.93; P = .014). The risk of requiring systemic corticosteroids and experiencing cortico-resistant aGvHD was significantly increased in FA patients (19).

- 2. Increased risk of opportunistic infections: the increased need of immunosuppressive agents has an impact on infection morbidity and mortality (20). In the Charité University Medicine Berlin cohort (n= 39), viral reactivation/infection involving CMV, human herpes virus 6, Epstein-Barr virus (EBV), adenovirus, and combined viral infections, were the leading causes of death (8/11) (21).
- 3. *Increased risk of second malignancies:* FA is an inherited cancer predisposition syndrome. Patients surviving HSCT have an increased risk of squamous cell carcinomas of the esophagus, oropharynx, and the genitourethral tract. GvHD is a major contributing factor for secondary solid tumors. In patients who received an HSCT the predicted risk is 42% at 20 years posttransplant (22). The rate is 4.4-fold higher after HSCT (23). Besides GvHD male gender and older age are known to be significant risk factors associated with the development of malignancies.

#### Conclusions

Major advances in HSCT have been achieved for FA patients in the last two decades. Patient and donor selection (HLA typing), conditioning regimens, GvHD prophylaxis, and supportive care have all significantly improved. Despite growing knowhow in HSCT and understanding of the genetics of FA some individual issues cannot be anticipated.

#### References

- Futaki M, Liu JM. Chromosomal breakage syndromes and the BRCA1 genome surveillance complex. Trends Mol Med. 2001;7:560–565.
- Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. Blood. 2006;107:4223–4233.
- Wijker M, Morgan NV, Herterich S, et al. Heterogeneous spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group A gene. Eur J Hum Genet. 1999;7:52–59.
- Bagby GC, Alter BP. Fanconi anemia. Sem Hematol. 2006; 43:147–156.
- Dokal I. The genetics of Fanconi's anaemia. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 2000;13:407–425.
- Giampietro PF, Verlander PC, Davis JG, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an International Fanconi Anemia Registry study. Am J Med Genet. 1997:68:58–61
- Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. Blood. 1994;84:1650–1655.

- 8. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. Am J Hematol. 1996;53:99–110.
- Berger R, Bernheim A, Gluckman E, et al. In vitro effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. Br J Haematol. 1980;45:565–568.
- 10. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, et al. Fanconi's anemia treated by allogeneic marrow transplantation. Blood. 1983; 61:954–959.
- 11. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, et al. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2006;46:630–636.
- 12. Socie G, Devergie A, Girinski T, et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. Br J Haematol. 1998;103:249–255.
- 13. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al. Outcome of 69 allogenic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA matched unrelated donors: a study on behalf of the European group for blood and marrow transplantation. Blood. 2000;95:422-429.
- 14. Koc A, Pronk JC, Alikasifoglu M, et al. Variable pathogenicity of exon 43del (FAA) in four Fanconi anaemia patients within a consanguineous family. Br J Haematol. 1999;104: 127–130.
- Dokal I, Chase A, Morgan NV, et al. Positive diepoxybutane test in only one of two brothers found to be compound heterozygotes for Fanconi's anaemia complementation group C mutations. Br J Haematol. 1996;93:813–818.
- Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, et al. Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular selfcorrection. Cytogenet Genome Res. 2002;98:126–135
- 17. Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. Eur J Hum Genet. 1997;5:137–148.
- Wang L, Romero M, Ratajczak P, et al. Increased apoptosis is linked to severe acute GVHD in patients with Fanconi anemia. Bone Marrow Transplant. 2013;48:849–853.
- Guardiola P, Socie' G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. Blood. 2004;103:73–77.
- 20. Bonfim C, Ribeiro LL, Bitencourt M, et al. Long Term Follow up After Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia: Analysis of 126 Pts Surviving More Than 2 Years After Transplant. ASH Annual Meeting Abstracts 2012; 120: 3079.
- Chao MM, Ebell W, Bader P, et al Klin Padiatr. Consensus of German transplant centers on hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia. 2015 May;227(3):157-65.
- Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. Blood. 1996;87:386–392.
- 23. Rosenberg PS, Socie' G, Alter BP, et al. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did or did not receive transplants. Blood. 2005; 105:67–73.

#### **Correspondence:**

Dr. med. Alexandra Schifferli Oberärztin Onkologie/Hämatologie Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) Spitalstrasse 33, Postfach, CH-4031 Basel alexandra.schifferli@ukbb.ch



### **Guter Rat von der Krebsliga**

Die Broschüren der Krebsliga schaffen Orientierung für Betroffene und ihre Angehörigen. Soeben erschienen ist «Krebsmedikamente zu Hause einnehmen – Orale Tumortherapien». Andere Ratgeber wie «Krebs – was leisten die Sozialversicherungen» wurden aktualisiert.

Tabletten, Kapseln oder Dragees: Es gibt Krebsmedikamente, die von den Patientinnen und Patienten zu Hause eingenommen werden können. Dazu sind jedoch eine hohe Eigenverantwortung und das entsprechende Wissen erforderlich, wie man mit den Arzneimitteln umgeht. Wer die Häufigkeit oder die Art der Einnahme verändert, verändert allenfalls auch die Wirkung des Medikaments. Wie man Arzneimittel korrekt einnimmt, zeigt die soeben erschienene Broschüre «Krebsmedikamente zu Hause einnehmen – Orale Tumortherapien» der Krebsliga.

Aktualisiert wurde die Broschüre «Krebs – was leisten die Sozialversicherungen». Sie schafft Orientierung in finanziellen Fragen, mit denen Krebsbetroffene und ihre Angehörigen im Lauf einer Krankheit konfrontiert werden können wie z. B. welche Versicherung zuständig ist, wenn man seine Stelle wegen Krebs verliert oder wer die Kosten für eine Perücke trägt.

Das Sortiment der Informations- und Ratgeberbroschüren der Krebsliga umfasst rund 150 Titel. Das Angebot wird laufend erweitert. Neben den beiden erwähnten Broschüren erschienen dieses Jahr aktualisierte Versionen zu «Magenkrebs – Magenkarzinom», «Speiseröhrenkrebs – Ösophaguskarzinom» und auf Französisch «Le cancer du côlon et du rectum». Die Nachfrage zeigt, wie wichtig die Broschüren für Betroffene und ihre Nächsten sind: 2015 gab die Krebsliga rund 140 000 Broschüren ab.

Die Broschüren können kostenlos bezogen werden unter www.krebsliga.ch/shop.



Schaffen Orientierung: Die kostenlosen Broschüren der Krebsliga

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

#### CAS «INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE» 2016 - 2018

#### **Einzel-Workshops**

27.10.2016: Haus der Krebsliga Schweiz

Vor- und Nachmittag: Einführung in die Psychoonkologie: Konzepte der Onkogenese

17.11.2016: Haus der Krebsliga Schweiz

Nachmittag: Allgemeine Tumoreinteilung und Staging, Lungenkrebs, HNO-Krebs

15.12.2016: Haus der Krebsliga Schweiz

Nachmittag: Brustkrebs / Hoden CA / Melanom

16.03.2017: Inselspital, Bern

Vormittag: Onkologische Behandlung (Prostata CA / Lymphome, Nieren CA)

Nachmittag: Männerbetreuung

Weitere Einzel-Workshops siehe unter www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel\_workshops

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

#### «KOMMUNIKATIONSTRAINING»

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

Nr. 152 10.-11.11.2016 Olten

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

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

#### «KOMMUNIKATIONSTRAINING»

#### Neues Trainingsseminar für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

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

Nr. 604 11.-12.11.2016 Basel

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27, kurse-cst@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/cst\_d

#### «MIEUX COMMUNIQUER»

#### Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

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

No. 233 05.-06.12.2016 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, 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. 315 13.-14.10.2016 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, www.legacancro.ch/cst\_i



## Onkologische Versorgungsforschung auf den Weg gebracht

Peggy Janich, Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich Forschung, Innovation & Entwicklung, Krebsliga Schweiz

Die «Nationale Strategie gegen Krebs 2014-2017» beabsichtigt, neue Wege für die Vorsorge und Betreuung bei Krebserkrankungen aufzuzeigen und nachhaltig zu verankern, sowie Forschungsbereiche mit Entwicklungsbedarf zu stärken. Bei der Umsetzung dieser Ziele ist das Projekt «Versorgungsforschung» einen entscheidenden Schritt vorangekommen: Die Rahmenbedingungen und Ziele eines neuen Förderprogramms zur «Stärkung der onkologischen Versorgungsforschung in der Schweiz» sind definiert. 2016 wird erstmals ausgeschrieben.

Eine Verbesserung der Behandlungsmethoden, um so viele Krebspatienten wie möglich heilen zu können, ist das Hauptziel der meisten klinischen Forschungsbemühungen im Bereich der Onkologie. Doch abgesehen von einer erfolgreichen Behandlung rücken zunehmend auch andere Fragen in den Fokus des Interesses von Krebspatienten, ihren Angehörigen und den versorgenden medizinischen Fachkräften. Die meisten dieser Fragen betreffen psychosoziale, ökonomische und andere medizinische Aspekte, die nur mit den Methoden der Versorgungsforschung vernünftig angegangen werden können.

Die Versorgungsforschung (engl. health services research) wird neben der biomedizinischen Grundlagenforschung und der klinischen Forschung oft als die dritte Säule der Gesundheitsforschung bezeichnet. Während die biomedizinische Grundlagenforschung anhand von Zellen, Geweben oder Tiermodellen versucht, neue Erkenntnisse zu biologischen Prozessen zu gewinnen, steht bei der klinischen und der Versorgungsforschung der Mensch im Mittelpunkt. In der klinischen Forschung wird die Wirksamkeit neuer Therapien jedoch meistens nur an klar definierten und ausgewählten Patientinnen und Patienten (der so genannten Studienpopulation) untersucht. Die Versorgungsforschung hingegen interessiert sich für die Wirksamkeit von Behandlungen und Versorgungsleistungen unter Alltagsbedingungen. Sie untersucht, wie Menschen optimalen Zugang zu einer bestmöglichen medizinischen Versorgung erhalten und wie man diese möglichst effizient gestalten kann, damit sie von grösstem

Nutzen für alle Patientinnen und Patienten ist. Der Begriff «Versorgung» bezieht sich hierbei nicht nur auf Patienten, sondern auch auf die gesunde Bevölkerung (z.B. in der Prävention).

Erste landesweite Bestrebungen zur Stärkung der Versorgungsforschung wurden 2012 von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zusammen mit der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung im Rahmen eines vierjährigen Förderprogramms unternommen. Seit 2015 besteht auch ein Nationales Forschungsprogramm «Gesundheitsversorgung» (NFP 74) des Schweizerischen Nationalfonds (SNF), welches sich mit drängenden Fragen zur Über-, Unter- und Fehlversorgung, der Zusammenarbeit von Gesundheitsfachpersonen sowie der Versorgung chronisch Kranker beschäftigt. Beide Förderprogramme erstrecken sich jedoch nicht primär auf den Bereich der Onkologie. Doch aufgrund der weltweit reduzierten Sterberate bei Tumorerkrankungen und der steigenden Lebenserwartung der Menschen stellt Krebs auch in Zukunft eine besondere Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar. Auch in der Schweiz hat man den erhöhten Bedarf an effizienter und qualitativ hochstehender Versorgung in diesem Bereich erkannt. Dabei soll die onkologische Versorgungsforschung mögliche Wege aufzeigen, wie man zu guter Versorgung gelangt, um die zukünftigen Herausforderungen meistern zu können.

Basierend auf den Vorarbeiten von SAMW und SNF hat die Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) im Zusammenhang mit der «Nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2017» die Leitung bei der Umsetzung eines Förderprogramms übernommen, das sich speziell auf die Stärkung der onkologischen Versorgungsforschung ausrichtet. Mit Unterstützung von der Stiftung Accentus (Marlies-Engeler-Fonds), die weltweit bereits mehr als 1000 gemeinnützige Projekte gefördert hat, hat die KFS 2016 erstmalig einen Aufruf zur Einreichung von Forschungsgesuchen gestartet. Die Ausschreibung soll einmal jährlich bis zum Jahr 2020 wiederholt werden.

Es ist vorgesehen, jedes Jahr zwei bis vier Forschungsprojekte sowie mehrere kleine Forschungsarbeiten in Form von Masterarbeiten, Literaturrecherchen, Pilotprojekten oder ähnlichem zu unterstützen. Die jährliche Fördersumme beläuft sich auf eine Gesamthöhe von einer Million Franken. Die einzelnen Forschungsgesuche werden dabei von einer unabhängigen Kommission aus nationalen und internationalen Experten begutachtet, die aus den verschiedensten Bereichen der Versorgungsforschung stammen. Das Programm steht allen Forschenden offen, die an Schweizer Universitäten, Spitälern, Forschungs- und Beratungsinstituten oder Dienstleistungsunternehmen des Gesundheitswesens tätig sind.

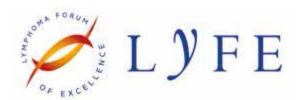
Begrüsst werden vor allem Projekte, die sich entlang des so genannten Patientenpfads orientieren. Dieser setzt bereits bei der Vorsorge und Früherkennung von Krebs an und beschreibt dann den langen Weg über Diagnose, Behandlung, Rehabilitation und Reintegration, bis hin zu Palliative Care oder Survivorship. Ziel des Versorgungsforschungsprogramms ist es, Erkenntnisse zu gewinnen, die zu einer Optimierung der Versorgung in diesen Bereichen führen oder zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit einem Krebsleiden beitragen. Diese Ergebnisse dienen nicht nur den Patienten, ihren Angehörigen und den Gesundheitsfachpersonen, sondern auch den Entscheidungsträgern aus Politik und Wirtschaft, die eventuell notwendig werdende Anpassungen im Gesundheitswesen in die Wege leiten können.

#### **Korrespondenz:**

Dr. Peggy Janich Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich Forschung, Innovation & Entwicklung Krebsliga Schweiz Effingerstrasse 40, CH-3001 Bern Tel. +41 (0)31 389 93 63 peggy.janich@krebsliga.ch http://www.krebsliga.ch/forschung

#### Rheinschlucht







# LyFE - Lymphoma Forum of Excellence "What's new in lymphoid neoplasias?"

Since 2004, the Oncology Institute of Southern Switzerland (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, IOSI) has organized a yearly course in which the latest knowledge in lymphoid neoplasias, including myelomas, is summarized. A particular feature of the course is the fact that each pupil has to present a clinical case, which will be discussed by an expert panel. For the first time, these cases will be the starting point for most lectures, which will mainly give an update on that topic.

Accepted participants: maximum 25 on a first-come/first-served basis.

The next LyFE course will take place in Bellinzona on **February 3-5, 2017**, starting mid-morning of Friday 3<sup>th</sup>. In 2017 the course will be attended also by the participants of the Certificate of Competence in Lymphoma (CCL), organized by ESO in conjunction with the University of Ulm.

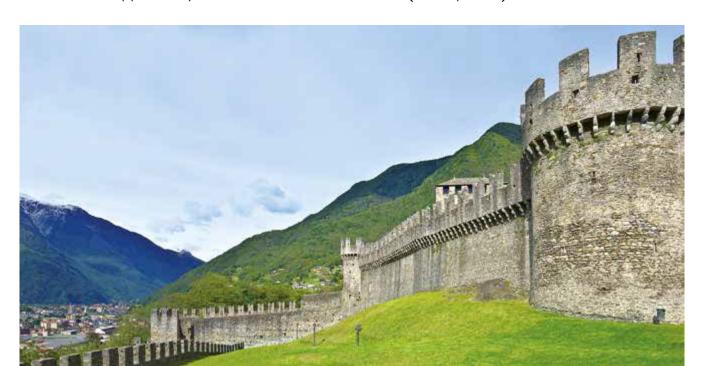
Participants will have to cover only the travelling expenses and dinners. Registration, accommodation, lunches and coffee breaks are covered. For participants outside Switzerland, grants are available for the travelling expenses.

For further information and registration (deadline: 30th November 2016), you may contact:

IOSI Scientific Secretariat Ospedale San Giovanni 6500 Bellinzona, Switzerland Tel. +41 (0)91 811 86 66

info@lymphomaforum.ch, www.lymphomaforum.ch

The course is supported by Educational Grants from Gilead (main sponsor), Roche and Takeda.





## Vorstellung psychoonkologischer Forschungsprojekte in der Schweiz – Teil II

Diana Zwahlen, Vorstand SGPO

Im zweiten Teil der Vorstellung psychoonkologischer Forschungsprojekte in der Schweiz präsentieren drei weitere Forschungsgruppen ihre Projekte. Ein Projekt befasst sich mit spezifischen Belastungen im Zusammenhang mit einer radiotherapeutischen Behandlung. Zwei Projekte befassen sich mit jungen von Krebs betroffenen Frauen und dem Thema Fertilität, respektive Fertilitätserhaltung.

#### Psychosoziale Belastungen während der Radiotherapie Eine qualitative Studie zu psychosozialen Belastungen und deren Bewältigung im Zusammenhang mit der Radiotherapie

Mai 2015

Autoren: Angelika Roduner, Max Emch Referentin: Dr. sc. nat. Regula Wagner-Huber Institution: ZHAW Angewandte Psychologie in Zusammenarbeit mit der Radioonkologie des

Kantonsspitals Winterthur

Die Anzahl der Krebsneuerkrankungen wird in der Schweiz auf 37'000 pro Jahr geschätzt (Krebsliga Schweiz, 2014). Dabei wird davon ausgegangen, dass zwei Drittel aller Patienten / Patientinnen im Verlauf einer onkologischen Behandlung eine Radiotherapie erhalten (Leischner, 2014). Der aktuelle Stand der Forschung zeigt, dass die Radiotherapie mit einer Vielzahl von verschiedenen psychosozialen Belastungen einhergehen kann. Diese können sowohl in der unmittelbaren Behandlungssituation, als auch im sozialen Umfeld und Alltag auftreten.

Ziel der Studie war es, im Rahmen eines qualitativen Designs psychosoziale Belastungen, die im Rahmen einer radiotherapeutischen Behandlung auftreten können zu eruieren, sowie den Umgang mit diesen Belastungen zu untersuchen. Im Kantonsspital Winterthur wurden 20 Radioonkologie-Patienten / -Patientinnen zwischen 36 und 79 Jahren mit unterschiedlichen Krebsdiagnosen mittels problemzentrierten Interviews befragt. Die Datenaufbereitung erfolgte anhand einer strukturierten Inhaltsanalyse. Die Ergebnisse zeigten, dass die hauptsächlichen Belastungen von den Betroffenen ausserhalb der Behandlungssituation (im sozialen Umfeld und Alltag) wahrgenommen werden. Dabei scheinen diese Belastungen hauptsächlich durch körperliche Beschwerden / Nebenwirkungen ausgelöst zu werden. Im Umgang mit diesen Belastungen wurden v.a. handlungsbezogene Bewältigungsformen angegeben. Die Studie kam zum Schluss, dass die Patienten / Patientinnen soweit wie möglich aktiv in den Behandlungsprozess miteinbezogen werden sollten, um ihnen so ein gewisses Mass an Partizipation zu gewährleisten.

Kontakt: rodunang@students.zhaw.ch; emchmax1@students.zhaw.ch



#### Schwangerschaftsergebnisse und Unbedenklichkeit eines Unterbruchs der Hormontherapie bei jungen Frauen mit einem Mammakarzinom mit Kinderwunsch: Psychoonkologische Begleitstudie des POSITIVE Trials (IBCSG 48-14/BIG 8-13)

Ribi, K.1, Pagani, O.2, Bernhard, J.1,3

- <sup>1</sup> International Breast Cancer Group (IBCSG), Bern
- <sup>2</sup> Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI), Bellinzona
- <sup>3</sup> Inselspital Bern

Das Gebäralter der Frauen hat sich in den letzten Jahrzehnten erhöht, so dass ein Mammakarzinom bei jungen Frauen oft vor dem Abschluss der Familienplanung auftritt. Bei Frauen mit Kinderwunsch, die als Teil ihrer Behandlung 5–10 Jahre Hormontherapie erhalten, kann die Empfängniswahrscheinlichkeit nach der Behandlung erheblich verringert sein. Bei diesen Frauen kann die potentielle Unfruchtbarkeit eine psychische Belastung darstellen. POSITIVE ist weltweit die erste prospektive Studie mit dem Ziel das Risiko eines Rezidivs des Mammakarzinoms im Zusammenhang mit dem vorübergehenden Absetzen der Hormontherapie aufgrund der angestrebten Schwangerschaft zu untersuchen.

Das primäre Ziel der psychoonkologischen Begleitstudie ist ein Vergleich der Veränderung der psychischen Belastung zwei Jahre nach Absetzen der Hormontherapie von Frauen, die ein Kind geboren haben oder schwanger sind und Frauen bei denen dies nicht der Fall ist. Weiter sollen Befürchtungen im Zusammenhang mit der Fertilität und Entscheidungskonflikte untersucht werden. Die Patientinnen werden zu Beginn des Unterbruchs der Hormontherapie, ein Jahr und zwei, drei und vier Jahre nach Absetzen der Hormontherapie befragt. Von insgesamt 500 Patientinnen, werden 200 für diese Begleitstudie in sechs Ländern rekrutiert. In der Schweiz haben 13 Zentren ihre Teilnahme zugesagt und werden schätzungsweise 80 Patientinnen in die Studie einschliessen. Die ersten Resultate der psychoonkologischen Begleitstudie sind in ca. 6 Jahren zu erwarten. Sie sollen zu den Grundlagen einer umfassenden Betreuung dieser Frauen beitragen.

Kontakt: karin.ribi@ibcsg.org

## Krebsbehandlung oder / und Fertilitätserhaltung – online Entscheidungshilfe zur Minderung des Entscheidungskonflikts junger Krebspatientinnen

Ehrbar, V.<sup>1</sup>, Urech, C.<sup>1</sup>, Moffat, R.<sup>1</sup>, Rochlitz, C.<sup>2</sup>, Zanetti Dällenbach, R.<sup>1</sup> & Tschudin, S.<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Universitätsspital Basel, Frauenklinik
- <sup>2</sup> Universitätsspital Basel, Onkologie

Laufzeit: Juli 2014 bis Juni 2017

Junge Krebspatientinnen sind nicht nur mit einer lebensbedrohlichen Diagnose konfrontiert, sondern möglicherweise auch mit einem Verlust der Fruchtbarkeit. Unser mehrphasiges Forschungsprojekt hat zum Ziel, Kenntnisse über die Einstellungen der Betroffenen und ihre Schwierigkeiten bei der Entscheidungsfindung für oder gegen fertilitätserhaltende Massnahmen zu gewinnen, sowie ein Instrument zu ihrer Unterstützung zu entwickeln und zu evaluieren.

Die aus dem bisherigen, teils quantitativen und teils qualitativen Teil der Studie vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der Stellenwert der Fertilität bei diesen Patientinnen hoch ist. Das Wissen um fertilitätserhaltende Massnahmen ist limitiert, ihre Einstellung dazu aber vorwiegend positiv. Der Konflikt bei der Entscheidung für oder gegen eine fertilitätserhaltende Massnahme erwies sich als be-

trächtlich. Als hilfreiche Instrumente zur Unterstützung bei dieser Entscheidung wurden Checklisten und standardisierte Entscheidungshilfen genannt.

Für die aktuelle multizentrische Studie wurde eine Online Entscheidungshilfe entwickelt. Ihre Auswirkung auf den Entscheidungskonflikt wird nun mittels Fragebogen zu drei Zeitpunkten (nach der Beratung und Nutzung des Tools, sowie ein und zwölf Monate später) geprüft. Die Kontrollgruppe, welche die Standardberatung zur Fertilitätserhaltung beim Reproduktionsmediziner erhält, wird mit der Interventionsgruppe, welche zusätzlich die Online Entscheidungshilfe nutzen kann, verglichen. Erste Resultate werden Ende 2016 erwartet.

Kontakt: Verena Ehrbar, Frauenklinik Universitätsspital Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel, verena.ehrbar@usb.ch

#### **Korrespondenz:**

Dr. phil. Diana Zwahlen Psychoonkologische Psychotherapeutin SGPO Universitätsspital Basel Medizin/Onkologie, CH-4031 Basel diana.zwahlen@usb.ch

## 2016/2017 Fortbildungen Formations continues

Onkologiepflege Schweiz Soins en Oncologie Suisse <u>Cure O</u>ncologiche Svizzera

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

09	22.09.2016	Zürich	Entscheidungen gemeinsam treffen Besser entscheiden im medizinischen Alltag dank Wissen und Erfahrung. Ein Workshop für Pflegende und Ärzte.
	29.09.2016	Olten	NEU: Patientensicherheit in der Onkologie
10	20.10.2016	Olten	Mammakarzinom – Kurs für Fortgeschrittene
	25.10.2016	Olten	Projekt «Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumortherapie». Präsentation der Evaluationsergebnisse und Erfahrungen.
	27.10.2016	Zürich	NEU: Primäre Hirntumoren und Hirnmetastasen
11	03.11.2016	Zürich	Lungentumoren – neue Ansätze in der Therapie
	10.11.2016	Olten	Gynäkologische Tumoren
	17.11.2016	Zürich	Supportive Care III Gesunde Knochen – kranke Knochen. Vertiefung Schmerzmanagement
	18.11.2016	Luzern	Pädiatrische Onkologiepflege Jugendliche mit einer onkologischen Erkrankung
	18.11.2016	Fribourg	7 <sup>ème</sup> Journée Romande de formation continue
12	01.12.2016	Zürich	Gastrointestinale Tumoren II
	08.12.2016	Olten	Gespräche über's Sterben – wie können sie gelingen?
	15.12.2016	Zürich	«target» – zielgerichtete Therapien
2017	7		
02	22.–23.02. +27.05.2017	Zürich	Basiskurs in pädiatrischer Onkologiepflege
03	23.03.2017	Bern	19. Schweizer Onkologiepflege Kongress 19e Congrès Suisse des soins en oncologie

## COOPERATIVE GROUPS: SPT

# **Creation of The Swiss group of Pharmacogenomics and Personalized Therapy (SPT)**



Vid Mlakar<sup>1</sup>, Patricia Huezo Diaz Curtis<sup>1</sup>, Pierre Baumann<sup>2</sup>, Roland P Bühlmann<sup>3</sup>, Peter Meier-Abt<sup>4</sup>, Urs A Meyer<sup>5</sup>, Marc Ansari<sup>1,6</sup>

On behalf of the Swiss group of Pharmacogenomics and personalised therapy

<sup>1</sup> CANSEARCH Research Laboratory, Geneva University Medical School, Avenue de la Roseraie 64, 1205 Geneva, <sup>2</sup> Dept Psychiatry (DP-CHUV), University of Lausanne, Site de Cery, 1008 Prilly, <sup>3</sup> Bühlmann Laboratories AG, Baselstrasse 55, 4124 Schönenbuch, <sup>4</sup> Swiss Academy of Medical Sciences, Laupenstrasse 7, 3001 Bern, Switzerland, <sup>5</sup> Biozentrum, University of Basel, Klingelbergstrasse 50/70, 4056 Basel, <sup>6</sup> Pediatric Department, Onco-Hematology Unit, Geneva University Hospital, Rue Willy-Donzé 6, 1205 Geneva

† In memory of Prof. Gérard Siest (April 9th, 2016) and his contribution to the creation of the SPT

With the development of modern drugs, it quickly became apparent that not all individuals respond equally to drug therapy. Outcomes can be multiple, ranging from a good response to non-efficacy, adverse drug reactions, or toxicity. Differences in response are attributed in part to environmental factors and to the individual's genetic predispositions [1]. The progress of molecular sciences enabled the understanding of drug mechanism, inevitably, exposing the underlying molecular differences between individuals and diseases that influence pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs. This, in turn, gives the opportunity to identify individuals and diseases that will react differently to the given drug based on their genetic composition. The study of how individuals respond to drugs because of their genetic background has been termed pharmacogenetics or pharmacogenomics [1]. Pharmacogenomics is thus a multidisciplinary science with the great potential to translate findings to benefit the patients by individualizing therapy and provide new targets for drug development [1]. Combining such a diverse array of approaches stipulates a need for a platform broad enough to be able to address the most challenging problems of individualized medicine. For this reason The European Society of Pharmacogenomics and Personalized Therapy (ESPT) was established to offer the opportunity to exchange information, share ideas over a broad spectrum of scientific disciplines [2].

On the 3<sup>rd</sup> of February 2016 a constitutive assembly of the Swiss Group of Pharmacogenomics and Personalized Therapy (SPT) was held in Bern. The SPT was created as a section within the Swiss Society of Pharmacology and Toxicology Clinics (SSCPT, President: Dr. Hugo Kupferschmidt) by researchers active in the field of pharmacogenomics and will serve as a Swiss national point for the ESPT (Chairman: prof. Gerard Siest†, Nancy). The SPT group aims to build and promote the goals of the ESPT,

which are «leadership and innovation in science and education to enhance the scientific basis and quality of diagnosis and therapy for patients throughout the world.» For this reason both societies combine and welcome experts from various fields of basic molecular and biochemical sciences, to clinically oriented sciences and practitioners such as hospital clinicians, pharmacologists and pharmacists. The ESPT specifically offers opportunities for easy and flexible creation of subgroups and committees within the society such as scientific and clinical implementation committees for: Drug Transporters, Endobiotic and Drug interaction, Transcription factors and Pediatric individualized treatment in oncology and hematology committees. These committees aim to promote cooperation between individuals and institutions and to facilitate transfer and harmonization of pharmacogenetic testing, to bring together basic and translational research, to educate health professionals throughout Europe and to become a partner for industry and regulatory bodies [2]. Along with scientific work, the ESPT strongly emphasizes education by implementing an annual school of Pharmacogenomics, annual ESPT congress and publication of its official journal Drug metabolism and personalized therapy (www.esptnet.eu). The ESPT emphasizes informal structure that allows for a greater personal initiative. The society encourages dynamic national activity, which is why the creation of the SPT was warmly welcomed.

#### References

- 1. Wang, L., *Pharmacogenomics: a systems approach.* Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2010. 2(1): p. 3-22.
- 2. An update from The European Society of Pharmacogenomics and Theranostics. Pharmacogenomics, 2012. 13(2): p. 133-135.

#### **Correspondence:**

Dr. med. Marc Ansari Geneva University Hospital Pediatric Department, Onco-Hematology Unit Rue Willy-Donzé 6, CH-1205 Geneva marc.ansari@hcuge.ch

### «Frauen, übernehmt Verantwortung!»

Ein Gespräch mit Prof. Monica Castiglione, im Nachgang zur Verleihung des Krebspreises 2015 in Verdankung ihrer Verdienste für die onkologische Forschung in der Schweiz.

Das Gespräch führte Rudolf Maibach, IBCSG Koordinationszentrum, Bern

## RM: Monica, warum hast Du dich für eine Karriere in der Onkologie entschieden?

MC: Das Medizinstudium absolvierte ich in Bern. Als es um die Spezialisierung ging, weckte Aron Goldhirsch, der damals unter der Leitung von Prof. Brunner in der Medizinischen Onkologie des Inselspitals arbeitete, mein Interesse für die Krebsforschung und -Behandlung. Schnell war ich fasziniert von der wichtigen Stellung der Forschung in der Onkologie. Diese Faszination ist mir bis heute erhalten geblieben, wir können uns nie auf den Lorbeeren ausruhen, denn je mehr wir über die Vielfältigkeit des Brustkrebses wissen, desto klarer ist auch, dass wohl noch lange bei den Therapieoptionen Verbesserungsbedarf bestehen wird. Zwar wurden grosse Fortschritte gemacht; nehmen wir das Beispiel des metastasierten Mamma-Karzinoms. Eine meiner Patientinnen, welche vor 6 Jahren gerade nach der Pensionierung mit Brustkrebs und Lebermetastasen diagnostiziert wurde, hatte sich aufs Reisen im Ruhestand gefreut, und war entsprechend verzweifelt über ihre Diagnose. Vor Jahren hätte diese Patientin nicht lange überlebt. Heute ermöglicht aber ihre Behandlung, den Tumor unter Kontrolle zu halten; nicht nur geht es ihr gut, mittlerweile plant sie gerade ihre nächste Überseereise! Dies als Beispiel dafür, dass mit den heute vorhandenen Behandlungsoptionen doch sehr viel erreicht werden kann. Als ich damals in der Onkologie anfing, wurde gerade die erste Generation von Studien des Ludwig Instituts durchgeführt. Die Mitarbeit in einem wunderbaren Team von herausragenden Forschern wie Rich Gelber, Alan Coates und Aron Goldhirsch bedeutete klinische Forschung an vorderster Front und war unglaublich motivierend.

#### RM: Die Forschung hat sich seither stark verändert.

MC: Damals sprach man ganz einfach von Brustkrebs, es war eine einzige Krankheit. Die Ludwig-Studien III und IV verglichen chemo-endokrine Behandlung mit endokriner Behandlung und einem Standardarm ohne adjuvante Behandlung. Die Bestimmung der Hormonrezeptoren steckte damals noch in den Kinderschuhen und

wurde nicht für die Patientenselektion benützt. Erst später zeigte Craig Jordan, der Erfinder des Tamoxifens, dass Rezeptor-negative Patientinnen nicht auf Tamoxifen ansprechen. Seine Entwicklung beruht unter anderem auf der Vorarbeit von Elwood V. Jensen, der als «Vater der Hormonrezeptoren» gilt. Er war damals Forschungsdirektor im Ludwig-Institut für Krebsforschung in Zürich und bereits eine Be-



Prof. Monica Castiglione

rühmtheit. Sein Audit-Besuch des Ludwig-Instituts am Inselspital Bern liess mich vor Ehrfurcht fast erstarren, aber ist mir in bester Erinnerung!

Heute, 40 Jahre später, wird die Durchführung von klinischen Studien durch die Auffächerung der Krankheit in eine Vielzahl von Subtypen immer herausfordernder. Andererseits haben wir heute durch die immer detailliertere Charakterisierung der Tumoren die Chance, vielen Patientinnen eine unwirksame und zugleich toxische Behandlung zu ersparen.

## RM: Was braucht es deiner Meinung nach, um in der Schweiz die klinische Forschung weiter zu stärken?

MC: Es braucht eine Kultur der klinischen Forschung. Dazu gehören verschiedene Elemente. Die Verpflichtung der Brustzentren, an Studien teilzunehmen ist entscheidend, denn die Patientinnen erhalten die Chance, in einem Protokoll behandelt zu werden, und die Ärzte beteiligen sich an der Weiterentwicklung der Therapie. In der Schweiz benötigen wir zudem eine bessere Zusammenarbeit zwischen den Gynäkologen und Onkologen. Nur wenn diese funktioniert, können Patientinnen erfolgreich für die Teilnahme an Studien rekrutiert werden. Der Chi-

rurg und die Onkologin sollen gemeinsam eine Therapiestrategie entwickeln, so dass je nach Präsentation zum Beispiel eine neo-adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden kann.

Ein weiteres Element wäre ein verbessertes Verständnis von regulatorischer Behörde, Spitalverwaltung und Ethikkomitee für die Ziele, Möglichkeiten und Chancen der Therapieoptimierung, welche ja durch die akademische Forschung angestrebt wird.

Die Gründergeneration der Professoren Alberto, Marz, Brunner, Obrecht hatten ihre Ausbildung in den USA erhalten und waren entscheidend, um die klinische Forschung auch in die Schweiz zu lancieren. Zur Durchführung von Studien gründeten sie die SAKK als kooperative Gruppe, analog den grossen Gruppen in den USA. Leider wurde die Gründung eines National Cancer Institute (NCI) nach dem Vorbild der USA verpasst. Das Fehlen eines NCI trägt dazu bei, dass die Finanzierung der Krebsforschung bescheidener ausfällt als für Bundesinstitutionen; nimm als Beispiel die Eidgenössischen Technischen Hochschulen: deren grosse Wahrnehmung in der Öffentlichkeit geht einher mit entsprechender finanzieller Unterstützung; beides fehlt bei der Krebsforschung.

Hemmend auf die klinische Forschung wirken sich auch die regulatorischen Anforderungen an Therapiestudien, welche immens gewachsen sind mit entsprechender Kostenfolge; Bewilligungen müssen hier und dort eingeholt werden, das Protokoll, welches früher auf wenigen Seiten Platz fand, muss heute jeden Aspekt umfassend abdecken und wird deshalb viel zu lang. Dazu kommt noch die juristische Absicherung gegen sämtliche denkbaren Situationen, eine Entwicklung welche in den USA vorgespurt wurde, heute aber auch in der Schweiz um sich greift. Wir haben zwar hierzulande erst wenige Haftpflichtfälle, aber deren Häufigkeit nimmt zu. Wir haben uns zu einer Gesellschaft des Geldes entwickelt...

Nochmals, nach wie vor fehlt die Kultur der klinischen Forschung: die Patienten fragen kaum ob sie in einer Studie teilnehmen können.

## RM: Wo würdest Du ansetzen, um die Forschung zu fördern?

MC: Das Bewusstsein für die Forschung muss bereits bei den Kindern geweckt werden, in der Schule sollte mehr über das Leben statt über die Zahl  $\pi$  gelehrt werden, ich habe sie jedenfalls nie mehr benötigt nach der Schulzeit! Man sollte die Arbeit der klinischen Forschung bereits in der Schule vorstellen. Leider fehlen die Leute mit Bekanntheitsgrad und Ausstrahlung, welche in den Medien

regelmässig die Forschung in den Fokus stellen würden. Forschungserkenntnisse sollten vorgestellt und diskutiert werden, damit die Leute sich deren bewusst sind, und sich nicht erst nach einer Krebsdiagnose damit beschäftigen.

#### RM: Wie siehst Du die Rolle der Patientinnen?

MC: Europa Donna ist in den meisten Ländern vorhanden, auch in der Schweiz. Die Präsidentin Donatella Corbat leistet einen unglaublichen Einsatz. Dennoch hat die Organisation in der Schweiz nur etwa 300 Mitglieder; es gibt aber 5'600 neue Brustkrebse pro Jahr in der Schweiz, und etwa 20'000 Frauen leben mit Brustkrebs. Woher kommt diese Diskrepanz? Die betroffenen Frauen, möchten meist nichts mehr wissen von ihrer Krankheit, wenn sie die adjuvante Behandlung hinter sich haben, was ja auch begreiflich ist, da es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt und man sich mit Gedanken über Leben und Tod auseinandersetzen muss. Begreiflich, aber auch traurig, weil sie doch etwas für andere Patientinnen erreichen könnten, zB mit dem Einsatz für flächendeckendes screening. Europa Donna hat sich dafür stark gemacht, denken wir an die Büstenhalteraktion im Oktober 2008 auf dem Bundesplatz: 1500 Büstenhalter hängte Europa Donna an Wäscheleinen auf dem Bundesplatz, symbolisch für die 1500 Patientinnen welche jährlich in der Schweiz an Brustkrebs sterben. Aber schliesslich fanden sich nur ein paar hundert Frauen für die Demo ein und die Politiker interessierten sich nicht dafür. An was liegt es, dass die Organisation nicht mehr Patientinnen, aber auch deren Verwandte sowie gesunde Frauen rekrutieren kann - trägt vielleicht eine falsche Bescheidenheit der Schweizer dazu? Will man sich hierzulande nur ungern öffentlich engagieren? Die Kampagnen, welche in den USA durchgeführt werden, sind sehr eindrücklich, so kann zum Beispiel die Susan G Komen for the Cure Foundation hunderte Millionen Dollars sammeln, da sind wir Waisenknaben. Nochmals: die Sensibilisierung der Bevölkerung fehlt, bei den Betroffenen, aber auch bei deren Verwandten und der ganzen Gesellschaft.

## RM: Und wie steht es mit der Rolle der Frauen in der Forschung?

MC: Zum Glück gibt es ein paar ausgezeichnete Forscherinnen, aber sie sind doch in der Minderheit, es würden noch viele mehr benötigt. Immer noch mangelt es an Nachwuchs. Das Problem ist, dass zwar 60% der Studierenden Frauen sind, aber viele ihren Beruf nicht ausüben, so dass schliesslich viel weniger Frauen als Männer als Mediziner aktiv sind. Die Frauen limitieren sich selbst! Aus für mich nicht verständlichen Gründen hängen viele den Medizinerberuf an den Nagel. Die Arbeitzeiten sind

heute recht gut geregelt, es gibt auch die Möglichkeit des job sharing. Während einigen Jahren führte ich zusammen mit Kollegen eine Veranstaltung für Medizinstudentinnen durch, um sie zu motivieren, dran zu bleiben. Es überraschte mich immer wieder, wie viele dieser jungen Frauen die Familiengründung in den Vordergrund stellten und von Anfang an nur ein 50% Arbeitspensum anstrebten. Dabei wäre doch ein Pensum von 80% heutzutage ohne weiteres machbar! Vollends unverständlich war mir, dass einige ihren Haushalt selbst erledigen wollten; als ausgebildete Medizinerin kann ich doch Besseres und auch Interessanteres machen als zu putzen und Hemden zu bügeln! Ist etwa der Frühlingsputz wichtiger als die Behandlung von Patienten?! Kommt hinzu, dass das Geniessen einer teuren, 12-jährigen Ausbildung auch eine Verantwortung und eine Gestaltungsmöglichkeit gegenüber der Gesellschaft mit sich bringt, welche wir Frauen nicht leichtfertig aufgeben sollten.

Vor 30 Jahren, als meine Kinder noch klein waren und die Frage für mich aktuell war, musste ich mir von einem Lokalpolitiker sagten lassen, Kinderkrippen seien in unserer Gemeinde doch nicht nötig, und die Kinder müssten bei der Mama aufwachsen! Krippen seien höchstens für die ärmsten Familien nötig, die ohne das Einkommen der Frau nicht durchkommen. Ich wurde gefragt, wie oft pro Woche ich einen Betreuungsplatz benötigen würde. Mein Hinweis, dass ich diesen nicht ein paar Stunden sondern fünf Tage pro Woche benötige, machte ihn sprachlos. Heute hat sich die Situation immerhin wesentlich verbessert, obwohl die Schweiz bezüglich Kinderbetreuung dem restlichen Europa immer noch hinterher hinkt.

Wie gesagt, wir benötigen das Engagement der Schweizerinnen auf allen Ebenen.

#### **Korrespondenz:**

Dr. Rudolf Maibach rudolf.maibach@ibcsg.org

Prof. Dr. med. Monica Castiglione monica.castiglione-gertsch@hcuge.ch

#### Arosa



#### **IBCSG Clinical Trials**

Rudolf Maibach, IBCSG Coordinating Center, Berne

#### IBCSG 42-12 SNAP

The trial evaluates in a randomized phase II fashion three different schedules of nab-Paclitaxel in patients with histologically or cytologically confirmed HER2-negative metastatic (stage IV) breast cancer who have not received any prior chemotherapy. The acrynom stands for <u>S</u>chedules of <u>NA</u>b-<u>P</u>aclitaxel.

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

On August 7, 2015, the trial reached the recruitment goal of 258 patients. Treatment and followup continued. Now the trial is being evaluated. The results will be presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium in December 2016. The main publication is being prepared in parallel to the conference presentation.

#### **IBCSG's Program for Young Patients:**

#### IBCSG 43-09 HOHO

IBCSG 43-09 is the Young Women's Breast Cancer Study, and HOHO stands for "Helping Ourselves Helping Others". It is a longitudinal cohort study of 300 young women with breast cancer (early or advanced) in selected institutions in Europe. All eligible patients treated at each center are invited to join the cohort. Patient surveys and medical record review are utilized. Women are surveyed every 6 months for the first 3 years after diagnosis, then yearly thereafter for an additional 7 years (for a total follow-up of 10 years following diagnosis). The study has two main objectives:

- 1. To identify in selected institutions in Europe a cohort of young women (age 18-40) newly diagnosed with breast cancer (early or advanced) to assess a broad range of variables at baseline and over the course of the ensuing 10 years.
- 2. To characterize this population at diagnosis and in follow-up regarding disease and psychosocial outcomes (e.g., presentation and disease characteristics, fertility and menopausal issues, and long term outcome).

On January 14, 2016 the target accrual of 300 patients has been reached. The first abstract reporting baseline data has been submitted to SABCS 2016.

#### IBCSG 48-14/BIG 8-13 POSITIVE

The best available evidence suggests that pregnancy after breast cancer does not negatively impact disease outcome and is safe for the offspring but no definitive information is available to recommend a safe interval from BC diagnosis to pregnancy. The POSITIVE trial will investigate endocrine therapy (ET) interruption to enable conception for young women between 18 and 42 years of age with endocrine responsive early breast cancer who received adjuvant ET for 18 to 30 months and wish to attempt pregnancy. The main objectives are:

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

The trial will also allow for the testing of biologic correlates of pregnancy and disease outcome.

A psycho-oncological companion study (POCS) evaluating psychological distress, fertility concerns and decisional conflict in young women who participate in POSITIVE has been developed and is being activated in sites interested and capable to conduct it.

A total of 500 patients are planned to be recruited into the trial from centers worldwide in approximately 4 years. In Switzerland, 13 planned sites are open. The Institute of Oncology of Southern Switzerland is the first site which has opened the trial worldwide, and has accrued the first patient in December 2014. This same patient has now delivered her baby on July 26, 2016 – this is the first baby delivered by a trial participant! Brustkrebszentrum Zürich, Kantonsspital Baden and Inselspital Bern have accrued 3 patients respectively.

As of now, the trial has been activated in 64 sites from 12 countries (Switzerland-SAKK, Australia, Italy, Belgium, Spain-SOLTI, Greece-HORG, Slovenia, USA-Alliance, Canada-CTG, Japan-JBCRG, Portugal-SOLTI and Netherlands) with an accrual of 48 patients overall in the main trial and 34 patients in the POCS.

#### **Correspondence:**

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

## COOPERATIVE GROUPS: ETOP

## **European Thoracic Oncology Platform (ETOP)**

Heidi Roschitzki, ETOP Coordinating Office, Berne

#### ETOP / IFCT 4-12 STIMULI

STIMULI is a randomised, multi-centre, open-label trial that tests the efficacy and tolerability of the standard treatment alone or with subsequent consolidation with the immune checkpoint inhibitors ipilimumab and nivolumab in patients with limited disease SCLC, with progression-free survival and overall survival as combined primary endpoints.

ETOP is the sponsor of this trial, which is conducted in collaboration with the IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique). Switzerland, France, Spain, Belgium, the Netherlands, Germany and the United Kingdom with total 51 sites will participate in this trial. The protocol amendment was activated in September 2015 and the total accrual as of 16 August 2016 is 63 enroled patients, of which 32 have been randomised so far (12 under the amendment).

#### ETOP 5-12 / EORTC 8111 SPLENDOUR

SPLENDOUR is a randomised, open-label, phase III trial evaluating the addition of denosumab, a monoclonal antibody targeting and inhibiting RANKL, to standard first-line anticancer treatment in advanced NSCLC. ETOP is the sponsor of this trial, which is conducted in collaboration with EORTC as coordinating group. 1000 patients will be enrolled within approximately three years.

The total accrual as of 16 August 2016 is 406 patients, with 298 being contributed by ETOP sites and 78 of these by the eight participating SAKK sites.

A protocol amendment, mainly relating to protocol clarifications, is currently in preparation.

#### **ETOP 6-14 NICOLAS**

Over the past decade, sequential or concomitant chemotherapy and radiotherapy have become the treatment of choice for locally advanced stage III NSCLC. One attempt to improve the long-term survival is an immunotherapeutic strategy, for example by targeting PD-1, a cell surface molecule on activated T-cells that abrogates the anti-cancer immune response. Nivolumab, a monoclonal antibody, is able to prevent the interaction between PD-1 and its ligands.

NICOLAS is an international, multi-centre phase II feasibility trial evaluating the addition of nivolumab consolidation treatment with respect to pneumonitis in patients with locally advanced stage III NSCLC treated with standard first-line chemotherapy and radiotherapy. ETOP is the sponsor of this trial that was activated at the beginning of 2015. The accrual as of 16 August 2016 is nine patients, five from Spain, three from Switzerland and one from the Netherlands.

An amendment to the trial protocol was released on 1 July 2016. The introduced changes concern the administration of nivolumab as flat dose and concurrently with radiotherapy. Until now, nivolumab has never been administered concomitantly with radiotherapy and the results from the amended NICOLAS trial protocol will provide important information on the feasibility of such an administration regimen.

Forty-three patients will be recruited from 12 sites in five countries: Switzerland, Spain, Belgium, the Netherlands and Germany. In Switzerland, five SAKK sites will participate in the NICOLAS trial.

#### ETOP 7-14 NICHE

**NICHE** is a phase II, international multi-centre clinical trial sponsored and conducted by ETOP. The primary objective is to evaluate the potential of afatinib to control disease in pre-treated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations.

The 22 patients will be recruited from six sites in four different countries; one site each in Germany and the Netherlands and two sites each in Spain and Switzerland. The University Hospital Zürich and the CHUV in Lausanne will be the referral sites in Switzerland. The trial was activated at the beginning of 2015 and the accrual as of 16 August is 11 patients; three from Spain, six from the Netherlands and two from Germany.

## ETOP 8-15 / EORTC-1416-LCG PEARLS (KEYNOTE-091)

Pembrolizumab is a monoclonal antibody, highly specific for binding to the immune checkpoint receptor PD-1 and thus inhibiting the interaction of PD-1 with its ligands PD-L1 and PD-L2.

PEARLS is an international, triple-blinded, placebo-controlled randomized phase III trial. It will prospectively investigate the benefit of adjuvant treatment with pembro-lizumab for one year versus placebo for early stage NSCLC patients, after completion of radical surgery (lobectomy/pneumonectomy) with or without standard adjuvant chemotherapy.

Merck Sharp & Dohme is the sponsor of this trial in all participating countries. The total accrual as of 16 August 2016 is 152 patients, 13 from SAKK sites.

#### **Correspondence:**

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



# 15<sup>th</sup> St. Gallen International Breast Cancer Conference 2017

Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus

15 – 18 March 2017 Austria Center Vienna / Austria





Abstract Deadline 15 December 2016

#### Information

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







## A case of classical Hodgkin lymphoma arising 10 years after liver transplantation

Zhang L<sup>1,2</sup>, Bihl F<sup>3</sup>, Bühler M<sup>4</sup>, Vannata B<sup>1</sup>, Cavalli F<sup>1</sup>, Zucca E<sup>1</sup>, Stathis A<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland
- <sup>2</sup> Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China
- <sup>3</sup> Hepatology Service, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland
- <sup>4</sup> Cantonal Institute of Pathology, Locarno, Switzerland

#### Abstract

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) represent the second most common malignancy after skin cancer in adult solid organ transplant recipients. The main recognized risk factors for the development of PTLD include latent primary Epstein-Barr virus (EBV) infection and intensive immunosuppression. However, other factors like hepatitis C virus (HCV) may contribute together with EBV infection to the development of PTLD. Classical Hodgkin lymphoma (cHL), with an incidence of approximately 1.8-3.4% of all PTLD cases, represents a minority of PTLD mainly presenting as a late transplant complication. Few cases of cHL following liver transplantation have been described. Here, we report a case of a patient with a diagnosis of cHL arising 10 years after liver transplantation for hepatitis C virus (HCV)-induced liver failure.

#### Introduction

Post-transplant lymphoproliferative disorders are lymphoid or plasmacytic proliferations that develop as a consequence of immunosuppression following solid organ or hematopoietic stem cell transplant. The incidence of PLTD following solid organ transplantation is approximately 10% and the estimated overall mortality reaches up to 50%<sup>1-3</sup>. Most cases are associated with Epstein-Barr virus (EBV)-mediated proliferation of B-cells and transformation in lymphoblastoid cells in a setting of decreased T-cell immune surveillance. PTLD may occur at any time after transplantation, however, PTLD originating from EBV-positive B-cell typically occurs in the first year post-transplantation<sup>3</sup>. The incidence of PTLD following liver transplantation is approximately 2~3%, being the lowest in comparison to the incidence after kidney (2-4%), lung (2.4-5.8%), cardiac (4.2-10%) and small bowel transplantation (11-20%) <sup>3-7</sup>.

The most widely accepted pathological classification of PTLD is the World Health Organization (WHO) classification, which divides PTLD into 6 categories: plasma-

cytic hyperplasia PTLD, infectious mononucleosis PTLD, florid follicular hyperplasia PTLD, polymorphic PTLD, monomorphic PTLD (B-and T/NK-cell types) and classical Hodgkin Lymphoma PTLD (cHL PTLD)<sup>8</sup>. Among the various histologic subtypes of PTLD, cHL is a late complication of transplantation and represents only 1.8-3.4% of all PTLD cases, most of them arising after renal transplantation, with a median time to onset of 6.8 years after transplantation. In the diagnosis of cHL PTLD, a distinction should be made with Hodgkin lymphoma-like PTLD (HL-like PTLD), which resembles classical HL with Reed-Stemberg (RS)-like cells in a background of small lymphocytes. However, HL-like PTLD, with positive CD20 staining and negative for CD15, has been included into the B-cell Monomorphic PTLD in 2008 WHO classification.

Very few cases of classical Hodgkin lymphoma after liver transplantation have been described<sup>9-11</sup>. Here we present a case of late-onset EBV-positive classical Hodgkin lymphoma that occurred 10 years after an unrelated donor liver transplantation. To our knowledge, this is the first report of classical Hodgkin lymphoma occurring with such a long interval after liver transplantation.

#### **Case Presentation**

A 61-year old male presented with a 6-months history of dysphagia and 15kg weight loss. His past medical history included chronic HCV genotype 3a infection leading to cirrhosis and hepatocellular carcinoma and an unrelated donor allograft liver transplant, which was performed 10 years prior to the onset of symptoms. The patient had also a history of hepatitis B, pulmonary emphysema related to tobacco use, and a history of heavy alcohol consumption. His immunosuppressive regimen post-transplantation consisted in tacrolimus. In 2015 the patient was treated with Sofosbuvir, Daklatasvir and Ribavirin for 6 months with sustained virologic response at 3 and 6 months, resulting in HCV clearance.

At presentation the patient had multiple superficial lymphadenopathies.

Laboratory examinations showed normal lactate dehydrogenase (LDH) (351U/L; normal range 0-500U/L), increased  $\beta 2\text{-microglobulin}$  (3.8mg/L; normal range 1.09-2.53mg/L), increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) (70 mm/h; normal range 0-10 mm/h), increased uric acid (544  $\mu\text{mol/L}$ ; normal range 202-416  $\mu\text{mol/L}$ ), normal blood counts and normal hepatic and kidney function tests. The ratio of albumin to globulin was 0.6. The patient was negative for hepatitis B surface antigen (HBsAg), positive for hepatitis B core antibody (anti-HBc), negative for hepatitis C virus RNA and negative for human immunodeficiency virus. EBV-DNA by PCR was positive with a low viremia (131 IU/ML) at the first presentation, however a repeated test few weeks later and before treatment start for the lymphoma was negative.

An esophagogastroduodenoscopy (EGD) showed esophageal candidiasis and esophageal diverticulosis. He then underwent a total-body CT scan confirming multiple swollen lymph nodes. A biopsy of enlarged lymph nodes of the left axilla showed subverted architecture and presence of Hodgkin and RS cells in a background consisting of mixed inflammatory cells (macrophages, T-cell lymphocytes, eosinophil granulocytes, and occasionally B-cell lymphocytes). Immunohistochemistry showed expression of CD30, CD15, EBV-LMP1 and PAX5 (weak) in Hodgkin and RS cells (Figure 1, Figure 2), whereas there was no expression of CD45, CD20 and CD5. EBER (EBV encoded RNA) *in situ* hybridization was positive (Figure 2). Based on these findings a diagnosis of cHL was made.

C D

To complete the staging procedures, an 18F-FDG PET/CT was performed showing intensive pathological FDG uptake in multiple lymph nodes, both below and above the diaphragm, in the bone marrow and in the spleen, which was enlarged. In addition a focal uptake was described in the anterior margin of the tongue.

Electrocardiography (ECG) was unremarkable, left ventricular ejection fraction on echocardiography was 68%. The pulmonary function test showed a mild decrease in the diffusion parameters.

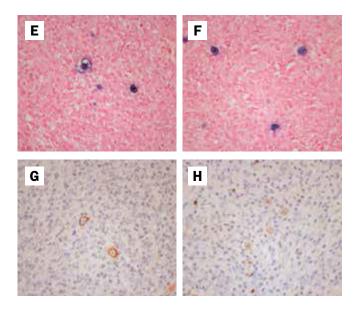
The final diagnosis was cHL PTLD stage IVB, high risk according to German Hodgkin study Group (GHSG) scoring system. Tacrolimus was suspended and the patient started on chemotherapy with the ABVD regimen using half-dose of bleomycin given as intramuscular injection for two cycles. Following the first two cycles a PET/CT was performed showing metabolic response in all sites of previous involvement (Deauville score 3), however with a slight increase of the uptake on the lesion of the tongue. The plan is to continue with 4 additional cycles of chemotherapy omitting bleomycin (AVD) given the lung emphysema and perform a biopsy of the tongue to exclude secondary malignancies given the history of the patient of smoking and alcohol consumption.

#### Discussion

The incidence of PTLD in solid organ allograft recipients ranges from 1-10% and is correlated with the type of organ transplantation, the intensity of immunosuppressive regimens used, the occurrence of viral infections and the age at transplantation<sup>12</sup>. Although PTLD are histologically heterogeneous, there is abundant evidence that EBV plays a critical role in their pathophysiology<sup>13</sup>. EBV can produce blastic transformation and uncontrolled B-cell proliferation. In healthy individuals, EBV infection is normally controlled by both antibody-based and CD4-and CD8-T-cell mediated immune responses.

It was previously reported that negative EBV serology pre-transplant is significantly associated with increased risk of non-Hodgkin lymphoma development in kidney transplant recipients<sup>14</sup>. Our patient stained positive for EBV-LMP1 and EBER on the lymph node biopsy, however his serum EBV PCR before liver transplantation is unknown. The usefulness of monitoring EBV load in liver transplant recipients has not been clearly demonstrated.

Figure 1 – Large binucleated (Reed-Sternberg cell, Figure A) and mononucleated cells (Hodgkin cells, Figure B), that express CD30 (Figure C), CD15 (Figure D).



It is generally accepted that a high EBV load does not predict the development of PTLD. Regarding our patient, at the moment of diagnosis of Hodgkin lymphoma, a test for EBV-PCR resulted in a low viral load but this was not confirmed by a repeated test performed few weeks later and before chemotherapy start (negative EBV-PCR). On the other hand, despite no definite clinical data available for liver transplant recipients, it is possible that HCV infection may also increase the risk of PTLD. In fact, retrospective data from patients who received cardiac transplants are suggesting that HCV infection may also increase the risk of developing PTLD<sup>15</sup>. Nevertheless, EBV load monitoring in adults was reported to be associated with high specificity and low sensitivity for the presence of EBV associated PTLD<sup>16</sup>.

Despite the known causative role of EBV in PTLD development, the effectiveness of antiviral agents in the treatment of EBV related PTLD is limited. Antiviral agents, such as acyclovir and ganciclovir, require phosphorylation by EBV thymidine kinase. Therefore, they were reported to inhibit lytic EBV DNA replication in vitro, but neither of them has any effect against B-cells in latent state nor on the proliferation of EBV-transformed B-cells<sup>17</sup>. Latently infected B lymphocytes do not generally express this enzyme. Therefore, antiviral agents are limited in their treatment capabilities for EBV related PTLD management. On the other hand, antiviral therapy following transplantation may have a role as prophylaxis, and it was reported to reduce the risk of PTLD in renal recipients by up to 83% in a large retrospective study on 100 patients, to whom ganciclovir may be more valid than acyclovir<sup>18,19</sup>. However, these results were not confirmed in a multi-centre retrospective study of 44,828 kidney transplant recipients, where prophylactic treatment with an-

Figure 2 – EBER (E-F) and of EBV-LMP1 (G). Weak expression of PAX5 in Hodgkin cells and strong expression in admixed non-neoplastic B-cells (H).

tiviral agents did not reduce the risk of post-transplant lymphoma<sup>20</sup>. Currently, there is no consensus regarding the use of anti-EBV antiviral prophylaxis in preventing EBV related PTLD.

HCV infection represents a risk factor for non-Hodgkin lymphoma (NHL) in the immunocompetent population, particularly for B-cell lymphomas<sup>21,22</sup>. Few studies have focused on the relationship between HCV and PTLD, and results are conflicting. Some studies conducted in single transplantation centers revealed an increased risk of PTLD associated with HCV infection<sup>15,23,24</sup>. For patients with underlying hepatitis C infection, the risk of PTLD appears to increase irrespectively of the type of immunosuppression used<sup>25</sup>. Chronic HCV infection may lead to the development of PTLD by lymphoid stimulation and clonal expansion of B-cells<sup>26</sup>. However, two large retrospective studies suggested that HCV is not a major risk factor for PTLD<sup>26,27</sup>. At a molecular level, several mechanisms have been proposed at the basis of HCV infection lymphomagenesis. Stamataki et al28 found that HCV is able to infect B-cells, but B-cells were not sufficient to support HCV replication. Co-infection with HCV and another virus might be needed for HCV infection and replication in B-cells<sup>29,30</sup> and the ability of EBV to support HCV replication has been suggested by some in vitro studies<sup>31,32</sup>, with some reports also suggesting a possible synergistic role of HCV/EBV co-infection in promoting B-cell transformation<sup>23,33,34</sup>. In addition, it has been observed that HCV envelope protein E2 delivers a co-stimulatory signal to B-cells in association with EBV<sup>33,34</sup>. However, currently there is no definite preclinical or clinical data supporting an association of HCV and EBV infection in the development of PTLD35.

Among adult solid organ recipients, PTLD may occur at any time after transplantation and EBV-positive PTLD typically occurs in the first year post-transplantation. However, cHL is seen as a late complication of transplantation with a median time to occurrence of 88 months<sup>36</sup>. Given the very low incidence of Hodgkin's lymphoma following solid organ transplantation, there is little information published regarding pathology, clinical characteristics, and management of cHL patients. Within the limited published reports<sup>9,11</sup>, our case has the latest onset of cHL PTLD in liver recipients.

Prognosis of PTLD is variable, partly due to the heterogeneity of the disease, which ranges from benign hyperplasia

to aggressive malignant lymphoma, with estimated survival rates ranging from 25-60%<sup>37</sup>. A recent study of 107 cases from the Mayo Clinic proposed a multivariate prognostic model in which performance status score of 3-4, monomorphic disease, and grafted organ involvement predicted poor prognosis<sup>38</sup>. Other negative risk factors proposed include EBV-negative status of the recipient, late onset of disease, disease involving multiple sites, advanced age, stage, elevated LDH, severe organ dysfunction, and central nervous system involvement<sup>39,40</sup>. Treatment decisions are made based on the pathological subtype, grade, and site of the tumor as well as on adequate assessment of the patient's clinical state, including transplanted organ function. Relatively little information on the prognosis of patients with cHL arising post-transplant is available in the literature. However, several cases published have shown that cHL-PTLD patients can tolerate standard chemotherapy/radiotherapy, achieve complete remission, and have a long-term disease free survival<sup>9,12,41,42</sup>. The prognosis of cHL seems more favorable than other monomorphic PLTD, but patients over 60 years of age with HL still have significantly inferior outcomes.<sup>36</sup>

Because RS-like cells may be seen in early polymorphic, and some monomorphic PTLD, the diagnosis of cHL must be based on both classical morphologic and immunophenotypic features, especially expression of CD30 and CD15 and absence of expression of CD45<sup>43</sup>. CHL-PTLD and HL-like PTLD are morphologically similar, but significantly differentiated based on immunophenotype and molecular genetic characteristics<sup>44</sup>. PTLD showing RS morphology but with strong expression of CD20 should be diagnosed as HL-like PTLD and classified as monomorphic B-cell PTLD<sup>45</sup>. Distinction from cHL-PTLD may be important for clinical management and prognosis.

Although there is no standard treatment for cHL-PTLD, the first most common management is reduction of immunosuppressive agents<sup>46</sup>. The balance between graft function and the patient's physical and tumor status should be considered. As to the presented case, at the beginning of treatment, suspension of tacrolimus was carried out according to the normal hepatic function presented at diagnosis. The patient started chemotherapy with the ABVD regimen using a reduced dose of bleomycin for the first two cycles because of his lung emphysema. Indeed, bleomycin-induced lung toxicity (BLT) has been described in HL patients treated with bleomycin containing chemotherapy regimens. The incidence in older HL patients is ranging from 5%-36%, with mortality up to 27%. The GHSG HD13 trial showed that omission of bleomycin results in an increased risk of relapse compared with standard ABVD chemotherapy<sup>47</sup>. On the other hand, there is a high risk of BLT in older HL patients receiving more than 2 cycles of ABVD<sup>48</sup>. In addition

to the older age, other risk factors, including renal insufficiency, radiation, underlying lung disease, smoking history, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) support, also increase the risk of BLT<sup>49</sup>. Therefore, we decided to start treatment with 2 cycles of ABVD with bleomycin reduced at 50% and given as an intramuscular injection. Given the good response on interim PET-CT, the patient will continue chemotherapy with the AVD regimen, a biopsy of the tongue will also be performed to exclude secondary malignancies.

In conclusion, cHL occurring after liver transplantation is a rare late transplant complication. Prognosis of cHL is more favorable when comparing to the monomorphic PTLD. There is no general consensus on the best therapeutic approaches for cHL-PTLD patients, although the most common approaches are immunosuppression reduction, chemotherapy and radiotherapy. Treatment of cHL is compatible with consideration of agent's toxicity, patient's graft function and capacity to tolerate therapy. Development of individual risk-adapted treatments may improve long-term outcome.

#### References

- Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al: Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. J Clin Oncol 13:961-8, 1995
- Newell KA, Alonso EM, Whitington PF, et al: Posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. Interplay between primary Epstein-Barr virus infection and immunosuppression. Transplantation 62:370-5, 1996
- Opelz G, Dohler B: Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant 4:222-30, 2004
- Leblond V, Choquet S: Lymphoproliferative disorders after liver transplantation. J Hepatol 40:728-35, 2004
- Jain A, Nalesnik M, Reyes J, et al: Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. Ann Surg 236:429-36; discussion 436-7, 2002
- Taylor AL, Marcus R, Bradley JA: Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. Crit Rev Oncol Hematol 56:155-67, 2005
- Nassif S, Kaufman S, Vahdat S, et al: Clinicopathologic features of post-transplant lymphoproliferative disorders arising after pediatric small bowel transplant. Pediatr Transplant 17:765-73, 2013
- 8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127:2375-90, 2016
- Bierman PJ, Vose JM, Langnas AN, et al: Hodgkin's disease following solid organ transplantation. Ann Oncol 7:265-70, 1996
- Nalesnik MA, Randhawa P, Demetris AJ, et al: Lymphoma resembling Hodgkin disease after posttransplant lymphoproliferative disorder in a liver transplant recipient. Cancer 72:2568-73, 1993
- 11. Li JX: Classical Hodgkin Lymphoma Presenting as A Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder after Organ Allograft Transplantation., 2016
- 12. Dharnidharka VR, Douglas VK, Hunger SP, et al: Hodgkin's lymphoma after post-transplant lymphoproliferative disease in a renal transplant recipient. Pediatr Transplant 8:87-90, 2004

- Dolcetti R: B lymphocytes and Epstein-Barr virus: the lesson of post-transplant lymphoproliferative disorders. Autoimmun Rev 7:96-101, 2007
- Opelz G, Daniel V, Naujokat C, et al: Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. Transplantation 88:962-7, 2009
- Buda A, Caforio A, Calabrese F, et al: Lymphoproliferative disorders in heart transplant recipients: role of hepatitis C virus (HCV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection. Transpl Int 13 Suppl 1:S402-5, 2000
- Green M, Webber SA: EBV viral load monitoring: unanswered questions. Am J Transplant 2:894-5, 2002
- 17. Green M: Management of Epstein-Barr virus-induced post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of solid organ transplantation. Am J Transplant 1:103-8, 2001
- 18. Dufour JF, Fey MF: What is the current treatment of PTLD after liver transplantation? J Hepatol 44:23-6, 2006
- Funch DP, Walker AM, Schneider G, et al: Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. Am J Transplant 5:2894-900, 2005
- Opelz G, Daniel V, Naujokat C, et al: Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on posttransplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. Lancet Oncol 8:212-8, 2007
- Silvestri F, Baccarani M: Hepatitis C virus-related lymphomas. Br J Haematol 99:475-80, 1997
- Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al: Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. JAMA 297:2010-7, 2007
- 23. Hezode C, Duvoux C, Germanidis G, et al: Role of hepatitis C virus in lymphoproliferative disorders after liver transplantation. Hepatology 30:775-8, 1999
- McLaughlin K, Wajstaub S, Marotta P, et al: Increased risk for posttransplant lymphoproliferative disease in recipients of liver transplants with hepatitis C. Liver Transpl 6:570-4, 2000
- Aucejo F, Rofaiel G, Miller C: Who is at risk for post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after liver transplantation? J Hepatol 44:19-23, 2006
- Morton LM, Landgren O, Chatterjee N, et al: Hepatitis C virus infection and risk of posttransplantation lymphoproliferative disorder among solid organ transplant recipients. Blood 110:4599-605, 2007
- Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, et al: Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. Am J Transplant 4:87-93, 2004
- 28. Stamataki Z, Shannon-Lowe C, Shaw J, et al: Hepatitis C virus association with peripheral blood B lymphocytes potentiates viral infection of liver-derived hepatoma cells. Blood 113:585-93, 2009
- Marcucci F, Mele A: Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. Blood 117:1792-8, 2011
- 30. Ito M, Kusunoki H, Mochida K, et al: HCV infection and B-cell lymphomagenesis. Adv Hematol 2011:835314, 2011
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kato N, et al: Enhancement of hepatitis C virus replication by Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen 1. EMBO J 18:5755-60, 1999
- 32. Petrova M, Kamburov V, Nikolovska D, et al: Epstein-Barr virus: is there any contribution to chronic hepatitis B and C? Liver Int 30:488-9, 2010
- 33. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al: Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 282:938-41, 1998
- 34. Park GB, Kim D, Park SJ, et al: Pre-stimulation of CD81 expression by resting B-cells increases proliferation following EBV infection, but the overexpression of CD81 induces the apoptosis of EBV-transformed B-cells. Int J Mol Med 36:1464-78, 2015

- 35. Vannata B, Arcaini L, Zucca E: Hepatitis C virus-associated B-cell non-Hodgkin's lymphomas: what do we know? Ther Adv Hematol 7:94-107, 2016
- Rosenberg AS, Klein AK, Ruthazer R, et al: Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder: A comparative analysis of clinical characteristics, prognosis, and survival. Am J Hematol 91:560-5, 2016
- Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, et al: Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. J Clin Oncol 19:772-8, 2001
- 38. Ghobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ, et al: Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. J Clin Oncol 23:7574-82, 2005
- Choquet S, Mamzer BM, Hermine O, et al: Identification of prognostic factors in post-transplant lymphoproliferative disorders. Recent Results Cancer Res 159:67-80, 2002
- Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al: Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome. Blood 92:3137-47, 1998
- 41. Basso S, Zecca M, Calafiore L, et al: Successful treatment of a classic Hodgkin lymphoma-type post-transplant lymphoproliferative disorder with tailored chemotherapy and Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes in a pediatric heart transplant recipient. Pediatr Transplant 17:E168-73, 2013
- Goyal RK, McEvoy L, Wilson DB: Hodgkin disease after renal transplantation in childhood. J Pediatr Hematol Oncol 18:392-5, 1996
- Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al: Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients -BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 149:675-92, 2010
- 44. Pitman SD, Huang Q, Zuppan CW, et al: Hodgkin lymphomalike posttransplant lymphoproliferative disorder (HL-like PTLD) simulates monomorphic B-cell PTLD both clinically and pathologically. Am J Surg Pathol 30:470-6, 2006
- Semakula B, Rittenbach JV, Wang J: Hodgkin lymphoma-like posttransplantation lymphoproliferative disorder. Arch Pathol Lab Med 130:558-60, 2006
- 46. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al: Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. Transplantation 68:1517-25, 1999
- 47. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al: Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet 385:1418-27, 2015
- 48. Boll B, Goergen H, Behringer K, et al: Bleomycin in older earlystage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood 127:2189-92, 2016
- 49. Sleijfer S: Bleomycin-induced pneumonitis. Chest 120:617-24, 2001

#### **Correspondence:**

Dr. med. Anastasios Stathis Oncology Institute of Southern Switzerland Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli CH-6500 Bellinzona anastasios.stathis@eoc.ch

## KONGRESSBERICHTE

## **«Hematological Malignancies: from Mechanisms** to Therapy» Symposium, 9-12th March 2016, Milan, Italy

Elaine Yee Lin Chung, Lymphoma and Genomics Research Program Institute of Oncology Research (IOR), Bellinzona

The three and a half day symposium (9<sup>th</sup> to the 12<sup>th</sup> of March 2016) titled «Hematological Malignancies: from Mechanisms to Therapy» was held at the European Institute of Oncology (IEO) in Milan, Italy, and it covered the most current findings in the field of leukemia and lymphoma. This report summarizes key presentations of the conference.

#### Stem Cells and Acute Myeloid Leukemia

The first session commenced with the presentation of John E. Dick from the University of Toronto on the origins of relapse in acute myeloid leukemia (AML). In AML, the cell of origin, the nature and consequences of initiating lesions and order of subsequence mutations remain poorly understood. Three lines of evidence were presented demonstrating mutations and clonal evolution in the hematopoietic stem cells (HSC) can develop into AML leukemic stem cells (LSC). 1. A common stemness program exists between AML LSC and normal HSC due to their common gene signatures. Compared to non-stem cell transcription programs, only stem cell signatures were significant independent predictors of patient survival in 4 large clinical databases of >1000 samples. 2. Clonal evolution exists in cancer stem cells (CSC) where the fittest survives. Study of paired diagnostic (Dx) and relapsed (Rx) samples revealed that individual subclones possess distinct functional growth properties and that rare Dx subclones are chemotherapy resistant and become enriched at Rx. 3. AML blasts from patients were found to contain recurrent DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 alpha (DN-MT3A) mutations at high allele frequency. HSC bearing these mutations exhibited multi-lineage repopulation advantage over non-mutated HSC in xenografts, establishing their identity as pre-leukemic-HSC (preL-HSC). These preL-HSC can be found in patients who undergo remission indicating these cells can survive chemotherapy. Thus targeting LSC and preL-HSC would improve therapy for AML patients.

The morning session continued with Ravindra Majeti from Stanford University and he presented on the role of preL-HSC in human AML. He proposed that AML develops from serial acquisition of mutations in the HSC and he investigated this model through the analysis of de novo AML and patient-matched residual HSC, which develops into preL-HSC though sequential accumulation of mutations. His team identified multiple mutations in residual HSC including isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2), tet methylcytosine dioxygenase 2 (TET2), DNMT3A and cohesin which were acquired through clonal evolution of preL-HSC. Through single cell analysis in these cells, they found that mutations in epigenetic genes occur early in the evolution of the disease while mutations in proliferative genes occur late. More importantly AML patients with high preL-HSC burden have worst prognosis compared to those patients with low preL-HSC burden signifying the pivotal role of these cells in affecting AML patients survival.

Scott Armstrong from Memorial Sloan Kettering Cancer Center presented to us the topic of epigenetic gene regulation in leukemias. Mix-lineage leukemia (MLL) is a histone methyltransferase, an important positive regulator of gene transcription. MLL-fusion oncoproteins drive the expression of homeobox genes such as HOXA cluster genes and MEIS1, which are known to induce leukemic transformation of hematopoietic progenitors. Genome-wide histone methylation studies demonstrate abnormal expression of MLL-fusion target genes is associated with specific chromatin modifications that are critical for the maintenance of leukemic gene expression. Epigenetic modifications in HOXA and MEIS1 gene expression include H3K79 methylation and H3K9 acetylation. They also found that disruptor of telomericsilencing (DOT1L) is the enzyme responsible for H3K79 methylation. Loss-of-function mouse models as well as small molecule inhibitors of DOT1L reveal the importance of this enzyme in perpetuating leukemias driven by MLL-translocations.

#### Diffuse large B cell lymphoma

The presentation by Riccardo Dalla Favera from Columbia University was the highlight of the afternoon session regarding diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). He presented new pathways in the pathogenesis of DLBCL. In order to identify the genetic lesions associated with DLBCL pathogenesis, whole-exome sequencing analysis and copy number variation analysis were used to further understand the DLBCL coding genome. Results demonstrate a set of recurrent genetic lesions regulating important pathways involved in germinal center (GC) development, including those implicated in chromatin remodeling, apoptosis, NF-κB activation and immune escape. Moreover, the B cell lymphoma 6 (BCL6) - Forkhead protein O1 (FOXO1) transcription network was identified as important for the control of GC development. FOXO1 is active in the dark zone (DZ) of the GC compared to the light zone (LZ) where BCR-mediated AKT signaling in the LZ sequesters FOXO1 via phosphorylation. BCL6 and FOXO1 function as transcription repressors, inhibiting genes important for plasma cell development. To further understand the function of BCL6 and FOXO1; their normal role and the consequences of their mutations in DLBCL have been investigated using GC-directed conditional transgenic mice.

The afternoon session continued with the talk by Louis M. Staudt from the National Cancer Institute. He uses functional and structural genomics to harness new therapeutic strategies for DLBCL, a heterogeneous disease comprised of two prominent molecular subtypes, termed activated B celllike (ABC) and germinal center B cell like (GCB). The presentation focused on ABC DLBCL, which is characterized by constitutive activation of the B cell receptor (BCR) and MYD88 pathways. To target chronically active BCR signaling, his team initiated clinical trials in DLBCL with ibrutinib, an irreversible and highly selective burton tyrosine kinase (BTK) inhibitor. Ibrutinib monotherapy induced a high rate of complete and partial responses in ABC DLBCL, while GCB DLBCL rarely responded. ABC DLBCL tumors with oncogenic mutations in both MYD88 and BCR pathways were particularly responsive to ibrutinib, signifying the cross talk between these two signaling pathways. In particular, mutations of both MYD88 and CD79B increase the response to ibrutinib dramatically. Proximity ligation assay (PLA) was used to visualize the co-localization of phosphorylated CD79A, which is activated exclusively by BCR signaling and MYD88 in the cytoplasm of ABC DLBCL cells. Domain scanning with CRISPR/Cas9 was also used to study the role of functional domains in MYD88 and their role in ABC DLBCL. To extend the efficacy of ibrutinib, they also identified additional therapeutic targets in the oncogenic signaling pathways in ABC DLBCL including ubiquitin ligases-LUBAC, IRAK4, PI3K and BCL2.

#### Myelodysplastic Syndrome

The morning session of the second day began with the presentation by Mario Cassola from the University of Pavia on aberrant RNA splicing in myelodysplasia (MDS). His team identified driver mutations in MDS with genes involving RNA splicing, DNA methylation, chromatin modification, transcription regulation, DNA repair and signal transduction. Focus of his presentation was on two RNA splicing genes, splicing factor 3b subunit 1 (SF3B1) and serine/arginine-rich splicing Factor 2 (SRSF2) which are consistently mutated in more than 20% of MDS patients. Misrecognition of 3' splice sites was the predominant splicing abnormality detected in hematopoietic cells from SF3B1-mutated patients, while alternative exon usage was the predominant abnormality in SRSF2-mutated patients. Interestingly SRSF2-mutated patients have poor survival compared to those patients with mutations in SF3B1. Their results provide insights into the pathogenic role of splicing factor (SF) mutations in MDS and SF inhibitors could be used as potential treatment for MDS.

#### Acute lymphoblastic leukemia

The morning session continued with the presentation by Adolfo Ferrando from Columbia University on the oncogenic signaling pathways and mechanisms of resistance in T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). NOTCH1 is a ligand-activated transcription factor frequently mutated in ALL and gamma secretase inhibitors (GSIs) have been used to prevent NOTCH1 translocation to the nucleus. Some GSIs are now in clinical trials for T-ALL, but the question remains whether GSI is effective in treating this disease. Their studies have uncovered the role of NOTCH1 as a master regulator of cell growth and metabolism in leukemic cells and have identified the interaction of NOTCH1 with major oncogenic factors such as MYC and the PI3K-AKT pathway. While it has been known that inhibition of NOTCH signaling downregulates PTEN, his team further dissects the relationship between PTEN and NOTCH1 using mouse models. PTEN was conditionally deleted using the Rosa Cre-ER<sup>T2</sup> system and bone marrow cells were transduced with a retroviral plasmid co-expressing the constitutively active form of Notch and GFP (NOTCH1-HD DP/GFP). In this case, NOTCH activity can be switched "Off" with GSI while PTEN expression can be inactivated with tamoxifen. Three important findings were observed. 1. In the PTEN wild type tumors, loss of NOTCH activity negatively affects glucose and glutamine metabolism. 2. Mutational loss of PTEN induces metabolic reprograming and GSI resistance. 3. Suppression of autophagy and inhibition of glutaminolysis are strongly synergistic with NOTCH1 inhibition in T-ALL.

### KONGRESSBERICHTE

#### Immunotherapy

The morning session of the third day started with Carl June from the University of Pennsylvania on the chimeric antigen receptor T cell (CAR T) therapy as treatment for blood cancers. CAR T is powerful therapy for a variety of hematologic malignancies. His presentation covers mainly current status of CAR T in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Anti-CD19 CAR T is highly promising for treating CLL but requires robust T-cell expansion and engraftment. T-cell defects in CLL due to the disease and/ or therapy impair ex vivo expansion and response to CAR T cells. To evaluate the effects of ibrutinib on the T-cell compartment in CLL as it relates to CAR T-cell generation, his team examined the phenotype and function of T cells in a cohort of CLL patients during their course of ibrutinib treatment. They found that ≥5 cycles of ibrutinib therapy improved the expansion of CD19-directed CAR T cells (CTL019). T cells from CLL patients on ibrutinib for 6-12 months exhibits superior proliferative and survival capacity in vitro in association with the reduction of immunosuppressive molecule programmed cell death 1 (PD1) on T cells and CD200 B-CLL cells. Moreover, ibrutinib does not impair CAR gene transfer, T cell expansion or cytotoxic capacity in vitro together with better CLL killing and survival in mouse models. These data suggest that clinical trials with ibrutinib could enhance the efficacy and engraftment of CAR T cells.

#### Leukemogenesis

Highlight of the afternoon session is the presentation by **Daniel G. Tenen** from the Cancer Science Institute of Singapore on the regulation of the tumor suppressor C/EBP-alpha by noncoding RNA (ncRNA). Tight regulation of myeloid transcription factor C/EBP-alpha is necessary for proper hematopoietic stem cell function and granulopoiesis and dysregulation contributes to leukemia. In the case of C/EBP-alpha his team identified a ncRNA extending beyond the polyadenylation signal. In contrast to PU.1, this extracoding transcript correlates positively with C/EBP-alpha mRNA, and siRNA knockdown of this ncRNA leads to a decrease in C/EPB-alpha mRNA and increase in methylation of the locus. Overexpression of this ncRNA leads to an increase expression of C/EBP-alpha in the human chronic myelogenous leukemia cell line, K562, in which C/EBP-alpha is methylated and not expressed.

In conclusion, our ultimate goal is to translate findings in the laboratory into effective use in the clinics. With the advent of drug targeted therapy, if we were to classify hematological malignancies into the appropriate subtypes, together with identifying the genetic profile disease of each individual patient, the goal of creating personalized medicine is coming close to fulfillment.

#### **Correspondence:**

Elaine Yee Lin Chung Lymphoma and Genomics Research Program Institute of Oncology Research (IOR) CH-6500 Bellinzona elaine.chung@ior.iosi.ch

### **ASCO 2016 Gynecological cancers**

C. Sessa, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

#### Rare cancers

More than 50% of gynecological tumors can be defined as rare cancers (<6/100'000 new cases/year) of 30 different histological subtypes. They have a poorer outcome than more frequent neoplasia and clinical trials are difficult to be carried out because of the limited number of patients and differences in biological behaviour. Somatic molecular profiling (SMP) could increase understanding of tumor biology and allow the performance of genotype matched trials.

At the Princess Margaret Hospital a SMP study using 3 different platforms technologies, Sequonom SNP genotype panel or NGS with the Illumina MiSeq Tru Seq Amplicon or the Ion Proton Ampliseq in case of low DNA quality, was performed. The objective was to compare the outcome of a genotype matched (GM) versus genotype unmatched (GU<sub>m</sub>) cancer studies. Among 767 patients registered,720 could be profiled and 189 (27%) were rare cancers. The most frequent histologies were low grade serous (52%) clear cell (37%) and carcinosarcoma of the ovary (32%). Seventy two percent of cases had at least 1 molecular alteration (the main being TP53, KRAS, PIK3CA) from primary (68%) or metastatic samples (31%) with no correlation with tumor histology. Forty seven patients (of whom 9 completed 2 clinical studies) entered a post profiling clinical trial while 29 received standard treatment. The response rate in the genotype matched group was 78% versus 57% in the unmatched one with a longer time to progression (5.5 mos versus 2.7 mos). The majority of responses were in patients with KRAS mutation treated with MEK1/2 inhibitors while no responses were observed in the study with mTOR inhibitors in the presence of PI3KCA mutation. Overall, even though retrospective, this study showed that in well-defined situation molecular profiling could be useful to select the best targeted treatment but that prospective collaborative studies are needed.

Another information useful for clinical management came from the retrospective study, presented by D. Gershenson, on the value of hormonal maintenance therapy in low

grade serous ovarian cancer. The analysis was done on a total of 504 patients, treated in the 1981-2013 period at MD Anderson; 204 patients were eligible, 134 received hormonal treatment (mostly letrozole) after first line chemotherapy for at least 2 years while 70 patients had surveillance only. In the hormonal therapy group 77% had residual disease after primary surgery and >40% had persistent disease after chemotherapy. Median progression free survival(PFS) and overall survival(OS) were higher in the maintenance group (81 mos versus 29.9 mos and 115 mos vs 98 mos, respectively).

In spite of the many limitations (retrospective analysis over a long time period, performed on a patient sample with many missing data, referral bias and heterogeneous therapies) this study is interesting and hypothesis generating in terms of design of prospective trials with hormonal treatment, evaluation and identification of potential predictive/prognostic markers (hormone receptor status), set up of international collaborative networks.

An important warning was to distinguish hormonal maintenance therapy from hormonal replacement therapy which must be avoided in patients with low grade serous carcinoma of the ovary.

#### Randomized studies

The aim of the OV21/PETROC study was to evaluate whether women receiving IV neoadjuvant carboplatin/taxol followed by optimal debulking surgery could benefit from the addition of IP vs IV treatment.

To be eligibile patients should have received a maximum of 3-4 cycles of neoadjuvant standard paclitaxel/carboplatin, have interval debulking surgery with <1cm residual disease; they were then randomized to Arm 1 (IV Carbo d1, IV Taxol d1+d8), Arm 2 (IV Cisplatin d1, IV Taxol d1, IP Taxol d8), Arm 3 (IP Carbo d1, IV Taxol d1, IP Taxol d8) q3 weeks for 3 cycles. In the first stage with 3 arms the endpoint was, according to the Pick IP winner design, a

## KONGRESSBERICHTE

9 month progression rate post randomization. Since at the first interim analysis Arm 3 (9 month PD 23.4%) but not Arm 2 was better than Arm 1 (9 month PD 42%) Arm 2 was dropped and the study continued as 2 arm randomized study. PFS(12.5 mos vs 11.3 mos) and OS(59 mos vs 89 mos) were also longer but not at a significant level. Completion rate and toxicity were comparable in the 2 arms. The conclusion, as pointed out in the discussion, was that IP chemotherapy may be one potential approach in patients with optimal cytoreduction following neoadjuvant treatment. IP treatment should be tailored to patients characteristics still to be tested within clinical studies.

The results of the MITO 8 study, an academic phase III international study testing the hypothesis that prolonging the platinum free interval with a single agent vs platinum treatment can improve survival in partially platinum sensitive ovarian cancer patients, were presented by S. Pignata of behalf of the MITO Group. After a maximum of 2 prior lines of chemotherapy, patients with tumor recurrence 6-12 mos after last platinum were randomized 1:1 to doxyl (which was still standard treatment in this setting in some European countries in 2009 when the study started) as standard arm or to Carbo/Gem or Carbo/Tax as experimental arm. Primary endpoint was OS while progression free survival after second treatment (PFS2), toxicity and quality of life were secondary endpoints.

Up to October 2015, 141 patients were enrolled, 108 and 107 in the standard and experimental arm, respectively. PFS2 was significantly longer in the experimental arm (16.4 mos vs 12.8mos, HR 1.41) but not OS(24.5mos vs 21.8 mos). Toxicity was comparable in the 2 arms while quality of life was not reported. The conclusion was that the reintroduction of platinum based chemotherapy is the preferred treatment strategy when compared to single non platinum agent. This conclusion cannot be applied when a non-platinum containing combination followed by platinum is compared to a platinum containing combination, like in the INNOVATYON study, ongoing within the SAKK group, which remains of high interest.

#### Clinical update in PARP inhibitors and BRCA testing

The third interim analysis of the OS data of the study 19-Olaparib (O) maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) -3 years since the previous interim analysis (Lancet Oncology, 2015) were presented by J.Ledermann.

The study was performed in 265 patients, 136 treated with O and 129 with placebo. In comparison to the previous analysis, which showed a significantly longer PFS in

the O group (11.2 mos versus 4.3 mos) the present analysis showed a longer, but still not significant, OS with O in both full set and mutated group (34.9 mos versus 30.2 mos) but not in the non-mutated group.

Two other endpoints were assessed: time to first subsequent therapy (TFST) and time to second subsequent therapy (TSST), which are accepted by EMA as meaningful endpoints for antitumor activity of new targeted treatment because they might translate into a longer OS. They both showed a longer duration in the O group (TFST: 15.6 mos vs 6.2 mos; TSST: 22 mos vs 15.3 mos). Another important information was the long term toxicity follow up with 13% of patients (15 pts) still on treatment with O after 5 years, of whom 8 mutated. No additional cases of secondary leukemia or MDS were reported since previous analysis.

P. Harter presented at the poster session the «prospective evaluation of the prevalence of germline mutations in risk genes (including BRCA 1/2)» in 522 consecutive ovarian cancer (OC) patients with platinum sensitive relapse treated in AGO study group centers in Germany. Testing included 25 risk genes related to OC assessed by NGS (Illumina) screened also for Large Genomic Rearrangements (LGR) in BRCA 1/2 by Multiplex Ligation dependent Probe Amplification (MLPA).

The analysis was done in 281 primary tumors and in 241 relapse specimens.

The majority of cases had a histological subtype of high grade serous, stage IIB-IV. Overall, 28% of patients showed a germline mutation, 20.7% had germline BRCA 1/2 mutations. Neither family history nor age, nor histologic subtypes were valid predictors. The conclusion was that testing should be offered to all patients with OC including other known risk genes.

E. Hahnen presented the «Prevalence of somatic mutation in risk genes including BRCA 1/2» in the same patient populations, of which 431 specimens were analysed by NGS complemented by MLPA. Only the variants present in the tumor sample but not in the corresponding blood sample were considered somatic. Twenty percent of patients had pathogenic germline mutation BRCA1 (59 pts), BRCA2 (17 pts) or both (1). Another 7.2% of patients carried a deleterious germline mutations in non-BRCA 1/2 risk genes. All classes 4/5 germline mutations were confirmed in the corresponding tumor. Deleterious somatic BRCA 1/2 mutations were detected in 4.4% of cases. Another 1.1% of patients carried somatic mutations in other DNA repair genes. A large proportion of the BRCA 1/2 MLPA analyses failed using FFPE-derived DNA.

## KONGRESSBERICHTE

The main conclusions, which are important for daily practice, were that the prevalence of deleterious somatic mutations BRCA1/BRCA2 was lower than described and that 82% of the class 4/5 mutations in BRCA 1/2 identified in tumor samples were of germline origin. The proportion of FFPE samples not analyzable by BRCA 1/2 MLPA is high (27%) due to impaired DNA quality. Therefore the detection of LGR solely in FFPE material is not suitable as genomic rearrangements could be missed.

#### **Genetic Testing**

The Multigene panel testing approximately doubles the mutations detection rate by testing risk genes of uncertain risk for OC.

The assess the OC risk in an unselected patients population, the Myriad Genetic Testing (based on 25-gene hereditary cancer panel) was tested in a large genetic database provided by Myriad (Kurian A, Abstr 5510).

The population sample was represented by 95561 women who were tested clinically for hereditary cancer risk between 2013-2015 of whom some demographics (age, race, cancer history) could be collected.

The risk of developing OC based on the presence of mutations was estimated by multivariable logistic regression with age, race, personal and family history as indepen-

dent variables. 5020 cases (5% of total) had OC of whom 7% had >1 mutation; 14% of OC cancer had at least one pathogenic mutation (BRCA ½ in 63.5% of cases, other genes in 27%, Lynch genes in 14.9%.)

A significant association with OC risk was detected for 11 genes, with a 2 to 40-fold increase of risk in OC cancer. However, nearly 1/3 of mutations were in OC genes non BRCA1/2, non Lynch syndrome of which penetrance and associated risk are still poorly defined.

The limitations of this retrospective study were the incomplete family history derived from clinician report, and the specific scenario of unselected cancer patients.

The main conclusions, also pointed out by Dr. L. Milesh-kin in her presentation: «Surviving the mutanome» were that newly diagnosed women with high-grade OC should be referred for genetic testing regardless family history. In addition, since by using a multigene panel there could be findings of genes beyond BRCA with uncertain clinical implications, it is important to recommend treatment based on validated actionable findings.

#### **Correspondence:**

Prof. Dr. med. Cristiana Sessa Oncology Institute of Southern Switzerland Ospedale San Giovanni CH-6500 Bellinzona cristiana.sessa@eoc.ch

#### Seealpsee (Appenzell)



#### AGENDA

23.-24.11.

Zürich

2016 30.09. SAMO Masterclass II 2016 Bern www.samo-workshop.ch 07.-08.10. Pratiques interdisciplinaries en réadaptation oncologique Chexbres Une formation proposée par oncoreha.ch avec le soutien de la Ligue Suisse contre le cancer Informations: christopherieder@bernerklinik.ch 14.-18.10. Gemeinsame Jahrestagung 2016 der DGHO, OeGHO, SGH und SGMO DGHO Service GmbH, Alexanderplatz 1, D-10178 Berlin Leipzig, DE jahrestagung2016@dgho-service.de 21.-22.10. SAMO Interdisciplinary Workshop on Molecular Analysis in Clinical Practice Luzern www.samo-workshop.ch 10.-11.11. 3rd Breast Cancer in Young Women Conference (BCY3) Lugano European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, fmarangoni@eso.net, www.eso.net 18.11. 7ème Journée Romande de Soins en Oncologie Suisse Fribourg www.soinsoncologiesuisse.ch 18.-19.11. ESNM-ESO Learning Course on 18FDG PET-CT in Lymphoma European School of Nuclear Medicine (ESNM), Schmalzhofgasse 26, A-1060 Vienna Wien, AT a.falkner@eanm.org, www.eso.net 18.-19.11. SAMO Interdisciplinary Workshop on Brain Tumors Luzern www.samo-workshop.ch 24.11.-25.11. SAKK Semi-Annual Meeting Zürich www.sakk.ch 24.-26.11. 19. Zentraleuropäisches Seminar «Methodik klinischer Prüfung in der Onkologie» Wien, AT Patronat: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (DESO) Veranstalter: Angewandte Krebsforschung – Institution für Translationale Forschung Wien (ACR-ITR VIEnna) Auskunft: ACR-ITR, c/o Bernardgasse 24/2, A-1070 Wien, ch.dittrich@chello.at, www.acr-itr-vienna.at 25.-26.11. Molecular Diagnostics, Genomics and Epigenetics in Clinical Oncology Rome, IT European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona, lcarvalho@eso.net, www.eso.net 25.-27.11. ESO-ESMO-RCE Clinical Update on Rare Adult Solid Cancers Milan, IT European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, mfregonese@eso.net, www.eso.net 02.12.SAMO Highlights of the Year 2016 Bern www.samo-workshop.ch 2017 16.-18.02. 27. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie St. Gallen Informationen: Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen www.kssg.ch (Rubrik Veranstaltungen/Kongresse & Simposien) LyFe - Lymphoma Forum of Excellence «What's new in lymphoid neoplasias?» 03.-05.02. Information and registration: IOSI Scientific Secretariat, CH-6500 Bellinzona, Tel. +41 (0)91 811 86 66 Bellinzona info@lymphomaforum.ch, www.lymphomaforum.ch 09.-11.03. Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) (Registration: opens March 2016) www.apccc.org, apccc@kssg.ch St. Gallen 15 -18 03 15th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2017 (BBC 2017) Wien, AT St. Gallen Oncology Conferences (SONK), c/o Tumor and Breast Center ZeTuP, CH-9006 St. Gallen info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch 23.03. 19. Schweizer Onkologiepflege Kongress / 19e Congrès Suisse des soins en oncologie Bern www.onkologiepflege.ch, www.soinsoncologiesuisse.ch 25.-30.03. 16th ESO-ESMO Masterclass in Clinical Oncology Nauen OT Groß European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan Behnitz (Berlin area), DE fmarangoni@eso.net, www.eso.net 29.-30.06. SAKK Semi-Annual Meeting Zürich www.sakk.ch 09.11. 7. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium  $www.oncoconferences.ch/PRO,\ info@oncoconferences.ch$ St.Gallen

Schweizer Krebsbulletin Nr. 3/2016

SAKK Semi-Annual Meeting

www.sakk.ch