

DEZEMBER 2015

04

Erscheint vierteljährlich  
Jahrgang 35

**SCHWEIZER  
KREBSBULLETIN  
BULLETIN SUISSE  
DU CANCER**

Titelbild: Onkologisches Institut  
der Italienischen Schweiz (IOSI)

Eine transversale Struktur in  
4 Spitälern, S. 349

Bellinzona



Locarno



Lugano



Mendrisio



Schwerpunktthema:  
**Strahlentherapie**

**Editorial**

- 303 Radiation oncology for cancer management: we have not yet crossed the finish line  
*D. Weber*

**Pressespiegel**

- 307-312 Cancer in the media

**Krebs-Politik beleuchtet**

- 315-316 To do 2015-2019  
*P. Imhof*
- 316 Qualität und die Nationale Strategie gegen Krebs  
*P. Groux*

**Nationale Strategie gegen Krebs**

- 318-320 Sicherung der Qualität in der Onkologie fordert alle Beteiligten  
*T. Schwender*

**Schwerpunktthema  
Strahlentherapie**

- 325-326 Analysis of clinical trials in Radiation Oncology: A characterization of the ClinicalTrials.gov database  
*N. Ciboric, A. Tsikkinis, P. Putora, D. Aebersold, K. Lössl, K. Zaugg*
- 327-328 Radiation Oncology in the context of SAKK Retrospect and immediate outlook  
*L. Plasswilm*
- 329 Therapie des NSCLC mit kurativem Ansatz: Was bringt eine zusätzliche Radiotherapie?  
*S. Thierstein*
- 330-332 Lokale Präzisions-Radiotherapie bei metastasierter Erkrankung  
*M. Guckenberger*
- 333 «HYPROSAR»: A phase I / II pilot study of proton radiotherapy and hyperthermia in primary or recurrent unresectable adult soft tissue sarcoma  
*N. R. Datta, R. Schneider, E. Puric, B. Fuchs, G. Studer, D. C. Weber, S. Bodis*
- 334-335 Let's talk about «sex»  
*A. Gutiérrez Hoffmann, R. Mabrer Imhof*

**Originalartikel**

- 337-343 Trial execution costs for a clinical cancer trial in Swiss trial sites  
*K. Matter-Walstra, C. Weiss, C. Genton, P. Brauchli*

**Spezialartikel**

- 345-347 Glyphosate: entre verdict scientifique et grands intérêts économiques  
*S. Ferrari*

**Swiss Cancer Center: IOSI**

- 349-356 The Oncology Institute of Southern Switzerland  
*by the senior IOSI team*
- 357-359 The Steiner Prize to Dr. Andrea Alimonti  
*F. Cavalli*

**SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung**

- 361-366 SAKK News  
*C. Herren*

**KLS Krebsliga Schweiz**

- 368 Monica Castiglione und Martin Rothenbühler gewinnen den Krebs- und den Anerkennungspreis
- 369 Monica Castiglione et Martin Rothenbühler remportent le Prix de la Ligue suisse contre le cancer et le Prix de reconnaissance  
*O. Schipper*
- 370 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

**OPS Onkologiepflege Schweiz**

- 372 Fortbildungen – formations continues 2016

**SGMO Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie**

- 373-374 Spezialisierung in der Medizinischen Onkologie  
*A. Wicki, J. Nadig*

**Cooperative Groups**

- 377-378 International Breast Cancer Study Group (IBCSG)  
*R. Maibach*
- 379-380 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)  
*H. Roschitzki*

**Der seltene Fall**

- 383-386 Kardiotoxizität von Imatinib bei einem Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor  
*C. J. Ackermann, U. Güller, T. Cerny*

**Agenda**

388

## Radiation oncology for cancer management: we have not yet crossed the finish line

Cancer is one of major public health issue in high- and low-income countries alike, as approximately 7.6 million patients died of this disease in 2008 alone [1], the majority of them in the latter countries. As such, the oncological community worldwide needs optimized ways to find cancer early and ultimately better ways to treat cancer. In Switzerland, as in any high-income country, cancer is treated in the context of multi-disciplinary teams imbedded in University departments and private practices, including but not limited to surgeons, medical- and radiation oncologists [2]. Although medical oncology is admittedly at the forefront of clinical management and research endeavors against cancer, the radiation oncology community is making a major and sustained contribution in these actions. Radiotherapy is undisputedly one of the main therapeutic options in cancer management and roughly 50% of patients undergo radiation therapy during their course of their disease at some time point. An interesting historical perspective is given by Prof. L Plasswilm in this edition on the development of this modality within the SAKK. Although this cost-effective [3] treatment modality cures a substantial number of patients by providing optimal tumor local control (i.e. no cancer is cured without loco-regional control of the malignancy), the visibility of this sub-specialty is at best questionable in the specialized [4] and lay press alike. When it does hit the lay press headlines, it is usually to describe some 'catastrophic' event occurring after the treatment of cancer patients. In reality, radiotherapy has a track record of safety and efficacy that is unparalleled in other oncological sub-specialties' [5]. Moreover, radiotherapy was the first specialty to establish specialty-specific introspective analysis of processes and outcome [6,7]. As reported from the Inselspital team, a majority of published studies reports on systemic therapies in the framework of mostly phase II studies. Interestingly, only a minority of radiotherapy studies is funded with the help of industry, and this trend is unfortunately increasing [4]. This is critical, as it is getting harder by the year to launch and perform academic trials (i.e. non-sponsored studies by industry) in radiotherapy for which a number of unresolved issues remain to be investigated. One of these unanswered questions is the relevance of post-operative radiotherapy for lung cancer with N1 disease, as detailed in this issue. Moreover, compared to chemotherapy or targeted studies, radiotherapy trials were significantly less likely to be reported in high-impact or general medical journals. This is critical, as these peer-reviewed Journals distribute new information's that need to be both timely and relevant for the clinical management of our patients and the poor penetrance of radiotherapy papers in these Journals cannot increase the general cognoscenti and awareness of the medical community for this treatment modality.

Angiogenesis, championed by the late Dr. Judah Folkman of Children's Hospital in Boston, made the headline news in 2001 in Time magazine. Approximately 15 years later from the suggestion of using anti-angiogenesis therapeutically in routine clinical management and the advent of targeted therapy predicting the phase out and gradual extinction of 'old' cancer therapy such as radiotherapy, it is remarkable that radiation oncology has survived this premature but how mistaken prediction. It has survived mainly for two main reasons, one being that the angiogenic processes, factors in tumorigenesis and bio-medical processes in general, were far more complex than anticipated at the time for a majority of cancers. The second is that radiotherapy had undergone quietly a unpublicized technological revolution that has push radiotherapy planning from the 2D through the 3D, 4 D and recently '5D' [8-10] area and image-guided radiotherapy, with normal tissue dose-sparing effect, is delivered routinely in a majority of our departments and has become a standard for many cancers such a prostate or lung cancers. Motion has always been a major caveat in the delivery of radiation but motion mitigation processes have been successfully implemented for the treatment of a number of cancers (breast, lung or prostate to name a few) in routine clinical care. Stereotac-

tic treatments with various hypo fractionation schemes have been established and optimized pencil beam scanning hadron therapy is delivered for selected cases in Switzerland. USZ reports in this issue of example of such modern technics with the report of stereotactic radiotherapy for oligo-metastatic patients.

Radiotherapy has never been more effective when combined with other anti-cancer modalities in selected cancers. Antiangiogenic therapy, to only name one of many systemic treatments mentioned earlier in this Editorial, improves tumor oxygenation and thus improves the therapeutic efficacy of irradiation in models [11]. Radiation activates epidermal growth factor receptor pathways which induces radio resistance, cell proliferation and enhanced DNA repair. One of the main strategies in lung cancer is thus to combine inhibition of the EGFR pathway with radiation [12]. The therapeutic ration of radiotherapy can also be optimized when combining radiation with hyperthermia, which has unique radiobiological properties, resembling that of high 'LET' (i.e. Linear Energy Transfer) radiation [13]. In this issue, Datta *et al.* details the current protocol for non-operable soft-tissue sarcoma associating proton therapy to hyperthermia.

Radiotherapy has thus never been so relevant in the cancer armamentarium to fight this disease than in 2015, which affect an ever growing number of Swiss inhabitants and has an increasing negative financial impact on our cost-strained health care system. Increase awareness and visibility for this discipline should be sought and funding national and international radiotherapy studies facilitated. Even with the dire observation that radiotherapy lack visibility in medicine, it is safe to assume that patients will benefit from optimized radiotherapy technics and, as such, the future has never been so bright for our radiotherapy community.

**Prof. Dr. med. Damien Charles Weber**

President of the Scientific Association of Swiss Radiation Oncology (SASRO)  
Center for Proton Therapy, Paul Scherrer Institute, CH-5232 PSI Villigen  
damien.weber@psi.ch

## References

1. Kankeu HT, Saksena P, Xu K, et al. The financial burden from non-communicable diseases in low- and middle-income countries: a literature review. *Health research policy and systems / BioMed Central* 2013;11:31.
2. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, et al. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. *Annals of surgical oncology* 2011;18(8):2116-2125.
3. Barbieri M, Weatherly HL, Ara R, et al. What is the quality of economic evaluations of non-drug therapies? A systematic review and critical appraisal of economic evaluations of radiotherapy for cancer. *Applied health economics and health policy* 2014;12(5):497-510.
4. Holliday EB, Ahmed AA, Yoo SK, et al. Does Cancer Literature Reflect Multidisciplinary Practice? A Systematic Review of Oncology Studies in the Medical Literature Over a 20-Year Period. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(4):721-731.
5. Weber DC, Poortmans PM, Hurkmans CW, et al. Quality assurance for prospective EORTC radiation oncology trials: the challenges of advanced technology in a multicenter international setting. *Radiother Oncol* 2011;100(1):150-156.
6. Wallner PE, Lustig RA, Pajak TF, et al. Impact of initial quality control review on study outcome in lung and head/neck cancer studies--review of the Radiation Therapy Oncology Group experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(4):893-900.
7. Hanks GE, Kramer S. The patterns of care study: a specialty effort to improve care. *Applied radiology* 1983;12(3):69-75.
8. Low DA, White BM, Lee PP, et al. A novel CT acquisition and analysis technique for breathing motion modeling. *Phys Med Biol* 2013;58(11):L31-36.
9. Thomas D, Lamb J, White B, et al. A novel fast helical 4D-CT acquisition technique to generate low-noise sorting artifact-free images at user-selected breathing phases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):191-198.
10. Brehm M, Sawall S, Maier J, et al. Cardiorespiratory motion-compensated micro-CT image reconstruction using an artifact model-based motion estimation. *Medical physics* 2015;42(4):1948-1958.
11. Gao H, Xue J, Zhou L, et al. Bevacizumab radiosensitizes non-small cell lung cancer xenografts by inhibiting DNA double-strand break repair in endothelial cells. *Cancer letters* 2015;365(1):79-88.
12. Huang S, Peet CR, Saker J, et al. Sym004, a novel anti-EGFR antibody mixture, augments radiation response in human lung and head and neck cancers. *Molecular cancer therapeutics* 2013;12(12):2772-2781.
13. Datta NR, Puric E, Schneider R, et al. Could hyperthermia with proton therapy mimic carbon ion therapy? Exploring a thermo-radiobiological rationale. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2014;30(7):524-530.



---

## Obituary for Gianni Bonadonna

Dr. Gianni Bonadonna, born in Milan in 1934, passed away on September 7, 2015.

Although he had been retired already for many years because of the consequences of a severe cerebral haemorrhage, he was still known as one of the founding fathers of oncology in Europe.

Gianna Bonadonna was mainly known for his paradigm-shifting work in the field of breast cancer and Hodgkin Lymphoma.

After achieving his medical degree at the University of Milan in 1959, he attended in various positions the Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center in New York from 1961 to 1964. All his professional life was thereafter based at the Istituto Nazionale dei Tumori of Milan. After having carried out initial studies on the clinical efficacy of doxorubicin, epirubicin and bleomycin, in 1972 he designed the combination chemotherapy ABVD which proved to be superior to the classical MOPP in the treatment of patients with Hodgkin Lymphoma. ABVD is still considered the golden standard of conventional chemotherapy in this disease. In 1973 he designed and conducted the first randomised study to test the activity of the CMF combination therapy as an adjuvant treatment in node-positive operable breast cancer. This pivotal trial, which for the first time established clearly the benefit of adjuvant chemotherapy as part of the curative treatment of breast cancer, was then published in the *New England Journal of Medicine* with an editorial in which it was stated that from then on Milan would be known not only for 'La Scala' but also for this monumental work.

Gianni Bonadonna received numerous prestigious awards among which the Rosenthal (1982), Karnofsky (1989), Josef Steiner (1992), San Salvatore (1993), Ambrogino d'Oro – Prize of the Municipality of Milano (1993) and the '1st St. Gallen Golden Cancer Award' (2003). During the last years he published many books for lay people,



among them one with the title 'Coraggio, ricominciamo' in which he wrote about his experiences in family-social and working life after the severe cerebral haemorrhage he suffered already many years ago, encouraging other patients and relatives to never give up.

The oncology community has lost a giant, while I will miss him as a very good friend. In 1973 I was visiting him as young oncologist for a few months in Milan where I could appreciate his enthusiastic research attitude, which was free of any compromise. I learned a lot, also because he was very strong minded and straightforward in the discussions. That means, that he was not always right, e.g. when he told me «endocrine therapy belongs already now to the history of breast cancer and has no future». When then the data did not confirm his personal bias, he was a real Grandseigneur and recognized that he had been mistaken, an attitude which nowadays has largely disappeared. This is one of the many reasons, why we will miss him sorely.

**Franco Cavalli**

**REDAKTION**

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

**SAKK**

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

**NICER**

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

**SPOG**

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

**KLS**

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

**KFS**

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

**ISREC**

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung  
 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

**OPS**

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

**SGPO**

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

**SGMO**

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

**SGPath**

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie SG Path  
 Verantwortlich: PD Dr. med. Ellen C. Obermann, Pathologie, Universitätsspital Basel, Schönbeinstrasse 40, CH-4031 Basel  
 Tel. 061 265 27 57, Fax 061 265 31 94, Email: ellen.obermann@usb.ch

**Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:**

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

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

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

## La Suisse fait du dépannage biotech pour l'américain Merck

*Une usine pharmaceutique ultramoderne est née dans la campagne lucernoise. Le premier médicament d'immuno-oncologie est expédié aux Etats-Unis*

Depuis la ville lacustre de Lucerne, il faut franchir une colline, emprunter une route en lacets, avant de se trouver en pleine campagne dans l'Entlebuch. Soudain, au milieu des fermes, apparaît un complexe industriel pharmaceutique ultramoderne avec portail d'entrée sécurisé entouré d'une cinquantaine de caméras.

Bienvenue à Schachen, sur la commune de Werthenstein, endroit soudain choisi par la multinationale américaine Merck pour produire le premier médicament au monde recourant à un nouveau mécanisme de lutte contre le cancer: l'immuno-oncologie.

Tous les grands groupes pharmaceutiques qui développent des traitements contre le cancer se sont précipités sur le développement de cette troisième génération de médicaments, appelés PD-1 ou PD-L1, dont le mode d'action consiste à contourner le blocage de la réponse immunitaire construite par les cellules cancéreuses pour pouvoir se multiplier incognito.

Ce mécanisme de réveil du système immunitaire, s'il est bien ciblé et accompagné d'un test génétique spécifique, fait naître l'espoir de non plus seulement stopper la progression de certains cancers, mais celui de faire progressivement disparaître les tumeurs existantes, voire empêcher les récurrences.

Roche a annoncé jeudi avoir obtenu d'excellents résultats durant les essais cliniques de phase II de MPDL3280A, qui double la probabilité de survie des patients atteints d'un cancer du poumon spécifique.

Mais Merck est la première société à avoir mis sur le marché ce type de thérapie. Le médicament, appelé Keytruda, agit contre le mélanome à un stade avancé. Un quart des patients traités ont vu leur tumeur régresser, alors que le médicament réduit de plus d'un tiers le risque de décès. Approuvé par la FDA américaine en septembre 2014, il est sur le marché aux Etats-Unis. Un dossier d'approbation a été déposé en Suisse et auprès des autorités sanitaires de l'Union européenne.

«Si nous produisons ce médicament ici à Lucerne, dans des bioréacteurs pouvant contenir jusqu'à 2000 litres, c'est un peu dû au hasard, constate Peter Hofstetter, directeur du site de Werthenstein. Les résultats des premiers essais

cliniques étaient tellement bons que Merck a été obligé de gagner du temps pour pouvoir mettre rapidement le Keytruda sur le marché aux Etats-Unis. Or le seul site qui pouvait être rapidement transformé en lieu de production dédié à ce médicament se trouvait ici.»

Le rôle initial de Werthenstein dans le groupe Merck est bien différent. L'usine est spécialisée dans la réalisation des échantillons de médicaments utilisés dans les essais cliniques hospitaliers des nouvelles thérapies du groupe américain. Le Keytruda, qui était déjà fabriqué en petite quantité à Lucerne, pouvait donc plus facilement et plus rapidement être développé à un stade industriel dans l'Entlebuch qu'aux Etats-Unis. La fabrication d'un médicament biotech à partir de cellules de hamster est en effet très délicate. Merck a jugé plus prudent d'utiliser le matériau déjà appliqué pour les essais cliniques, plutôt que de devoir faire valider en urgence un nouveau site de production qui aurait dû recommencer à zéro.

Un bâtiment de production de quatre étages a donc été construit à Schachen, où près de 50 millions de francs ont été investis en trois ans. Une centaine d'emplois ont été créés, portant à 300 leur nombre total sur le site, considéré comme une usine de dépannage au moment où d'autres entrent en service. «Mais cette expérience prouve que nous sommes capables de relever le défi d'une production de masse. Cela pourra nous être utile à d'autres occasions», espère Peter Hofstetter.

**Le Temps, 14 mai 2015**

## Innate Pharma, star française de l'immunothérapie

*La société de biotechnologie a signé un accord de plus de 1 milliard d'euros avec le britannique AstraZeneca*

Innate Pharma est la botte secrète du laboratoire britannique AstraZeneca. Cette start-up installée à Marseille, au cœur du massif des Calanques, est une star de l'immuno-oncologie, une approche qui consiste, dans le traitement contre le cancer, à éduquer et à stimuler le système immunitaire. Les anticorps ainsi développés permettent d'armer certaines cellules de notre organisme, les NK ou «natural killers», et de les lancer à l'assaut des tumeurs.

AstraZeneca n'a pas hésité à faire un pont d'or au cofondateur d'Innate Pharma, Hervé Brailly, pour obtenir une exclusivité sur l'IPH2201, l'un

de ses anticorps les plus prometteurs. Le britannique lui a signé, le 30 juin, un chèque de 250 millions de dollars (228 millions d'euros), auquel s'ajouteront des versements pouvant atteindre 1,025 milliard de dollars et des redevances à deux chiffres sur les ventes. Un record dans le monde de la biotech. ...

Des montants inimaginables il y a encore peu. L'idée de doper l'activité du système immunitaire et de déjouer les mécanismes mis en place par la tumeur pour lui échapper date des années 1920, mais la science a longtemps tâtonné. «On a par exemple utilisé le BCG, un vaccin contre la tuberculose, pour introduire une réaction immunitaire chez certains patients mais cela est resté anecdotique», raconte Hervé Brailly, l'un des six immunologistes à l'origine d'Innate Pharma. ...

Entériné au printemps, le deal avec AstraZeneca est le plus important jamais signé par une biotech française, et l'un des plus importants au niveau mondial à ce stade de développement. «Les traitements par immunothérapie seront la pierre angulaire de la prise en charge du cancer, et les laboratoires comme BMS et AstraZeneca cherchent à sécuriser dès maintenant les meilleures combinaisons», décrypte Martial Descoutures, analyste santé chez Invest Securities. Selon lui, le cours de l'action pourrait encore bondir de 35% durant les prochains mois.

Mais, sous le soleil de Marseille, les chercheurs d'Innate Pharma sont déjà en quête des prochaines molécules. Leur méthode? «On injecte à une souris un antigène humain – le 'marqueur' qui correspond à un 'récepteur' repéré à la surface d'une cellule humaine – pour provoquer une réaction immunitaire. Les anticorps qu'elle fabrique sont ensuite collectés, isolés et testés dans des modèles in vitro, éventuellement sur des cellules de patients, pour évaluer leur propriétés biologiques». Explique Hélène Sicard. Sur les paillasses d'Innate Pharma, des milliers de flacons s'alignent. Et, parmi eux, peut-être la prochaine pépite.

**Le Monde, 31 juillet 2015**

## Jede Strahlung ist riskant

*Neue Studie stellt fest: Arbeiter in Atomkraftwerken erkranken häufiger an Krebs. Selbst leicht erhöhte Hintergrundwerte erhöhen die Gefahr.*

Das erste Standardwerk der westdeutschen Anti-AKW-Bewegung erschien 1975. «Zum rich-

tigen Verständnis der Kernindustrie – 66 Erwiderungen» lautete sein Titel. Die Autoren, eine Gruppe atomkraftkritischer Physiker von der Universität Bremen, reagierte mit dem Buch auf ein Reklameheft der Atomlobby «66 Fragen, 66 Antworten: Zum besseren Verständnis der Kernenergie».

Die Bremer pflückten Behauptungen der Atomkraftfreunde zu Reaktorsicherheit, Unfallgefahren und Wirtschaftlichkeit auseinander. Und widmeten sich ausführlich auch dem Thema «Radioaktivität und Strahlendosis». Die Darstellung der Kernkraftbefürworter, wonach es Grenzwerte für radioaktive Strahlung gebe, unterhalb derer sie gesundheitlich unbedenklich ist, sei falsch. Und wörtlich: «Man kennt keine obere Grenze der Ungefährlichkeit und nimmt heute für alle praktischen Überlegungen an, dass die Gefährdung bei Null beginnt.»

Damals war das eine sehr ungewöhnliche These. Denn die offizielle Lehrmeinung ging noch fest davon aus, dass keinerlei Gefahr durch die von den Atomkraftwerken im Normalbetrieb emittierte radioaktive Niedrigstrahlung bestehe. Die Risiken wurden geringer eingeschätzt als die Belastungen durch Röntgenuntersuchungen oder die natürliche Radioaktivität. So vertraten etwa die Lehrstuhlinhaber für medizinische Radiologie an Schweizer Universitäten noch 1971 die Auffassung, «dass das Risiko einer zusätzlichen Belastung (...) im Vergleich zu den Schwankungen der natürlichen Strahlung überhaupt nicht ins Gewicht fällt.»

Doch durch die «66 Erwiderungen» war die These von den Gefahren der Niedrigstrahlung in der öffentlichen Diskussion und ließ sich nicht mehr aus ihr verbannen. Einer der Autoren, der Physiker Jens Scheer, verbreitete sie bei Vorträgen und Veranstaltungen in der ganzen Bundesrepublik. Unterstützt wurde er dabei von seinem US-amerikanischen Freund und Kollegen Ernest J. Sternglass, der in seinem Heimatland bereits seit Mitte der 1960er Jahre vor den unterschätzten Risiken geringerer Strahlung warnte. «Jedes radioaktive Ereignis, jedes Becquerel kann Zellveränderungen und Krebs auslösen», erklärten Scheer und Sternglass landauf, landab. ...

Ein internationales Wissenschaftlerteam um Klervi Levraud vom französischen Institut für Strahlenschutz und Reaktorsicherheit wertete für die neue Studie die Daten von rund 308.000 Beschäftigten aus, die in Frankreich, Großbritannien und den USA jeweils mindestens ein Jahr lang in Atomkraftwerken gearbeitet hatten.

Weil diese Arbeiter während ihres Aufenthalts im Kraftwerk Dosimeter tragen müssen und die Werte registriert werden, liess sich auch

im nachhinein noch errechnen, welcher radioaktiven Belastung sie ausgesetzt waren. Die Forscher ermittelten, wie viele dieser Arbeiter an einer Leukämie oder einem «Lymphom» erkrankten und wie viele von ihnen daran starben. Die Daten reichen bis zu 60 Jahre weit zurück. Dabei war die Strahlenbelastung der Kraftwerksarbeiter im Durchschnitt relativ gering. Sie lag pro Jahr nur etwa 1,1 Millisievert über der mittleren Hintergrundstrahlung, die 2 bis 3 Millisievert beträgt. Insgesamt hatten die Beschäftigten durchschnittlich 16 Millisievert zusätzliche Belastung angesammelt.

Trotz der geringen Strahlenbelastung starben im Untersuchungszeitraum 531 Arbeiter an Leukämie, 814 an Lymphkrebs und 293 an anderen Krebsarten, wie die Wissenschaftler im Fachmagazin Lancet Haematology berichteten. Das sind deutlich mehr, als statistisch zu erwarten war: Im Durchschnitt liegt die Leukämierate bei 4,3 pro 10.000 Menschen, und nur 134 Arbeiter hätten demnach an dem Blutkrebs sterben dürfen.

«Das ist eine solide, ungewöhnlich umfangreiche Studie zu den Folgen einer langanhaltenden, sehr niedrigen Belastung mit ionisierenden Strahlen», urteilt Jørgen Olsen vom dänischen Krebsforschungszentrum in Kopenhagen in der Zeitschrift Nature. Die Ergebnisse zeigten, dass es keine ungefährlichen Dosen der Strahlung gebe. Selbst leicht erhöhte Hintergrundwerte können demnach schon ausreichen, um das Leukämierisiko zu erhöhen – wenn auch auf den einzelnen bezogen nur minimal. ...

...

**Junge Welt, 4. August 2015**

## Exempel Glyphosat

*Zum Streit um die Wiedezulassung des Pflanzengiftes in der EU nach der WHO-Warnung vor Krebsgefahr*

Vor einer Woche teilte die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) mit, man werde sich mehr Zeit als geplant für eine Empfehlung zur Neuzulassung des Unkrautvernichters Glyphosat lassen. Die Einschätzung der Experten werde nicht, wie ursprünglich vorgesehen, am 13. August abgegeben, sondern erst Ende Oktober oder Anfang November, sagte ein EFSA-Sprecher am 5. August am Sitz der Behörde im italienischen Parma.

Pestizidwirkstoffe unterliegen in der Europäischen Union alle zehn Jahre einem Wiedezulassungsverfahren, bei dem alle neu hinzuge-

kommenen Erkenntnisse über mögliche Risiken für Gesundheit und Umwelt zu berücksichtigen sind. Diese Regelung ist ein Erfolg des jahrzehntelangen Kampfes von Umweltorganisationen. Sie hat aber nur bedingt zu einer Reduzierung des Einsatzes von Giften in der Landwirtschaft beigetragen, die gegen Pflanzen (Herbizide), Schädlinge (Insektizide) oder Pilze (Fungizide) wirken.

Die Terminverschiebung bei der EFSA (European Food Security Authority) ist ein Indiz dafür, dass hinter den Kulissen heftige Debatten stattfinden. Zudem wurde in der vergangenen Woche der ausführliche Bericht der Krebsforschungsagentur IARC der Weltgesundheitsorganisation WHO zur Bewertung der Risiken des Glyphosateinsatzes vorgelegt. Ende März hatte sie zunächst eine Stellungnahme veröffentlicht. Deren Kernaussage: Die Experten halten die Chemikalie für «wahrscheinlich krebserregend beim Menschen». Die WHO-Veröffentlichung solle in die Bewertung mit einbezogen werden, sagte der EFSA-Sprecher.

Glyphosat ist einer der in Pflanzenschutzmitteln weltweit am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe. Das EU-Verfahren zu seiner Wiedezulassung wurde von zahlreichen Nichtregierungsorganisationen (NGOs) aufmerksam verfolgt und mit zunehmender Heftigkeit kritisiert. Denn Glyphosat ist ein exemplarischer Fall. Nicht nur, weil es trotz ausgelaufenen Patentschutzes weiterhin eine der wichtigsten Profitquellen für den US-Multi Monsanto ist, sondern vor allem wegen der schieren Menge, die alljährlich davon versprüht wird. In der Bundesrepublik erhöhte sie sich seit den 1990er Jahren von rund 1000 auf etwa 6000 Tonnen jährlich. Weltweit haben Mittel mit diesem Wirkstoff bei den Herbiziden einen Marktanteil von mehr als 30 Prozent. Dies gibt Anlass zur Sorge, denn Berichte über zunehmende Krebserkrankungen und Schäden ungeborenen menschlichen Lebens in der ländlichen Bevölkerung von Ländern wie Argentinien oder Paraguay häufen sich. Dort ist der Anteil genetisch manipulierter Kulturen, die resistent gegen Glyphosat sind, besonders hoch. Da auch Unkräuter schnell Resistenzen gegen das Herbizid bilden, hat sich die eingesetzte Glyphosatmenge in diesen Ländern seit den 90er Jahren teilweise verzehnfacht. ...

### Verbot hätte Signalwirkung

Schliesst sich die EFSA bei ihrer Einschätzung dem Urteil der IARC an, müsste der Einsatz von Glyphosat entsprechend der EU-Verordnung 1107/2009 in der Europäischen Union untersagt werden. Das hätte globale Signalwirkung und wäre mit erheblichen Gewinneinbussen für die Industrie verbunden. Sie wird also alle Hebel in Bewegung setzen, um die Einstufung als krebserregend zu verhindern.



Natürlich hätte ein Verbot auch deutliche Auswirkungen auf die konventionelle Landwirtschaft. Es wäre aber auch eine Chance für die breite Etablierung von Alternativen zum Einsatz von Agrochemikalien. Es gibt eine ganze Reihe kulturtechnischer Ansätze, die eine Unabhängigkeit von Herbiziden im allgemeinen und von Glyphosat im Besonderen ermöglichen würden. Sie werden allerdings von Beratungsdiensten kaum popularisiert, da sich damit wenig Geld verdienen lässt. Dass eine pestizidfreie Landwirtschaft möglich ist, wird unter anderem auf den sechs Prozent der deutschen Ackerflächen bewiesen, auf denen ökologisch gewirtschaftet wird.

**Junge Welt, 12. August 2015**

## Geheimsache Glyphosat

*Die EU verweigert den Zugang zu einem heiklen Risikobericht. Dieser hatte das Ackergift entlastet – im Gegensatz zu einer Studie der Weltgesundheitsorganisation*

Seit ein Krebsforschergremium der Weltgesundheitsorganisation (IARC) nachdrücklich vor den Gefahren des Ackergifts Glyphosat warnt, geraten deutsche und EU-Behörden immer mehr unter Druck. Sie verweigern den Zugang zu einem Risikobericht, der zu einer ganz anderen Einschätzung kommt, nämlich der, dass das Pestizid harmlos sei. Rückendeckung bekommen die Behörden von der EU-Kommission. Die liess nun mitteilen, dass der umstrittene Bericht vollständig der Geheimhaltung unterliege. Begründet wird das unter anderem damit, dass er Geschäftsgeheimnisse enthalte, ausserdem gebe es kein öffentliches Interesse an einer Offenlegung. Das geht aus einem Schreiben der EU-Kommission an die gentechnikkritische Organisation Testbiotech hervor.

Kritiker haben für diese Geheimniskrämerei kein Verständnis. «Es gibt keinen Zweifel daran, dass eine vollständige Transparenz in der Risikobewertung von höchstem öffentlichen Interesse ist», sagt Christoph Then von Testbiotech. Schliesslich gebe es zwei sich widersprechende Einschätzungen, von denen sich nur eine überprüfen lässt: die des WHO-Gremiums, das seinen vollständigen Bericht Ende Juli veröffentlicht hat. Fazit: Das Herbizid ist wahrscheinlich krebserregend für Menschen.

Dieser Verdacht ist brisant. Glyphosat ist weltweit das am meisten verkaufte Ackergift. Es tötet Pflanzen ab, wird aber auch eingesetzt, um die Reife von Getreide zu beschleunigen. Es steht bereits seit Jahren im Verdacht, neben Krebs auch andere Krankheiten und Missbil-

dungen bei Neugeborenen auszulösen. Für die Industrie ist Glyphosat ein Milliardengeschäft. Ein Verbot des Mittels wäre ein harter Schlag.

Warum nun ausgerechnet die Risikoanalyse unter Verschluss bleiben soll, die das Mittel als unbedenklich einstuft, ist für Kritiker wie Then schwer nachvollziehbar. Erstellt hat diesen Bericht das deutsche Bundesinstitut für Risikoforschung (BfR). Die deutsche Behörde ist bei Glyphosat Berichterstatter für die gesamte EU. Ihre Einschätzung hat sie im Frühjahr an die europäische Lebensmittelaufsicht Efsa überstellt. Hintergrund ist, dass die Zulassung für das Mittel in diesem Jahr ausläuft und auf Grundlage neuer Risikobewertungen erneuert werden soll. Entscheiden muss darüber voraussichtlich Anfang nächsten Jahres die Regierung in Brüssel, doch die verlässt sich dabei in der Regel auf das Urteil der Experten vom BfR und der Efsa, die im italienischen Parma sitzt.

Die Analyseverfahren des BfR ist umstritten. Bei seinen Auswertungen zieht es vor allem Studien heran, die von den Herstellern stammen, nicht von unabhängigen Forschern. Eine Vorgehensweise, die gesetzlich vorgeschrieben ist, aber heftig kritisiert wird. Der Umgang des BfR mit Studien wirft ebenfalls Fragen auf. SZ-Recherchen zeigten vor kurzem, dass das BfR unter anderem Leserbriefe von Industrievertretern an Fachmagazine als Studien gewertet hat. Auch lagen der Behörde durchaus Hinweise vor, die den Krebsverdacht gegen das Mittel bestätigen.

Auch andere Organisationen haben sich um den BfR-Bericht bemüht - vergeblich. Auf Anfrage des Umweltinstituts München bei der Efsa hieß es im Juli, dass Anfragen an das BfR zu richten seien, weil das den Bericht erstellt habe. Das BfR weist dagegen auf Parma. «Der überarbeitete Bericht liegt derzeit bei der Efsa. Bitte wenden Sie sich mit Ihrer Anfrage zum Bewertungsbericht an diese», heisst es in einem Schreiben. «Die schieben den schwarzen Peter einfach hin und her. Da fühle ich mich verarscht», schimpft Karl Bär vom Umweltinstitut München.

**Tages-Anzeiger, 22. August 2015**

Siehe Spezialartikel in dieser Ausgabe, S. 345-347

**Glyphosate: entre verdict scientifique et grands intérêts économiques**

von Sergio Ferrari, Fribourg

## La santé, une marchandise comme toutes les autres?

*Les pays du Nord protègent les intérêts des sociétés pharmaceutiques. Sans penser aux malades du Sud*

Logique commerciale contre droits humains. La santé est un champ de bataille. D'un côté, les entreprises pharmaceutiques, souvent soutenues par leurs gouvernements, défendent bec et ongles leurs profits. De l'autre, les populations malades revendiquent le droit d'accéder aux traitements à des prix abordables. Deux positions difficilement conciliables et donc sources de vives tensions.

Dernier exemple en date? Le litige qui oppose actuellement la Colombie et la Suisse au sujet du Glivec. Développé par Novartis, cet anticancéreux est protégé depuis 2012 par un brevet en Colombie. Problème: un traitement avec ce médicament coûte en moyenne 20 000 dollars par an - une somme gigantesque dans un pays où le revenu national brut par habitant n'excède pas 12 600 dollars en 2014.

### Porte-parole de Novartis

Pour y remédier, le Ministère de la santé colombien étudie la possibilité de déclarer l'accès au Glivec d'intérêt public. «Validée, cette mesure conduirait à l'octroi d'une licence obligatoire autorisant la mise sur le marché de versions génériques», explique Patrick Durisch, responsable du programme santé à la Déclaration de Berne. Le prix du traitement pourrait alors chuter de 70%. Une éventualité inimaginable pour Novartis et... la Confédération. Dans une missive, datée du 26 mai et adressée au Ministère de la santé colombien, le Secrétariat d'Etat à l'économie (SECO) prend la défense de l'entreprise bâloise et met en garde la Colombie: «L'émission d'une licence obligatoire équivaut à une expropriation de brevet», écrit le SECO. Elle aurait un effet dissuasif sur la recherche de nouveaux produits innovants et sur leur mise sur le marché en Colombie.»

### Fausse informations

Une position qui a fait bondir des ONG suisses, européennes et colombiennes. Sous l'égide de la Déclaration de Berne, elles ont adressé le 18 août une lettre ouverte au Conseil fédéral, afin qu'il cesse ses pressions politiques sur le pays andin. Il faut dire que ce n'est pas la première fois que la Suisse vole au secours des intérêts de ses big pharmas. En 2008, déjà, la Confédération avait fait pression sur la Thaïlande pour défendre des brevets de Roche et Novartis. Une position justifiée? «Qu'un pays protège ses intérêts économiques n'est pas une surprise», répond Patrick Durisch. Le problème, c'est que la Suisse le fait en diffusant de fausses

informations et des contrevérités. Par exemple, le SECO parle dans sa lettre «d'expropriation de brevet». Il n'en est rien. Les licences obligatoires sont un processus légal, prévu par les accords de l'Organisation mondiale du commerce (OMC).»

### Vierges effarouchées

Mais dans quelle situation un Etat peut-il utiliser ces licences? «L'OMC a explicité plusieurs cas, comme un prix exhaustif du traitement, une quantité insuffisante ou une crise sanitaire, répond Samira Guennif, spécialiste de l'économie du médicament à l'Université Paris 13. Mais cette liste n'est pas exhaustive. Les Etats peuvent décider librement de recourir ou non aux licences obligatoires.» La décision de la Colombie est donc parfaitement légale, comme le reconnaît d'ailleurs le SECO dans sa lettre. «Mais à chaque fois qu'un pays du Sud active cette exception légitime, les pays du Nord jouent les vierges effarouchées», regrette Patrick Durisch. Car la Suisse n'est pas la seule nation à mettre la pression. «En 2006, lorsque la Thaïlande a décidé de recourir à cette flexibilité pour traiter l'épidémie du sida, elle a été mise au ban de la communauté internationale. On a parlé d'elle comme d'un Etat voyou qui violait ses engagements et spoliait ses partenaires, en l'occurrence des entreprises pharmaceutiques américaines, raconte Samira Guennif. C'est assez injuste. Nous avons fait signer des accords à ces pays pour qu'ils acceptent les brevets. Il est anormal que nous ne respections pas nous-même les termes de ces accords.»

### Risque pour l'innovation?

«Les pressions politiques et les menaces de rétorsions commerciales sont énormes. Il faut avoir les reins solides pour résister et émettre une licence obligatoire, poursuit Maurice Cassier, chercheur rattaché au Centre de Recherche, Médecine, Sciences, Santé mentale, Société. L'industrie pharmaceutique craint l'effet boule de neige, que l'exception devienne la règle. Elle fait tout pour dissuader les pays d'y recourir.» Une peur qui ne semble pas justifiée. Un article publié en 2012 dans la revue Plos Medicine montre que seulement 24 licences obligatoires, provenant de 17 pays, ont été annoncées entre 1994 et 2011. La plupart (16 sur 24) concernent des antirétroviraux. Une paille au regard des milliers de molécules protégées par des brevets. Pourtant selon le SECO, une licence obligatoire sur le Glivec risque de mettre en péril toute la filière. «Les brevets sont le fondement de la découverte de médicaments innovants. Ils sont essentiels à l'avancement médical, écrit le secrétariat. Sans eux, il y aurait moins d'incitation à l'investissement.» Une position qui fait sourire Maurice Cassier: «Dans le cas du Glivec, cet argument me paraît particulièrement fallacieux. Ce médicament, qui a été

développé en partie sur des fonds publics, est amorti depuis longtemps. En Inde, son brevet est tombé en 2012. Et de manière générale, les licences obligatoires ne menacent en rien l'innovation mondiale. Il faut rester sérieux. Les pays du Nord ont d'ailleurs beau jeu de s'offusquer: ce sont eux qui ont le plus recours à cette dérogation. Pas les pays du Sud. Dans les années 1980, par exemple, le Canada a eu recours à plus de 400 licences obligatoires. Cela explique pourquoi, encore aujourd'hui, le prix des médicaments y est peu élevé.»

### Un outil pour pays riches

Suite aux attaques à l'anthrax après le 11 septembre 2001, les Etats-Unis ont ainsi envisagé d'octroyer une licence obligatoire pour l'antibiotique ciprofloxacine. Plus récemment, la France a menacé, en 2014, d'utiliser ce levier si le groupe Gilead ne baissait pas le prix du Sovaldi – un médicament ultra-efficace contre l'hépatite C, mais aussi extrêmement cher. Bref, la licence obligatoire est devenue une menace brandie par les pays riches, afin d'obliger les firmes pharmaceutiques à baisser leur prix, quand ils sont excessifs. «Cela montre que le droit existe, mais qu'il est difficile de l'utiliser si vous êtes commercialement dépendant», note Maurice Cassier. Pourtant, les menaces de rétorsions économiques sont illégales. «Dans le cas du Glivec, si la Suisse estime qu'elle est dans son droit, elle devrait porter plainte devant l'OMC, précise Samira Guennif. Mais depuis 1994, cela n'est jamais arrivé. Les pays passent par la pression commerciale. Pas par l'OMC.»

### Tribune de Genève, 29-30 août 2015

## Un mécanisme qui a fait ses preuves

«Dans les années 1970, de nombreux pays comme l'Inde ou le Brésil ne reconnaissaient pas les brevets sur les médicaments, rappelle Maurice Cassier, directeur de recherche au CNRS. Cette situation leur a permis de copier un grand nombre de molécules et de développer leur industrie de médicaments génériques, en particulier en Inde. Puis dans les années 1980, sous la pression des firmes pharmaceutiques américaines, tout a été fait afin de parvenir à une homogénéisation du système.» Cela a abouti à l'accord ADPIC, ratifié par la toute nouvelle OMC, en 1994. Ce texte fixe les règles du respect des brevets pour toutes les nations membres de l'OMC. Il intègre aussi des flexibilités, comme la licence obligatoire qui autorise un pays à déroger à ses obligations afin d'assurer la santé publique de sa population. Néanmoins, contre toute attente, une partie de la littérature considère que cet outil peut avoir

des effets préjudiciables. Deux arguments principaux soutiennent cette position: d'abord les pays en voie de développement ne seraient pas forcément capables de produire des médicaments de qualité, avec le risque de diffuser des pilules frelatées. Ensuite, faute de système de santé de qualité, la prescription et l'observance des traitements pourraient ne pas être respectées. Qu'en est-il vraiment? «Les exemples brésiliens et thaïlandais ont montré que l'introduction d'une licence obligatoire entraînait systématiquement une baisse des prix et une augmentation de la quantité de médicaments disponibles», rapporte Samira Guennif, auteure en 2015 d'une revue de littérature à ce sujet. En ce qui concerne la qualité des génériques, des pays comme l'Inde ont montré leur savoir faire, même si une polémique a éclaté en Inde. Entre 2006 et 2008, la Thaïlande a décidé d'autoriser l'importation de versions génériques de sept médicaments brevetés. Des recherches menées ultérieurement ont montré que dans les cinq ans qui ont suivi, 84 000 patients supplémentaires ont pu avoir accès à ces traitements. La mesure a également généré une économie de 370 millions de dollars.

### Tribune de Genève, 29-30 août 2015

## In der Krebstherapie gibt es bereits eine Zweiklassenmedizin

*Manche Patienten zahlen über 100 000 Franken aus eigener Tasche, weil die Krankenkassen nicht mehr alle Krebsmedikamente vergüten.*

Der Chefarzt der Onkologie am Universitätsspital Zürich wählt drastische Worte (siehe nachstehendes Interview). Roger Stupp spricht von einer offensichtlichen Rationierung von Krebsmedikamenten. Nur weil ein Präparat zugelassen und kassenpflichtig sei, heisse dies noch lange nicht, dass es von den Krankenkassen auch vergütet werde. «Sobald ein Patient ein Medikament für eine spezifische Krebserkrankung benötigt, für die das Präparat aber nicht zugelassen ist, wird es sofort schwierig.» Viele Krebserkrankungen seien selten, weshalb sich die Onkologen auf wenige oder vorläufige Daten abstützen müssten. Hier werde die Vergütung von Behandlungen öfters abgelehnt, weil sie nicht dem formalen Text der Zulassung des Medikaments entsprächen.

Hintergrund des Vergütungsstreits zwischen Ärzten und Krankenkassen sind die steigenden Preise der Krebstherapie: Medikamente werden immer häufiger kombiniert, was unter anderem die Heilungschancen zwar markant erhöht, aber eben auch die Kosten.

Für Stupp ist der Fall klar: «Wir steuern mit Riesenschritten auf die Zweiklassenmedizin zu.» Er habe schon einige Patienten behandelt, die aus eigener Tasche 100 000 Franken und mehr für ein teures Medikament bezahlt hätten, weil die Krankenkasse die Kosten nicht übernommen habe.

Ein weiteres Problem sieht Stupp in der sinkenden Zahl der klinischen Studien, mit denen die Wirkung und die Risiken eines neuen Medikaments getestet werden. «Wegen der fehlenden Studien verfügen wir in der Schweiz nicht mehr über die neusten Medikamente.» Selbst wenn ein Patient ein Präparat verlange, könne er es ihm oft gar nicht abgeben.

Stupp wünscht sich, dass die Pharmaindustrie ein Umsatzprozent in die akademische Forschung zurückfliessen liesse. «Das wäre mittelfristig kostensparend und würde den Fortschritt beschleunigen.»

*Im Zusammenhang mit neuen Immuntherapien wird immer häufiger von Heilung gesprochen. Teilen Sie diesen Optimismus?*

Wir haben dank diesen Therapien eine neue Ära begonnen. Wir sind aber noch ganz am Anfang. Jetzt müssen wir verstehen, wie wir die neuen Medikamente einsetzen. Da steht uns noch ein langer Weg bevor. Die neuen Präparate bergen das Potenzial, zu heilen. Aber bereits früher waren wir in der Lage, gewisse Krebsarten zu heilen, ich denke etwa an Hodenkrebs oder an gewisse Lymphome.

*Wird Krebs in Zukunft zu einer chronischen Krankheit?*

Es stellt sich die Frage, in welchem Fall wir von Heilung sprechen. Für den Patienten ist letztlich entscheidend, dass wir seinen Tumor in den Griff bekommen und keine Symptome mehr auftreten. Ob man dies nun Heilung nennt oder nicht, ist eine semantische Frage. Eine zentrale Rolle spielt die Frage aber bei den Kosten. Bei einer Heilung sind per Definition ja keine Medikamente mehr nötig, bei einer chronischen Erkrankung sieht dies womöglich ganz anders aus.

*Weil man stetig behandeln muss?*

In der Regel schon. Allerdings wissen wir bei den neuen Therapien noch nicht, ob ein Patient dauerhaft Medikamente einnehmen muss oder ob sie zumindest zeitweise ausgesetzt werden können.

*Trotz der Fortschritte wird kritisiert, dass mit dem Wort «Heilung» bei Krebspatienten übertriebene Hoffnungen geschürt werden.*

Ich glaube nicht, dass wir den Patienten falsche Hoffnungen machen. Es ist klar, dass gewisse Behandlungserfolge überspitzt dargestellt werden. Die Überlebensraten verbessern sich bei vielen Krebskrankungen über die Jahre ge-

sehen nur langsam. Aber wenn ich die heutige Situation mit jener vor 10 oder 20 Jahren vergleiche, so ist der Fortschritt beträchtlich.

*Machen sich die Fachleute nicht auch selber zu viele Hoffnungen? Von einer neuen Ära wurde in der Onkologie schliesslich schon oft gesprochen.*

Natürlich befinden wir Ärzte uns in diesem Zyklus, schliesslich müssen wir uns immer wieder selber motivieren. Aber Sie müssen schon sehen, dass wir heute viel mehr erreichen als früher, etwa auch was die Lebensqualität in Form geringerer Nebenwirkungen anbelangt.

*Die Preise neuer Krebstherapien steigen immer stärker. Wann wird die Grenze erreicht?*

Die Schallgrenze ist überschritten, aber nicht wegen des absoluten Preises, das kann ich gar nicht beurteilen. Das Problem ist, dass heute Therapien entwickelt werden, die wir gar nicht mehr einsetzen können.

*Aber sobald ein neues Medikament in der Schweiz zugelassen ist und der Bund einen Preis festgesetzt hat, können Sie als Arzt es doch problemlos einsetzen.*

Träumen Sie weiter! Früher war das so. Aber sobald ein Patient ein Medikament für eine spezifische Krebserkrankung benötigt, für die das Präparat aber nicht zugelassen ist, wird es sofort schwierig. Zudem haben die Kassen aufgrund der hohen Preise damit begonnen, administrative Hürden und Schikanen einzubauen. So fordern die Versicherer immer öfter eine vorgängige Kostengutsprache ein. In einem solchen Fall müssen wir dem Vertrauensarzt der jeweiligen Kasse einzeln begründen, weshalb ein Patient ein Medikament benötigt. Viele Krebskrankheiten sind jedoch selten, das heisst, wir müssen uns im Alltag auf wenige oder vorläufige Daten abstützen und Schlüsse aufgrund von Analogien ziehen. Dies entspricht aber nicht dem formalen Text der Zulassung, und somit wird die Behandlung abgelehnt.

*Also nur weil ein Krebsmedikament kassenpflichtig ist, heisst das noch lange nicht, dass ich es erhalte und es mir vergütet wird?*

Korrekt, früher wurden kassenpflichtige Medikamente für alle Krebsarten vergütet, sofern der Krebspezialist dies für richtig hielt. Jetzt weiss es anscheinend der Kassenarzt besser. Kommt hinzu, dass das ganze Prozedere wiederum sehr viel Zeit in Anspruch nimmt.

*Können Sie ein konkretes Beispiel nennen?*

Ich habe einen Patienten, der an einem niedriggradigen Lymphdrüsenkrebs leidet. Ich habe ihm ein Medikament verabreicht, das man inzwischen häufig in Kombination mit anderen Präparaten anwendet, das aber ursprünglich als Einzeltherapie entwickelt wurde. Ich habe dem Patienten das Medikament ohne Kombipräparate verschrieben, weil er einen länge-

ren Auslandsaufenthalt mit seiner Familie plante und die Krankheit nur langsam fortschritt. Nun habe ich einen Brief der Krankenkasse erhalten, weil mein Behandlungsweg nicht exakt ins Schema der Kasse passt. So kommen wir einfach nicht weiter.

*Sprechen wir hier von einer versteckten Rationierung?*

Das ist doch keine versteckte, sondern eine offensichtliche Rationierung. Wir steuern mit Riesenschritten auf die Zweiklassenmedizin zu.

*Das heisst, jener Patient, der ein Medikament will und keine Lust auf ein längeres Gezerre mit seiner Krankenkasse hat, der zahlt es einfach selber?*

Ich habe Patienten, die Medikamente aus der eigenen Tasche bezahlen.

*Es gibt also Patienten, die 100'000 Franken und mehr für ein sehr teures Medikament auf den Tisch legen?*

Ja, die gibt es. Umgekehrt müssen wir aufpassen, dass wir nicht plötzlich Medikamente abgeben, die medizinisch gar keinen Sinn ergeben, nur weil jemand das Geld dazu hat. Ich kämpfe jeden Tag dafür, dass ich für alle meine Patienten die Medizin machen kann, die ich für richtig erachte, ohne Rücksicht auf die Finanzen des Patienten. Selbstverständlich versuchen wir, mit den Ressourcen haushälterisch umzugehen.

*Sie müssen von der Pharmaindustrie enttäuscht sein. Sie als Arzt engagieren sich in der Entwicklung der Medikamente, prüfen neue Produkte, und am Schluss sind diese so teuer, dass Sie sie gar nicht mehr einsetzen können.*

Eine gewisse Enttäuschung ist da, aber mein Frust gilt dem ganzen System. Wir haben auf europäischer Ebene auch schon darüber diskutiert, ob es im Rahmen einer klinischen Studie eine Möglichkeit gibt, am Gewinn einer erfolgreichen Entwicklung eines Medikaments teilzuhaben. Ich möchte gar kein Geld für mein privates Konto, sondern vielmehr den Gewinnanteil in die akademische Forschung reinvestieren. Aber das ist nicht möglich, weil wir ja möglichst neutral sein müssen.

*Müsste sich die Pharmaindustrie gegenüber der Gesellschaft nicht erkenntlicher zeigen?*

Es wäre mein Traum, dass die Pharmaindustrie ein Umsatzprozent in die akademische Forschung zurückfliessen liesse. Das Gleiche könnte man auch von den Versicherern erwarten. Das wäre mittelfristig kostensparend und würde den Fortschritt beschleunigen. Wenn es die Migros schafft, einen Rappen pro Umsatzfranken in die Kulturförderung zu stecken, so müsste das doch auch im Gesundheitswesen möglich sein.



*Viele Ärzte kritisieren, dass klinische Studien nur noch unter erschwerten Bedingungen möglich seien. Wie sehen Sie das?*

Der administrative Aufwand ist enorm gross geworden, gerade angesichts der unzähligen juristischen Fragen. Das führt dazu, dass wir in der Schweiz viel mehr Zeit benötigen, um eine Studie aufzusetzen, als im Ausland. Aus diesem Grund kann ich nicht mehr sämtliche Kosten decken, selbst wenn sich die Pharmaindustrie, die in vielen Fällen die klinischen Studien finanziert, sehr grosszügig zeigt.

*Früher kamen Sie also rascher ans Ziel?*

Als ich als Onkologe angefangen habe, gehörte die Schweiz zu den ersten Ländern, die mit klinischen Studien neue Substanzen erforscht haben. Heute befinden wir uns bestenfalls noch im Mittelfeld. Stellen Sie sich vor: Schon nur bis Sie den ersten Patienten innerhalb einer klinischen Studie behandeln können, fallen Kosten von ungefähr 30'000 Franken pro Studienzentrum an.

*Was sind die Folgen, wenn in der Schweiz immer weniger klinische Studien durchgeführt werden?*

Am stärksten leiden die Patienten. Wegen der fehlenden klinischen Studien verfügen wir in der Schweiz nicht mehr über die neusten Medikamente. Selbst wenn also ein Patient eines der neuen Präparate verlangt, kann ich sie ihm gar nicht geben. In der Onkologie trifft dies zurzeit vorwiegend die neuen Immuntherapien. Und wenn die Medikamente auf den Markt kommen, fehlt uns erst noch der frühere Erfahrungsvorsprung.

*Ist die Frage der Kosten gravierender, oder ist vielmehr die Vorbereitungsdauer für eine Studie das grössere Problem?*

Die Zeit ist ein wichtiger Faktor. Um eine klinische Studie aufzusetzen, ist ein ganzes Konsortium an Ärzten, Juristen und weiteren Fachleuten nötig. Bis ein Studienprotokoll erstellt und den Ethikkommissionen vorgelegt wird, sind bereits Hunderte Stunden in die Vorbereitungsarbeiten eingeflossen.

*Was ist denn der wichtigere Hinderungsgrund, die fehlende Grösse unseres Landes oder die regulatorischen Hürden?*

Während vieler Jahre konnten wir den Nachteil unserer fehlenden Grösse kompensieren, da es regulatorisch verhältnismässig effizient war, klinische Studien durchzuführen. Früher war vieles mit gesundem Menschenverstand lösbar, oft konnten wir offene Fragen im Gespräch klären. Heute muss alles bis ins kleinste juristische Detail geklärt werden. Heute führt schon ein kleiner Formfehler dazu, dass ein Studienprotokoll von einer Ethikkommission zurückgewiesen wird.

*Was wäre denn der Lösungsansatz?*

Die Ethikkommissionen müssen sich wieder auf das Wesentliche konzentrieren. Dabei sollen sie darauf achten, ob ein Protokoll in der Lokalsprache verständlich ist, ob die zuständigen Ärzte glaubwürdig sind und ob die Fragestellung der Studie medizinisch plausibel ist. Je grösser ein Konsortium ist, desto weniger stellt sich die Frage, weil im Vorfeld all diese Diskussionen schon sehr breit geführt wurden.

*Nun sollen doch mit dem neuen Humanforschungsgesetz die Abläufe wieder beschleunigt und klinische Studien stärker gefördert werden.*

Ich frage mich, wie viel das bringt. Wir haben in erster Linie die Bürokratie ausgebaut. Solange man davon ausgeht, dass wir Ärzte Verbrecher sind und wir das Gegenteil beweisen müssen, wird die Situation schwierig bleiben. Man muss doch davon ausgehen können, dass die Ärzte sich in der Regel ethisch korrekt verhalten. Wir können nicht alles über Kontrollen lösen. Schliesslich appelliere ich an die Selbstverantwortung des Patienten. Auch er muss ab und an beim Arzt kritisch nachfragen.

*Ärzte klagen auch über den grossen Aufwand, den die Einverständniserklärung für die Patienten mit sich bringe.*

Das Formular ist mittlerweile umfassender und detaillierter als die Allgemeinen Geschäftsbedingungen eines Kreditkartenantrags. Das Ungleichgewicht zwischen Arzt und Patient ist ja ohnehin da. Und jetzt soll der Patient mit diesem Ungleichgewicht auch noch unterschreiben?

*Aber eine Aufklärung der Patienten über ihre Risiken ist doch unverzichtbar?*

Dass man die Patienten informiert, ist richtig und wichtig. Aber wir müssen die Einverständniserklärung wieder auf ein vernünftiges Mass reduzieren, indem wir die Juristen vom ganzen Prozess fernhalten. Letztlich geht es um die Essenz. Dass der Patient informiert wird, ja. Aber die Information muss auf ein vernünftiges Mass reduziert werden. Eine Überinformation vernebelt den Blick auf das Wesentliche.

*Letztlich stellt sich auch die Frage, wie unabhängig die Ärzte von der Pharmaindustrie sind.*

Entgegen der verbreiteten Meinung ist es nicht so, dass die Pharmaindustrie uns Ärzten hintenherum Geld in den Sack steckt. Wenn ich wirklich viel Geld verdienen will, eröffne ich eine eigene Praxis am See oder in einer Privatklinik.

**Tages-Anzeiger, 14. September 2015**

## Höchstpreise nicht akzeptieren

*Krebsmedikamente sind so teuer, dass die Entstehung einer Zweiklassenmedizin droht.*

Heute kostet eine neue Krebstherapie schon mal 100'000 Franken oder mehr. Bald drohen Kosten von einer halben Millionen Franken. Ja, Sie haben richtig gelesen. Tumore werden künftig mit bis zu drei oder vier verschiedenen Medikamenten behandelt, um die Krankheit mit möglichst vielen verschiedenen Ansätzen zu bekämpfen. Werden die Kosten der einzelnen Präparate addiert, kommen am Ende solch horrenden Beträge heraus.

Zwar haben die Pharmaindustrie, die Krankenkassen und die Ärzte das Problem erkannt und dazu eine Arbeitsgruppe gegründet. Unabhängig davon, ob die Player sich auf einen Kompromiss einigen werden, muss die Gesellschaft darüber diskutieren, welchen Preis sie für den medizinischen Fortschritt bezahlen will.

*Geld nur gegen Erfolg?*

Lösungsansätze sind derzeit nur wenige erkennbar, und darunter mögen einige für viele zynisch klingen. So wird im Gesundheitswesen seit einiger Zeit darüber diskutiert, ob die Preise von Medikamenten anhand ihres medizinischen Erfolgs festgesetzt werden. In der Onkologie hiesse dies dann, je länger ein Patient trotz eines Tumors am Leben bleibt, desto mehr Geld bekommt die Pharmaindustrie. Stirbt ein Patient trotz einem Medikament frühzeitig, erhält der Hersteller nichts. Aber auch hier stellen sich viele Fragen: Wie wird der Erfolg eines Medikaments im Detail bemessen? Nach welchem Schlüssel teilen sich die Pharmafirmen das Geld auf, wenn mehrere Präparate gleichzeitig zum Einsatz kommen?

Selbst wenn hier eine kluge Lösung gefunden wird, muss über Höchstpreise diskutiert werden. Nur weil die USA und andere Länder enorm hohe Beträge akzeptieren, darf die Schweiz nicht gezwungen sein, diese zu übernehmen. Sobald ein Medikament das Gesundheitswesen zu stark belastet, muss der Bund korrigierend eingreifen können.

Das ist allemal die bessere Lösung, als der Einsatz eines Präparats für gewisse Patienten einzuschränken, wie das bei den Hepatitis-C-Mitteln geschehen ist. Greift diese Form der Rationierung auch bei Krebs um sich, ist die Zweiklassenmedizin, wie sie etwa Grossbritannien kennt, nicht mehr weit. Berichte, wonach reiche Patienten in der Schweiz 100'000 Franken für ein Krebsmedikament selber bezahlen, sind äusserst ungute Vorboten der Zukunft.

**Tages-Anzeiger, 15. September 2015**



## To-do 2015-2019

Patrick Imhof, Beauftragter Politik, Krebsliga Schweiz

Der Wahlherbst ist passé, die neue Legislatur steht vor der Tür. Ein idealer Zeitpunkt also, um bedeutsame Themen zu diskutieren, die aus unserer Sicht in den nächsten vier Jahren weiter verfolgt oder vorangetrieben werden sollten.

*Ambitiös* denken Sie? Ja. Und darum ist die Liste nicht als blosser Auftrag an Parlament und Verwaltung zu verstehen. Alle Beteiligten werden zur Umsetzung dieser Punkte benötigt.

*Unvollständig* denken Sie? Ja. Daneben gibt es zahlreiche andere Themen und Projekte.

### • Qualität in der Versorgung

Zahlreiche Indikatoren bestätigen es: Die Gesundheit der Schweizerinnen und Schweizer ist vergleichsweise sehr gut. Dennoch genügt es nicht, sich auf den Lorbeeren auszuruhen. Egal ob Institut, Zentrum oder Netzwerk erwarten wir nächste Schritte in der Qualitätsdiskussion. Dazu benötigt es auch weitere und begründete Entscheidungen im Bereich der hochspezialisierten Medizin oder Anstrengungen im Bereich der Früherkennung. Wir verweisen dabei auf die Ziele der Nationalen Strategie gegen Krebs, die die Einsetzung eines Expertengremiums für Früherkennungsfragen wie auch die Harmonisierung und Weiterentwicklung bestehender Früherkennungsprogramme fordern.

### • Zugangsgerechtigkeit

Der Zugang zu Leistungen für alle Betroffenen ist uns wichtig. Vielmehr noch erwarten wir, dass in einem Land wie der Schweiz ein *gleicher* Zugang möglich sein muss. Dies bedeutet, dass alle Zugang zu Pflege, integrierter Betreuung und Palliative Care haben müssen. Nicht zuletzt die Herausforderungen des demografischen Wandels und des drohenden Personalmangels machen für uns das Thema «pflegende Angehörige» noch akuter. Im Bereich der Medikamente müssen die Bezahlbarkeit bewahrt und der

gleiche Zugang sowie die einheitliche Vergütung im Off-Label-Bereich ermöglicht werden.

### • Nichtübertragbare Krankheiten

Nichtübertragbare Krankheiten stellen eine immer grössere Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Darum kommt ihrer Vorbeugung wie auch dem Umgang damit eine grosse Bedeutung zu. Wir erhoffen uns mit der NCD-Strategie einen Orientierungsrahmen, der zu konkreten Massnahmen auf allen Ebenen der Prävention führt. Einen der zentralen Risikofaktoren stellt der Tabak dar. Hier gilt es im anstehenden Tabakproduktegesetz Grundlagen zu verankern, damit die Präventionsbemühungen nicht unterlaufen werden und die Schweiz im internationalen Vergleich nicht ins Hintertreffen gerät (z.B. im Bereich der Promotion von Tabakwaren).

### • Krebsregistrierung und Monitoring

Das Krebsregistrierungsgesetz wird in den kommenden Parlamentssitzungen beraten werden. Hierbei kann das nationale Parlament einen ersten Punkt in der untenstehenden Liste relativ rasch umsetzen. Die Organisationen der Oncosuisse haben dazu ihre Haltung eingebracht.

Auch wenn es auf Weihnachten zugeht: Die Liste stellt keine Wunschliste dar, aus welcher ein Punkt abgehakt werden kann. Vielmehr zeigt sie wesentliche Handlungsfelder auf, die wir in den kommenden Jahren vorantreiben wollen, damit weniger Menschen an Krebs erkranken, weniger Menschen an den Folgen von Krebs leiden und sterben, mehr Menschen von Krebs geheilt werden und Betroffene und ihre Angehörigen in allen Phasen der Krankheit und im Sterben Zuwendung und Hilfe erfahren.

Wir wünschen dem neu gewählten Parlament viel Elan und Engagement. Gerne werden wir Unterstützung bieten, wo wir können.

## To-do 2015-2019

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Programme zur Qualitätsförderung                         | <input type="checkbox"/> Unterstützung pflegender Angehöriger           |
| <input type="checkbox"/> geeignete Qualitätsindikatoren                           | <input type="checkbox"/> finanzierbare Therapien                        |
| <input type="checkbox"/> unabhängiges Expertengremium Früherkennung               | <input type="checkbox"/> Einheitliche Vergütung von Off-Label-Therapien |
| <input type="checkbox"/> revidierte Qualitätsvorgaben für Früherkennungsprogramme | <input type="checkbox"/> NCD-Strategie mit adäquaten Massnahmen         |
| <input type="checkbox"/> ...  | <input type="checkbox"/> starkes Tabakproduktegesetz                    |
| <input type="checkbox"/> ...  | <input type="checkbox"/> nützliches Krebsregistrierungsgesetz           |
|   | <input type="checkbox"/> ...  |

## To-do 2015-2019

Patrick Imhof, responsable politique, Ligue suisse contre le cancer

La campagne électorale de l'automne s'est achevée, ouvrant la porte à une nouvelle législature. Un moment idéal pour discuter de thèmes importants qu'il importe, de notre point de vue, de poursuivre ou de faire avancer dans les quatre ans à venir.

*Ambitieuse* pensez-vous? Oui. C'est pourquoi cette liste ne constitue pas un simple mandat au Parlement et à l'administration. Tous les acteurs sont nécessaires pour en réaliser les différents points.

*Incomplète* pensez-vous? Oui. Une foule d'autres sujets et projets existent, hors de la liste.

### • Qualité de la prise en charge

De nombreux indicateurs confirment que, en comparaison, les Suissesses et les Suisses jouissent d'une bonne santé. Mais il n'y a pas lieu de nous reposer sur nos lauriers. Qu'il soit question d'un institut, d'un centre ou d'un réseau, nous attendons de nouvelles étapes dans la discussion sur la qualité. Il est nécessaire à cet égard que d'autres décisions motivées dans le domaine de la médecine hautement spécialisée soient prises et que des efforts en matière de dépistage soient réalisés. Nous nous référons à ce sujet aux objectifs de la Stratégie nationale contre le cancer qui prévoient l'instauration d'un organe d'experts relatif aux questions de dépistage ainsi que l'harmonisation et le développement des programmes de dépistage existants.

### • Accès équitable pour tous

Nous attachons beaucoup d'importance à ce que tous les patients aient accès aux prestations. Nous attendons en fait que, dans un pays comme la Suisse, la possibilité d'accéder aux thérapies soit *la même* pour tout le monde. Cela signifie que toutes et tous doivent avoir accès aux soins, à une prise en charge intégrée et aux soins palliatifs. Les défis posés notamment par l'évolution démographique et la pénurie imminente de personnel rendent la question des «proches aidants» d'autant plus brûlante. Il importe

par ailleurs de garantir que le coût des médicaments reste abordable et que les patients aient un même accès et un remboursement uniformisé dans le domaine de l'utilisation hors étiquette (OLU, « off label use »).

### • Maladies non transmissibles

Le secteur de la santé est toujours plus et de manière plus importante confronté au défi que posent les maladies non transmissibles. C'est pourquoi il est essentiel de les prévenir et de savoir comment les traiter. La stratégie MNT doit nous permettre de mettre en place un cadre général débouchant sur des mesures concrètes à tous les niveaux de prévention. L'un des facteurs de risque majeur est le tabac. Il importe d'inscrire dans la loi sur les produits du tabac des normes visant à éviter que les efforts de prévention ne soient contournés et que, en comparaison internationale, la Suisse ne prenne pas de retard, notamment dans le domaine de la promotion des produits du tabac.

### • Enregistrement des tumeurs et monitoring

La loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques sera débattue au Parlement lors de l'une des prochaines sessions. A ce propos, le Parlement fédéral peut assez rapidement mettre en œuvre un premier point de la liste ci-dessous, puisque les organisations membres d'Oncosuisse ont fait part de leur position.

Même si Noël s'approche, il ne s'agit pas d'une liste de cadeaux dont un point ou l'autre peut être coché. Elle met en réalité en évidence les champs d'action primordiaux que nous entendons faire avancer ces prochaines années afin que moins de personnes ne soient atteintes d'un cancer, que moins de personnes ne souffrent de ses conséquences et que plus de gens soient guéris du cancer, enfin dans le but que les malades et leurs proches reçoivent l'attention et l'aide nécessaires dans toutes les phases de la maladie et en fin de vie.

Nous souhaitons au Parlement nouvellement élu enthousiasme et conviction dans sa tâche. Nous lui apporterons notre soutien là où nous le pourrons.

## To-do 2015-2019

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Programme de promotion de la qualité                           | <input type="checkbox"/> Soutien des proches aidants  |
| <input type="checkbox"/> Indicateurs de qualité appropriés                              | <input type="checkbox"/> Thérapies finançables  |
| <input type="checkbox"/> Groupe d'experts indépendant Dépistage                         | <input type="checkbox"/> Remboursement uniformisé des thérapies hors étiquette, «off label use» (OLU) |
| <input type="checkbox"/> Exigences de qualité révisées pour les programmes de dépistage | <input type="checkbox"/> Stratégie MNT et mesures adéquates   |
| <input type="checkbox"/> ...  | <input type="checkbox"/> Loi sur les produits du tabac efficace                                       |
| <input type="checkbox"/> ...  | <input type="checkbox"/> Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques utile                     |
|   | <input type="checkbox"/> ...  |

## Qualität und die Nationale Strategie gegen Krebs

Philippe Groux, Gesamtprojektleiter Nationale Strategie gegen Krebs

Die Nationale Strategie gegen Krebs strebt eine Schweiz an, in der weniger Menschen an Krebs erkranken, weniger Menschen an den Folgen von Krebs leiden und sterben, mehr Menschen von Krebs geheilt werden und Betroffene und ihre Angehörigen in allen Phasen der Krankheit aktiv miteinbezogen werden und die nötige Zuwendung und Hilfe erfahren.

Massgebend für die Beurteilung der Qualität der Arbeit innerhalb der Nationalen Strategie gegen Krebs ist das Mass, wie sehr die Strukturen, Prozesse und Resultate der Nationalen Strategie gegen Krebs die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass die oben formulierten Ziele erreicht werden können und wie sehr die Massnahmen dem aktuellen Fachwissen entsprechen.

Aufgrund des kurzen Zeithorizonts von vier Jahren (2014 bis 2017) ist es der Nationalen Strategie gegen Krebs nicht möglich mit Qualitätsindikatoren zu messen, ob Verbesserungen erreicht werden bei der Anzahl Menschen, die an Krebs sterben oder erkranken, von Krebs geheilt werden oder an den Folgen einer Krebserkrankung leiden. Sie setzt deshalb Qualitätsindikatoren ein, welche die Wahrscheinlichkeit der Erreichung dieser Ziele messbar machen.

Aufgrund der Vielfältigkeit der Krebserkrankungen und ihrer Auswirkung auf Menschen und Gesellschaft gibt es auch nicht einen einzigen «Super-Indikator», der alles abdecken würde. Es sind vielmehr Indikatoren kleiner Schritte, einzelner Puzzleteile, die erst zusammen ein grösseres und somit fassbares Bild ergeben.

Die Organisation der Umsetzung berücksichtigt die Tatsache, dass die meisten Projekte dezentral initialisiert und subsidiär getragen werden. Damit die vielen Initiativen und Projekte zusammen ein einheitliches Bild geben, obwohl sie von unterschiedlichen Quellen aus gestartet sind, haben sich im Sommer 2015 die federführenden Organisationen auf eine gemeinsame Basis von Mindeststandards geeinigt. Einige dieser Standards betreffen die Transparenz. Sie werden eine Abstimmung der diversen Aktivitäten aufeinander ermöglichen und Synergien aufzeigen. Qualität hat sehr viel mit Erwartung zu tun. Die eingangs

erwähnte Zielsetzung weckt Erwartungen und da wird die Transparenz helfen, realistische Erwartungen zu formulieren. So erfordern die Massnahmen, wie sie in der Strategie verabschiedet wurden, unterschiedlich viel Zeit und Aufwand. Zum Beispiel ist die Anpassung einer Verordnung aus dem Jahr 1999 eine verhältnismässig klar umrissene Massnahme, deren Umsetzung bis 2017 realistisch erscheint, während die Einigung aller involvierten Organisationen auf eine gemeinsame Vorgehensweise, wie Patientenpfade definiert werden, eine viel aufwändigere Aufgabe ist, die deutlich mehr Zeit in Anspruch nehmen wird. Demzufolge ist es einfacher, Qualitätsindikatoren für die erste Massnahme zu definieren als für das zweite Beispiel.

Je komplexer eine Massnahme ist, umso wichtiger wird der respektvolle Dialog zwischen den involvierten Akteuren. Je mehr Personen und Institutionen involviert sind, umso schwieriger wird es für den Einzelnen, die Sichtweise und den Standpunkt der anderen Involvierten verstehen und akzeptieren zu können. Der gegenseitige Respekt und das prinzipielle Eingeständnis, dass man anderer Meinung sein darf, ist eine der zentralen Grundvoraussetzungen, damit ein konstruktiver Weg zur Bewältigung der Herausforderungen gefunden werden kann. In diesem Zusammenhang sind Tagungen wertvoll, die das Verständnis zwischen den Involvierten steigern. In diesem Sinn war der diesjährige Schweizerische Krebskongress sehr wichtig.

Ist die Aufgabe zu komplex, drängt sich die Aufteilung in Teilprojekte auf, damit eine stringenter Zielsetzung und Zeitplanung möglich ist. Aktuell beschreitet die Nationale Strategie gegen Krebs diesen Weg bei mehreren ihrer Projekte.

Die Nationale Strategie gegen Krebs ist heute so strukturiert, dass sie die Qualität ihrer Aktivitäten messen und somit steuern kann. Qualitätsindikatoren helfen den Involvierten, den Fortschritt der Arbeiten zu beurteilen und eventuelle Korrekturmassnahmen zu thematisieren, zu entscheiden und umzusetzen.

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

## Sicherung der Qualität in der Onkologie fordert alle Beteiligten



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

Am 27. August 2015 fand an der Universität Freiburg der zweite Schweizer Krebskongress statt. Dieser von den Leistungserbringern gemeinsam mit den Akteuren der Nationalen Strategie gegen Krebs (NSK) durchgeführte Anlass befasste sich in diesem Jahr mit dem Thema der Qualität in der Onkologie. Eingeladen waren neben Ärzten und Pflegenden auch alle weiteren Fachpersonen, die an der Behandlung und Betreuung von Krebsbetroffenen beteiligt sind.

Irène Bachmann-Mettler, Onkologiepflege Schweiz, begrüßte die zahlreichen Anwesenden mit den Worten: «Qualität ist fach- und berufsübergreifend und ein Anliegen von uns allen. Wir bemühen uns täglich, Qualität zu entwickeln und zu fördern. Verordnen lässt sie sich allerdings nicht.» Die Grundlage der Bemühungen aller Beteiligten bilde das stete Bestreben, das Bestmögliche für Patienten und ihre Angehörigen zu erreichen. Denn nur dank Konstanz und Verlässlichkeit sei es den Patienten möglich, Vertrauen zum Betreuersteam aufzubauen und selbst Verantwortung für ihre Gesundheit zu übernehmen.

Wie Staatsrätin Anne-Claude Demierre, als Vertreterin des Kantons Freiburg, anschliessend erläuterte, sei es aufgrund der demografischen Entwicklung unumgänglich, die Zusammenarbeit aller an der Betreuung von Tumorpatienten Beteiligten zu intensivieren. «Durch die rasche Zunahme der Bevölkerung zusammen mit der Verlängerung der Lebenserwartung wird es in den kommenden Jahren zu einer bedeutenden Zunahme der Krebserkrankungen kommen.» Ein entschlossenes und aufeinander abgestimmtes Handeln sei daher von absoluter Notwendigkeit. «Hochwertige, wirksame und gerechte Leistungen für Patientinnen und Patienten mit Krebs können nur durch eine enge und koordinierte Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten gewährleistet werden.» Durch ihre Teilnahme am Kongress würden alle Anwesenden den lebenden Beweis dafür liefern, dass die Gemeinschaft heute dazu bereit sei, Krebs mit vereinten Kräften und Entschlossenheit entgegen zu treten.

**Qualität aus philosophischer und medizinischer Sicht**  
Doch was ist eigentlich Qualität? Prof. em. Dr. Georg Kohler ging im weiteren Verlauf des Vormittags aus philosophischer Sicht auf diese Frage ein. «Philosophisch-



Die Referentinnen und Referenten nehmen Fragen aus dem Publikum entgegen zur Nationalen Strategie gegen Krebs.

Von links nach rechts:  
Christoph Bosshard, FMH;  
Michael Jordi, GDK;  
Margreet Duetz Schmucki, BAG;  
Philippe Groux und  
Kathrin Kramis-Aebischer, Krebsliga.



theoretisch gesprochen ist Qualität eine Kategorie», erklärte er. Im Gegensatz zur Quantität sei Qualität nicht messbar. «Gesundheit ist eine Qualität und daher nicht messbar», betonte er. Der Gegensatz von Qualität und Quantität sei in unserer Zeit deshalb so wesentlich geworden, weil der Glaube herrsche, alles sei mess- und prognostizierbar und damit auch der Logik des Marktes unterstellbar. «Der Markt ist jedoch an bestimmte Bedingungen geknüpft und es ist fraglich, ob diese auch im Bereich Gesundheit gegeben sind», meinte er.

Prof. Dr. med. Hans Stalder beleuchtete anschliessend die medizinische Sicht des Begriffs Qualität. Das amerikanische Institute of Medicine sagte bereits 1990, dass Qualität in der Gesundheitsversorgung die Wahrscheinlichkeit erhöht, die für das Individuum und die Gesellschaft gewünschten Gesundheits-Ziele zu erreichen.<sup>1</sup> Dabei entspricht die Qualität dem aktuellen Fachwissen. Bedeutet dies also, dass z.B. aktuelle Guidelines ein geeignetes Mittel darstellen, um die Qualität einer medizinischen Handlung zu überprüfen? Prof. Stalder demonstrierte am Beispiel der Mammographie-Richtlinien unterschiedlicher nationaler Fachgesellschaften, wie uneinheitlich diese ausfallen. «Vielleicht müsste also eine andere Stelle Richtlinien definieren, die es zur Sicherung der Qualität einzuhalten gilt. Doch welche sollte das sein?», meinte er weiter. Eine vor kurzem veröffentlichte Untersuchung zeigte beispielsweise, dass Richtlinien des Swiss Medical Board kaum einen Einfluss auf die Wahl einer Therapie hatten.<sup>2</sup> Ein System wie «Pay for Performance (P4P)» des britischen National Health Service führt dazu, dass Ärzte diejenigen Behandlungen durchführen, die finanziell interessanter sind. Dies gefährdet die Chancengleichheit für den Zugang zu bestimmten medizinischen Leistungen. Prof. Stalder betonte zudem: «Dieses System kann auch zu Unter- und Überbehandlungen verführen und bedingt nicht zuletzt auch einen immensen administrativen Aufwand.»

## Zehn verschiedene Workshops

Im Anschluss an die Plenumsreferate wurden in zwei Blöcken zehn verschiedene Workshops angeboten. Diese orientierten sich thematisch an den Projektclustern der Nationalen Strategie gegen Krebs (s. unten). So ging es um Fragen wie Qualität in der Früherkennung, der Prävention und der Gesundheitsförderung oder auch darum, ob durch die Zusammenarbeit von Patienten, Angehörigen und Fachpersonen in der Onkologie eine bessere Qualität ermöglicht werden kann. Die beiden Referenten dieses Workshops, Dr. med. Walter Raaflaub und Dr. Manuela Eicher, zeigten unter anderem anhand eigener Erfahrungen auf, dass dieses Konzept tatsächlich zur Verbesserung der Qualität beitragen kann, sofern die Erwartungen

und Bedürfnisse der Patienten und ihrer Angehörigen erfragt, definiert und formuliert wurden und Patienten und ihre Familien die Angebote der Fachpersonen kennen und sie akzeptierten. «Eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg ist hier auch, dass die Patienten die Ärztin oder den Arzt gefunden haben, die bzw. der zu ihnen passt», erklärte Dr. Raaflaub. Die Patienten hätten dann auch Vertrauen und würden sich getrauen zu fragen, falls etwas unklar ist. Probleme, die es in Zukunft zu lösen gilt, sind beispielsweise der Mangel an Selbsthilfegruppen bei bestimmten Krebserkrankungen oder auch die oft mangelhafte Ausbildung der Fachpersonen im Bezug auf kommunikative Fähigkeiten (Gesprächsführung). Wie Manuela Eicher zudem berichtete, wird die Perspektive der Patienten und Angehörigen bisher in Forschung und Praxis nur unzureichend berücksichtigt. «Erste Initiativen zur intensiveren Zusammenarbeit von Patienten, Angehörigen und Fachpersonen in der Onkologie gibt es auch in der Schweiz, diese gilt es nun nachhaltig zu etablieren und zu evaluieren.»

In einem weiteren Workshop, mit Annina Hess-Cabalzar und Prof. Dr. David Schwappach, wurden konkrete Massnahmen angedacht (z.B. technischer Art), mit deren Hilfe die Patientensicherheit im Alltag verbessert werden könnte. Besonders heiss diskutiert wurde die Frage, ob Patienten zur Verbesserung der Behandlungsqualität bei der Besprechung ihrer Erkrankung im Tumorboard dabei sein sollten.

## Nationale Strategie gegen Krebs

Bereits Staatsrätin Demierre hatte in ihrem Referat die Problematik angesprochen, dass es in den kommenden Jahren noch zu einer Zunahme der Krebserkrankungen kommen wird. Der möglichst optimale Einsatz der verfügbaren Ressourcen wird damit umso wichtiger. Dies jedoch setzt integrierte, vernetzte und auf Qualität und Effizienz fokussierte Versorgungsstrukturen voraus. Daher hat die WHO bereits 2006 alle Länder aufgefordert, ein nationales Krebskontrollprogramm in Gang zu setzen. Unter Einbezug interessierter Kreise hat daraufhin die Onco Suisse die Nationale Strategie gegen Krebs 2014-2017 (NSK) erarbeitet. Sie wurde von Bund und Kantonen 2013 gutgeheissen. Als Vertreterin der Krebsliga Schweiz, welche die NSK seither federführend umsetzt, präsentierte Dr. Kathrin Kramis-Aebischer anschliessend den aktuellen Stand der 15 verschiedenen Projekte, die sich primär auf die Bereiche Prävention und Früherkennung, integrierte Behandlung und Betreuung sowie Forschungsförderung/Epidemiologie konzentrieren. Der überwiegende Anteil der Projekte verläuft dabei nach Plan. Wie Dr. med. Christoph Bosshard, Mitglied des Zentralvorstandes der FMH und Departementsverantwortlicher DDQ / SAQM

(Daten, Demografie und Qualität / Schweizerische Akademie für Qualität in der Medizin) anschliessend ergänzte, unterstützt die FMH/SAQM die NSK und engagiert sich entsprechend, da die Sicherstellung der Qualität eine Kernaufgabe der Ärztinnen und Ärzte darstellt. Jedoch äusserte er sich auch kritisch dazu, dass noch einige Forderungen erfüllt werden müssten, damit zum Beispiel das Commitment bei den Leistungserbringern steigt, der Patientennutzen wächst, die Entwicklung einer Qualitätskultur möglich wird, der hohe Standard gesichert bleibt und die Qualitätsaktivitäten vernetzt werden können.

In seinem Schlusswort ging Prof. Dr. med. Thomas Cerny auf eigene Erfahrungen mit der Qualität in der Onkologie ein: «Es zeigt sich immer mehr, dass, wenn die Qualität in einem Bereich unserer Arbeit hoch ist, dies auch auf andere Bereiche zutrifft. Es gibt hier eine sehr hohe Korrelation.» Wenn die Kultur der Qualität vorhanden sei, dann wirke sich dies vielfältig aus. Zudem machte er deutlich: «Qualität braucht Personal. Wir sind in einer demografisch enorm beschleunigten Phase, was zu einer überproportionalen Zunahme der Patientenzahlen führen wird und auch der wachsende Anteil an Krebsüberlebenden hat Ansprüche.» Eine der nächsten Aufgaben werde daher sein herauszufinden, wie diese enormen Herausforderungen mit den vorhandenen Ressourcen gemeistert werden können. Dr. med. Jürg Nadig verabschiedete die Teilnehmenden schliesslich mit einigen Worten des Rück- und Ausblicks: «2014 stand das Projekt des sektorübergreifenden Behandlungspfads im Mittelpunkt des ersten Schweizerischen Krebskongresses. Im Anschluss haben 21 Fachgesellschaften und Berufsgruppen dieses Pilotprojekt partnerschaftlich weiterentwickelt. Es befindet sich nun

in der Vernehmlassung. Stimmen die verschiedenen Verbände zu, wird der Behandlungspfad in einem nächsten Schritt in einzelnen Regionen implementiert, um seinen Einfluss auf die Behandlungen zu erfassen. Gelingt dieses Projekt wären die Voraussetzungen geschaffen, um die heute vorliegende Evidenz in den Behandlungsprozess einfließen zu lassen. Allerdings verlangt Qualität in der Onkologie zusätzlich, dass diese Evidenz den Betroffenen so gut verständlich vermittelt wird, dass sie sich gemäss ihrer Präferenzen entscheiden können.» Informationskampagnen würden für diese Vermittlung oft nicht ausreichen. «In vielen Bereichen braucht es eine ausgewogene individuelle Aufklärung. Shared Decision Making ist hier das Schlagwort.» Und diese gemeinsame Entscheidungsfindung gehöre auch zur Grundstruktur des Schweizerischen Krebskongresses.

**Dr. Therese Schwender**

*Zweitabdruck des Artikels aus info@onkologie des Ärzteverlag medinfo*

## Referenzen:

1. Lohr KN (ed.). Medicare - A strategy for quality assurance. Institute of Medicine. National Academy Press, New York, 1990.
2. Eichler K et al. Impact evaluation of Swiss Medical Board reports on routine care in Switzerland: a case study of PSA screening and treatment for rupture of anterior cruciate ligament. Swiss Med Wkly. 2015 May 29;145:w14140.

**Quelle:** «Qualität in der Onkologie». Zweiter Schweizer Krebskongress, 27. August 2015, Fribourg

## Analysis of clinical trials in Radiation Oncology: A characterization of the ClinicalTrials.gov database

Nikola Cihoric MD<sup>(1)</sup>, Alexandros Tsikkinis MD<sup>(1)</sup>, Paul M. Putora MD PhD<sup>(2)</sup>, Daniel M. Aebbersold MD<sup>(1)</sup>, Kristina Lössl MD<sup>(1)</sup> and Kathrin Zaugg MD PhD<sup>(1)</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University Hospital and University of Bern, Switzerland

<sup>2</sup> Department of Radiation Oncology, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland

Along with surgery and chemotherapy, radiotherapy represents one of the three major pillars of traditional cancer care: Nowadays, about 50 - 60% of all cancer patients receive radiation therapy during the course of their disease, either with a curative or a palliative intent [1]. Improvements and technological innovations of radiation treatment machines and of imaging modalities have led to an increase of accuracy and precision of radiation delivery. Highly innovative and modern techniques, such as stereotactic radiosurgery and intensity modulated radiotherapy, have been developed and are now a part of our daily routine. Unfortunately – and despite all the advantages in technology – their use in our clinical practice has not always been accompanied by a high level of evidence [e.g. 2]. However, our daily decision making needs to be based on the highest level of evidence and this is achieved only through well designed, properly conducted and analyzed clinical trials. The results of these clinical trials, either negative or positive, need to be transparently published, in the form of a scientific article, which will ideally be publicly available.

Registration of clinical trials is considered an ethical obligation towards patients, it helps to reduce duplication of research and to promote more efficient allocation of resources by reduction of publication bias and providing access to trial data to the medical community as well to

potential participants. ClinicalTrials.gov is the largest registry in the world with currently more than 199.000 registered trials and a weekly growth of about 200 new trials. It is the most complete database, where the majority of registered trials are not USA based. The ClinicalTrials.gov database is a useful resource for analysis of current trends in clinical investigations. Several papers on different disease entities or clinical areas are already published [3-8]. We aimed to analyze radiation therapy trials registered within the ClinicalTrials.gov database.

On 30 December 2013 we downloaded the complete ClinicalTrials.com dataset, including all the available data (n=160.091). We created a vocabulary of terms describing radiotherapy procedures based on MeSH and Non-MeSH terms. In addition, we searched all interventional clinical trials for specific keywords describing radiotherapy procedures, such as 3D conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, brachytherapy, stereotactic radiotherapy and particle therapy. Database search results were manually reviewed. In total, 8915 trials were identified. Interventional trials (n = 7600) were selected and manually reviewed to identify those where radiation therapy is a component of investigation or treatment. In total, 4252 trials – representing only 2.7% of all trials registered – contained a radiotherapy procedure within the protocol and were selected for further analysis.

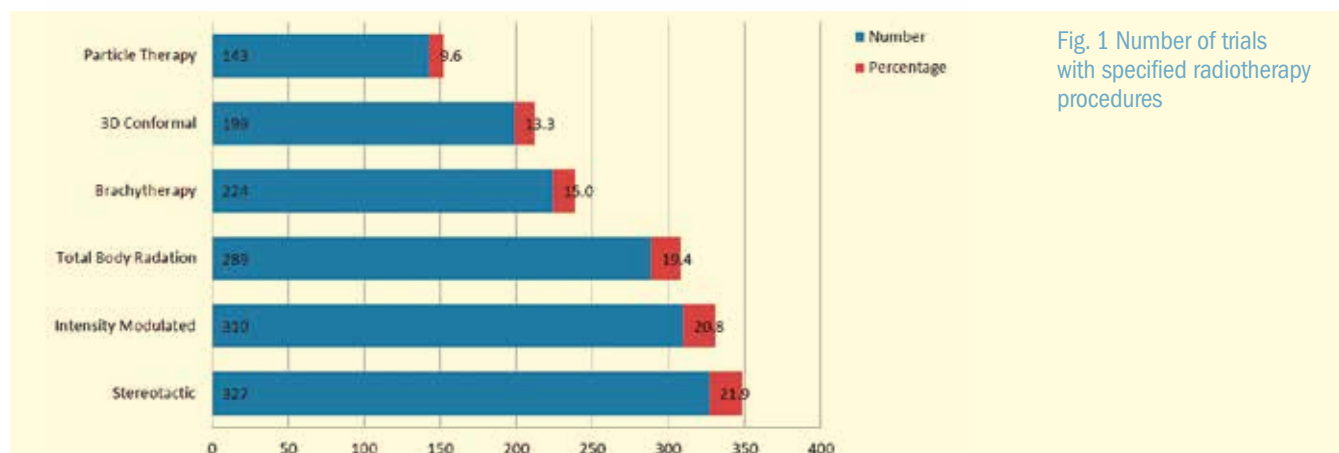


Fig. 1 Number of trials with specified radiotherapy procedures

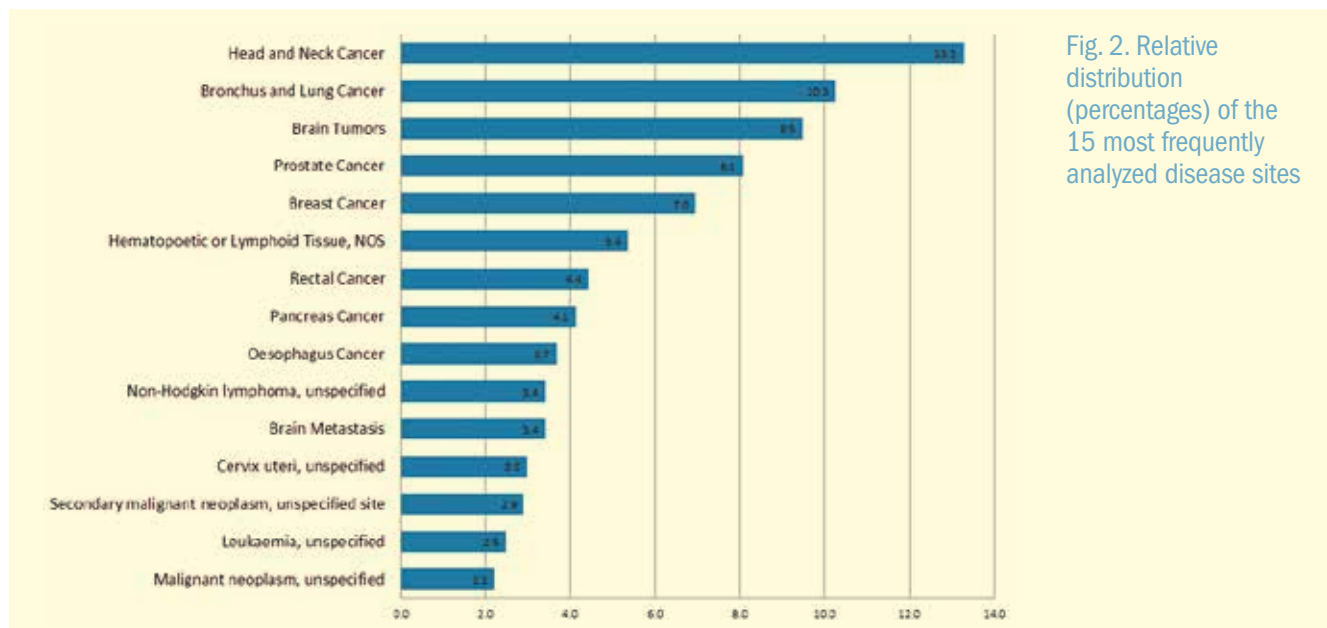


Fig. 2. Relative distribution (percentages) of the 15 most frequently analyzed disease sites

In 1492 trials (35%), radiotherapy procedure was specified. Figure 1 shows the relative distribution of the specific procedures.

The percentages of trials according to disease site are shown in Figure 2 (only the first 15 disease sites are shown).

ClinicalTrials.gov defines the primary sponsor as primary organization that oversees study implementation and that is responsible for conducting data analysis. Collaborators are defined as other organizations (if any) that provide additional support, including funding, design, implementation, data analysis, and reporting. In order to overview the type of primary sponsor associated with the radiotherapy trials, we classified the trials into the following sponsor categories and calculated the relative distribution: National Institute of Health (4%), academic institutions (71%), collaborative groups and professional societies (17%) and industry (8%).

**Conclusion:** Despite of its use in 50 - 60% of all cancer patients and a multiplicity of unanswered questions arising with novel technologies and systemic treatments, radiation therapy is currently largely underrepresented in the field of clinical research. This may partially be due to very limited financial support by the medtech and pharmaceutical industry – a fact that is not expected to change considerably. Substantial efforts have therefore to be undertaken within collaborative groups and professional societies to enhance activities in prospective clinical research involving radiation therapy.

## References

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M: **The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines.** *Cancer* 2005, 104(6):1129-1137.
2. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W: **Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies.** *The Lancet Oncology* 2008, 9(4):367-375.
3. Tsikkinis A, Cihoric N, Giannarini G, Hinz S, Briganti A, Wust P, Ost P, Ploussard G, Massard C, Surcel CI *et al*: **Clinical perspectives from Randomized Phase 3 trials on Prostate Cancer: An Analysis of the Clinicaltrials.gov Database.** *European Urology Focus* 2015.
4. Cihoric N, Tsikkinis A, van Rhoon G, Crezee H, Aebbersold DM, Bodis S, Beck M, Nadobny J, Budach V, Wust P *et al*: **Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry.** *Int J Hyperthermia* 2015:1-6.
5. Subramanian J, Madadi AR, Dandona M, Williams K, Morgensztern D, Govindan R: **Review of ongoing clinical trials in non-small cell lung cancer: a status report for 2009 from the ClinicalTrials.gov website.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010, 5(8):1116-1119.
6. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A: **Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010.** *Jama* 2012, 307(17):1838-1847.
7. Menezes AS, Barnes A, Scheer AS, Martel G, Moloo H, Boushey RP, Sabri E, Auer RC: **Clinical research in surgical oncology: an analysis of ClinicalTrials.gov.** *Annals of surgical oncology* 2013, 20(12):3725-3731.
8. Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK, Tasneem A, Horton J, Chiswell K, Schulman KA, Dilts DM, Abernethy AP: **Characteristics of oncology clinical trials: insights from a systematic analysis of ClinicalTrials.gov.** *JAMA internal medicine* 2013, 173(11):972-979.

## Correspondence:

PD Dr. Dr. Kathrin Zaugg  
 Universitätsklinik für Radio-Onkologie  
 Inselspital/Universität Bern  
 Freiburgstrasse, CH-3010 Bern  
 kathrin.zaugg@insel.ch



## Radiation Oncology in the context of SAKK – Retrospect and immediate outlook

Ludwig Plasswilm, Kantonsspital St. Gallen

Every second cancer patient needs radiotherapy during the course of their disease. Over the past 15 years, enormous technological – and conceptual – advances have been made in radiation oncology. The precision, quality and quality assurance of radiotherapy and its acceptance within the oncological core disciplines and by patients and patient organizations have brought lasting changes to the field of radiation oncology and consolidated its role in treatment.

Since it was founded, the Section Radiation Oncology has been a sustaining partner in the performance of multimodal, multicenter therapeutic trials run by the SAKK. A significant contribution to the multidisciplinary approach of the SAKK from the point of view of radiation oncology was the decision in 2000 to have a permanent radiation oncology representative on the SAKK Board.

Over the past 15 years, representatives of the field of radiation oncology have been increasingly successful in their involvement in multidisciplinary studies. An important fundamental aspect of this was and is our commitment to quality assurance measures throughout the entire process of clinical testing. Radiation oncology has set new national and international standards, also for other disciplines.

A range of different studies have been and are being headed by radiation oncologists as 'Principal Investigators'. The following are a few selected ground-breaking radiation oncology studies:

- Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer (SAKK 10/94). This was the very first radiation oncology trial run by the SAKK.
- External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. A phase I/II trial (SAKK 77/07). This was a complex multidisciplinary trial.
- Dose-intensified salvage radiotherapy in biochemically relapsed prostate cancer without macroscopic disease. A randomized phase III trial (SAKK 09/10). This is the



Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung  
Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer  
Swiss Group for Clinical Cancer Research  
Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica sul Cancro  
Section Radiation Oncology

first phase III trial with two dose levels in one of the 5 strategically most important tumor entities (SAKK strategy).

- Early prophylactic cranial irradiation with hippocampal avoidance in patients with limited-disease small-cell lung cancer. A multicenter phase II trial (SAKK 15/12). The first radiotherapy trial with optimum sparing of a critical organ structure as one of the trial objectives.
- Involvement in trial protocol design and active participation in trial conduct was also of particular importance for us in the following interdisciplinary projects:
- Multimodal therapy with and without cetuximab in patients with locally advanced esophageal carcinoma. An open-label phase III trial (SAKK 75/08).
- Preoperative radiochemotherapy vs. chemotherapy alone in non-small cell lung cancer patients with mediastinal lymph node metastases (stage IIIA, N2) (SAKK 16/00).
- Preoperative chemotherapy and radiotherapy with concomitant cetuximab in non-small cell lung cancer patients with IIIB disease. A multicenter phase II trial (SAKK 16/08).
- Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04).
- Prospective cohort study with collection of clinical data and serum of patients with prostate cancer (SAKK 62/12).

Representatives of the field of radiation oncology have also treated a large number of patients in a range of SAKK studies without being involved in design of the trial protocol. Of particular relevance for us is a trial in ductal carcinoma in situ of the breast: A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules for ductal carcinoma in situ of the breast (IBCSG38-10 / BIG3-07 / TROG07-10).

For the past 25 years, we have also been involved with great interest in treatment protocols developed by the German Hodgkin's Disease Study Group.

For the immediate future, we consider that continuing to pursue the following objectives is of particular relevance to the Section Radiation Oncology:

- Implementation of new trial proposals focusing on radiation oncology-related questions.
- Involvement of radiation oncologists in the early phase of trial development.

- Statement of the Section Radiation Oncology on all new SAKK trials with relation to radiation oncology.
- Establishing of QA procedures for all new SAKK trials with relation to radiotherapy.
- Improvement of budgeting of radiation oncology-related new trials.
- Advancing joint ventures between our Section and the Scientific Association of Swiss Radiation Oncology (SASRO).

## Correspondence:

Prof. Dr. Ludwig Plasswilm  
Head of Department Radiation Oncology  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacherstr. 95, CH-9007 St. Gallen  
ludwig.plasswilm@kssg.ch

Prof Dr L Plasswilm  
Head of Department  
Radiation Oncology  
Kantonsspital St.Gallen  
President Section Radiation  
Oncology since 2008

Prof Dr S Bodis  
Head of Department  
Radiation Oncology  
Kantonsspital Aarau  
President Section Radiation  
Oncology from 2002 to 2007

Dr P Thum  
Head of Department  
Radiation Oncology  
Kantonsspital Luzern  
President Section Radiation  
Oncology from 1995 to 2001

## Therapie des NSCLC mit kurativem Ansatz: Was bringt eine zusätzliche Radiotherapie?

Sandra Thierstein, Clinical Project Manager, SAKK Coordinating Center, Bern

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium N2 (Befall der Lymphknoten auf der dem Primärtumor zugewandten Seite des Mediastinums) 10 bis 35%. Eine Behandlung mit kurativem Ansatz besteht in der Regel aus Chirurgie und einer neoadjuvanten resp. adjuvanten Chemotherapie. Zurzeit besteht keine Evidenz für eine Überlegenheit eines der beiden Verfahren.

Bei Patienten, die operiert werden und bei denen im Gesunden reseziert werden konnte, beträgt das Risiko für ein Lokalrezidiv innerhalb von drei Jahren ca. 30%. Es ist umstritten, ob sich dieses Risiko durch eine postoperative Radiotherapie (PORT) der befallenen Lymphknotenstationen senken lässt.

In der Studie «LungArt» wird untersucht, ob und wie eine Radiotherapie nach der Operation sich auf die Überlebenschancen der Patienten auswirkt und welche Nebenwirkungen auftreten. Es ist geplant, dass 700 Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC im Stadium N2 teilnehmen. Sie werden nach der kompletten Tumoresektion in zwei Gruppen randomisiert: Die Patienten der ersten Gruppe erhalten zusätzlich einen PORT (54 Gy in 27–30 Sitzungen), die Patienten der zweiten Gruppe nicht. Der primäre Endpunkt besteht im krankheitsfreien Überleben. Die klinischen Nachkontrollen werden drei und sechs Monate nach der Randomisation durchgeführt, dann alle sechs Monate während der ersten drei Jahre, abschliessend jährlich.

### Studiendesign:

Internationale, randomisierte Phase III-Multizenter-Studie

### Studienname:

LungArt: Phase III study comparing post-operative conformal radiotherapy to no post-operative radiotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer and mediastinal N2 Involvement

**Teilnehmende Zentren:** Inselspital Bern, HUG Genève, Kantonsspital Chur, Kantonsspital St.Gallen, IOSI Bellinzona, Kantonsspital Winterthur, Universitätsspital Zürich

**Coordinating Investigator:** PD Dr. med. Oliver Riesterer, Klinik für Radioonkologie, UniversitätsSpital Zürich, [oliver.riesterer@usz.ch](mailto:oliver.riesterer@usz.ch)

**Clinical Project Manager:** Oussama Karroum, [oussama.karroum@eortc.be](mailto:oussama.karroum@eortc.be)

Die Studie ist für den Einschluss von Patienten geöffnet.

### Korrespondenz:

Sandra Thierstein  
Clinical Project Manager, SAKK Coordinating Center  
Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern  
[sandra.thierstein@sakk.ch](mailto:sandra.thierstein@sakk.ch)

## Lokale Präzisions-Radiotherapie bei metastasierter Erkrankung

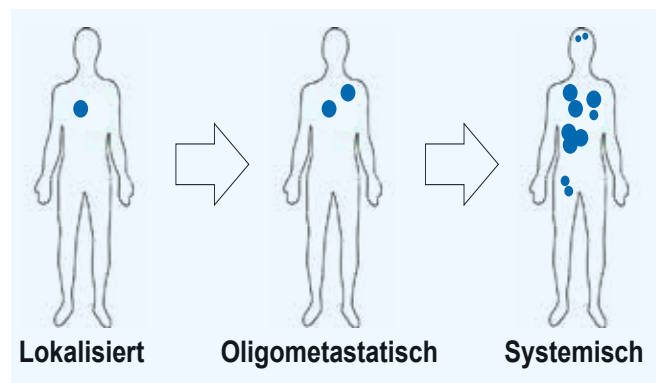
Matthias Guckenberger, Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich

Trotz großer Fortschritte in Früherkennung und Primärtherapie von malignen Erkrankungen entwickeln viele Patienten ein metastasiertes Tumorstadium. Die lokale Strahlentherapie hat einen festen Stellenwert in dieser palliativen Situation: Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität sind die Therapieziele einer Bestrahlung von z.B. Knochen- oder Hirnmetastasen. Um die palliativ-intendierte Strahlentherapie zeitnah beginnen zu können und um begrenzte Ressourcen zu priorisieren wird bei diesen Indikationen eine niedrig dosierte Strahlentherapie in einfacher Bestrahlungstechnik angewendet. Damit ist zwar ein sehr guter palliativer Effekt zu erreichen; dieser Effekt ist aufgrund der geringen Bestrahlungsintensität aber nur von kurzer Dauer und eine länger andauernde lokale Metastasen-Kontrolle kann nicht erzielt werden.

Durch Fortschritte in der Systemtherapie sowie im Verständnis des Metastasierungsprozesses sehen wir heute vermehrt Patienten mit verändertem Metastasierungsmuster und einer langen Lebenserwartung von teils mehreren Jahren: hier ändert sich das Therapieziel zu einer dauerhaften lokalen Tumorkontrolle und konsekutiver Symptomkontrolle bis hin zur potentiellen Kuration.

### Oligo-Metastasierung

Der Begriff Oligo-Metastasierung wurde 1995 von Hellman und Weichselbaum begründet und später präzisiert [1]: das Konzept der Oligo-Metastasierung geht davon aus, dass es zwischen dem Stadium der loko-regionär begrenzten Erkrankung (Behandlungsziel Kuration) und der systemisch-metastasierten Erkrankung (Behandlungsziel Palliation) ein intermediäres Stadium mit begrenzter Metastasierung gibt, in dem mittels lokaler Therapieverfahren eine Kuration potentiell möglich ist. Etabliert ist z.B. die Resektion von Leber- und auch Lungenmetastasen beim kolorektalen Karzinom, wo ein Langzeitüberleben von durchschnittlich 25-20% erreicht wird [2]. Oligo-metastasierung wird häufig definiert als das Vorhandensein von 3-5 Metastasen in 1-2 Organsystemen. Diese Definition ist willkürlich und so verwundert es nicht,



Lokalisiertes, oligometastasiertes und systemisch-metastasiertes Krankheitsstadium

dass ca. 80% der Patienten trotz einer solchen limitierten Metastasierung und trotz chirurgischer Resektion weitere Metastasen entwickeln werden.

Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium I, wo die Körperstereotaxie (SBRT) heute die Therapie der Wahl bei Inoperabilität des Patienten ist, bietet sich die SBRT als Therapieoption auch bei Oligo-Metastasierung an. Die Sicherheit und auch die Effektivität dieser Präzisions-Radiotherapie konnte bei verschiedensten Metastasen-Lokalisationen gezeigt werden: Lungenmetastasen, Lebermetastasen, Nebennierenmetastasen, Lymphknotenmetastasen sowie Knochenmetastasen [3]. Ebenso konnte widerlegt werden, dass Metastasen weniger strahlensensibel sind als Primärtumore: auch Melanom-, Nierenzell- und Sarkom-Metastasen können mittels SBRT in 80-90% der Behandlungen dauerhaft kontrolliert werden [4].

Vorsicht sollte bei enger Lagebeziehung der Metastase zu Oesophagus, Magen und Darm gelten und diese Organe müssen sorgfältig geschont werden. Ebenso fehlt es an Erfahrungswerten zur gleichzeitigen Bestrahlung von multiplen Metastasen in einem Organsystem, z.B. multiple Lungenmetastasen. Dagegen bietet sich die SBRT



bei gleichzeitigem Befall verschiedener Organsysteme an, um z.B. bei Lungen- und Lebermetastasen einen chirurgischen Zweihöhleneingriff vermeiden zu können.

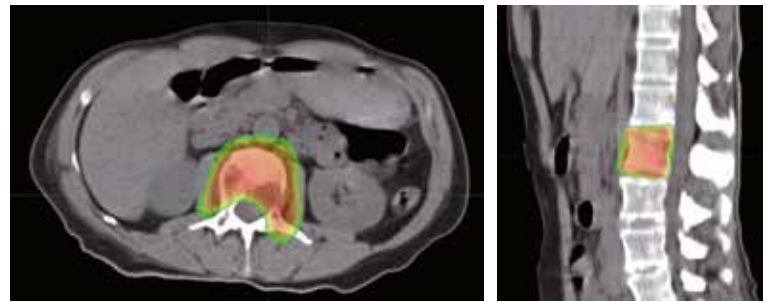
Vergleicht man die Ergebnisse der Metastasen-SBRT und Metastasen-Resektion, dann sind im retrospektiven Vergleich keinerlei Unterschiede zu erkennen, weder in der lokalen Kontrolle, der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit noch im Gesamtüberleben [5]. Falls kein Gewebe für eine erneute histopathologische Analyse benötigt wird, sollte folglich die SBRT als ambulante, nicht-invasive, nebenwirkungsarme und effektive Therapieoption erwogen werden.

## Oligo-Progression

Von der Oligo-Metastasierung ist die Oligo-Progression zu unterscheiden, die bisher noch weniger gut untersucht ist. Hier kommt es unter laufender systemischer Therapie in der metastasierten Situation zu einem Progress der Metastasierung, der aber auf wenige Läsionen begrenzt ist. Dieser Progress kann sich morphologisch in neuen oder Größen-progredienten Metastasen ausdrücken, aber auch metabolisch durch z.B. vermehrten Metabolismus im FDG-PET. Ziel der lokalen Therapie ist weniger eine potentielle Heilung sondern vielmehr das Abtöten resistenter oder entdifferenzierter Metastasen um eine ansonsten effektive Systemtherapie weiterführen zu können und nicht wegen einer einzelnen oder wenigen entdifferenzierten Metastasen die Systemtherapie umstellen zu müssen.

Gerade beim Einsatz von zielgerichteter Systemtherapie auf Basis einer Treiber-Mutation, z.B. einer EGFR Mutation beim NSCLC und Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor, wird häufig ein exzellentes Ansprechen auch bei ausgedehnter Metastasierung erreicht. Dennoch entwickeln alle Patienten einen Progress der Erkrankung: hier haben Untersuchungen des Progressionsmusters gezeigt, dass bei der Hälfte der Patienten alle progredienten Läsionen mittels lokaler Präzisionsradiotherapie potentiell sicher behandelbar wären [6]. In der Studie von Weickhardt et al. wurden folglich diese progredienten Metastasen bei ALK-positiven oder EGFR-mutierten Patienten stereotaktisch bestrahlt und die Therapie mit Crizotinib bzw. Erlotinib wurde «beyond progression» fortgeführt. Das mediane Intervall bis zur erneuten Progression betrug 6 Monate und ein Viertel aller stereotaktisch bestrahlter Patienten blieb während der gesamten Nachbeobachtungszeit (median 9,4 Monate) progressionsfrei.

Ob sich dieses hochinteressante Konzept auf andere Tumorentitäten und andere systemische Therapien übertragen lässt, wird aktuell intensiv untersucht.



Bestrahlung einer osteolytischen mass-like Wirbelsäulenmetastase mittels Hoch-präzisions-Radiotherapie zur langdauernden lokalen Tumor- und Schmerzkontrolle

## Langzeit-Palliation

Wirbelsäulenmetastasen stellen aufgrund ihrer starken Auswirkungen auf die Lebensqualität eine besondere Herausforderung dar: die konventionelle, niedrig dosierte Strahlentherapie ist hier eine etablierte Methode zur Schmerzreduktion, Verbesserung der ossären Stabilität und Vermeidung bzw. Behandlung von metastatischer Rückenmarkskompression. Allerdings ist die mediane Dauer des analgetischen Effektes lediglich 3-6 Monate, d.h. Patienten mit besserer Lebenserwartung haben ein hohes Risiko, nicht nur eine morphologische sondern auch symptomatische Progression der Wirbelsäulenmetastasen zu erleiden. Die Körperstereotaxie in dieser Situation hat daher das Ziel, bei Patienten mit entsprechend guter Lebenserwartung eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle und in der Konsequenz Schmerzkontrolle zu erreichen. Zahlreiche retrospektive aber auch prospektive Studien konnten zeigen, dass tatsächlich in 80-90% der Patienten über einen Zeitraum von 1-2 Jahren eine lokale und auch Schmerzkontrolle erreicht werden kann [7, 8]. Schwere Nebenwirkungen waren selten, insbesondere eine radiogene Myelopathie scheint durch die modernen Bestrahlungstechniken in weit weniger als 1% der Patienten vorzukommen [7, 9].

Dennoch macht die enge Lagebeziehung des Tumors zum Strahlen-empfindlichen Rückenmark diese Indikation zur komplexesten Anwendung der Präzisionsradiotherapie: die Fehlertoleranz bei dieser Bestrahlung beträgt lediglich 1mm [10]d. Alle Schritte der Radiotherapie müssen daher von einem erfahrenen Team mit höchsten Anforderungen an die Qualitätssicherung durchgeführt werden.

**Zusammenfassend** eröffnen Präzisions-Radiotherapie oder Körperstereotaxie auch in der metastasierten Situation neue Möglichkeiten. Gerade die Kombination aus zielgerichteter systemischer Therapie und zielgerichteter lokaler Strahlentherapie ist vielversprechend: solche kom-

plexen multi-modalen Konzepte müssen aber interdisziplinär eng abgestimmt sein und bedürfen einer hohen Expertise aller beteiligten Fachdisziplinen.

## Referenzen

1. Weichselbaum RR, Hellman S: Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011, 8(6):378-382.
2. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ: Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992, 127(12):1403-1406.
3. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, Huddart RA, Nutting CM, Ostler PJ, van As NJ: Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013, 14(1):e28-37.
4. Guckenberger M, Klement RJ, Allgauer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, Dieckmann K, Duma M, Ernst I, Ganswindt U *et al*: Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015.
5. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA: Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013, 107(3):409-413.
6. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, Jr., Aisner DL, Gaspar LE, Kavanagh BD, Doebele RC *et al*: Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012, 7(12):1807-1814.
7. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Letourneau D, Grills IS, Jawad M, Fahim DK, Shin JH *et al*: Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol* 2014, 9(1):226.
8. Mantel F, Glatz S, Toussaint A, Flentje M, Guckenberger M: Long-term safety and efficacy of fractionated stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Strahlenther Onkol* 2014.
9. Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC, Adler JR, Jr., Burton SA: Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009, 64(2 Suppl):A67-72.
10. Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, Baier K, Bratengeier K, Vordermark D, Flentje M: Precision required for dose-escalated treatment of spinal metastases and implications for image-guided radiation therapy (IGRT). *Radiother Oncol* 2007, 84(1):56-63.

## Korrespondenz:

Prof. Dr. Matthias Guckenberger  
Department of Radiation Oncology  
University Hospital Zurich (USZ)  
Rämistrasse 100, CH-8091 Zurich  
matthias.guckenberger@usz.ch



ONKOLOGIEPFLEGE KONGRESS  
CONGRÈS SOINS EN ONCOLOGIE  
CONGRESSO CURE ONCOLOGICHE

18. SCHWEIZER ONKOLOGIEPFLEGE KONGRESS  
18<sup>ÈME</sup> CONGRÈS SUISSE DES SOINS EN ONCOLOGIE  
18. CONGRESSO SVIZZERO DI CURE ONCOLOGICHE

17.3.2016 – BERN



Onkologiepflege Schweiz  
Soins en Oncologie Suisse  
Cure Oncologica Svizzera

[www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch) – [www.soinsoncologiesuisse.ch](http://www.soinsoncologiesuisse.ch)

## «HYPROSAR»: A phase I / II pilot study of proton radiotherapy and hyperthermia in primary or recurrent unresectable adult soft tissue sarcoma (ClinicalTrials.gov NCT01904565)

Niloy Ranjan Datta<sup>1</sup>, Ralf Schneider<sup>2</sup>, Emsad Puric<sup>1</sup>, Bruno Fuchs<sup>3</sup>, Gabriela Studer<sup>4</sup>, Damien Charles Weber<sup>2,5</sup>, Stephan Bodis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiation-Onkologie KSA-KSB, Kantonsspital Aarau, Aarau

<sup>2</sup> Centre for Proton Therapy, Paul Scherrer Institute, Villigen

<sup>3</sup> Universität Klinik Balgrist, Zurich

<sup>4</sup> Department of Radiation-Onkologie, University Hospital, Zurich

<sup>5</sup> Department of Radiation Oncology, Inselspital, University of Bern, Bern

Soft tissue sarcomas are relatively radioresistant tumours. However, unresectable tumours need to be downstaged to carry out subsequently a R0 resection with primary objective of organ and functional limb preservation. Preoperative radiotherapy with or without chemotherapy has been used in such cases. Hyperthermia at 41-43°C is a known radiosensitizer. It has been shown to enhance the efficacy of radiation through its unique thermo-radiobiological properties.

Proton beam radiotherapy has unique advantage of superior physical dose distribution profiles over conventional radiotherapy techniques and has demonstrated to be effective in adult soft tissue tumours. Consequently, for unresectable primary and recurrent soft tissue sarcomas, the thermobiological and physical advantages of hyperthermia and proton beam radiotherapy could be expected to produce an enhanced tumour regression, higher tumour downstaging, superior resectability with organ and limb preservation and improved survival outcome without significant treatment related morbidity.

Twenty-eight adult soft tissue sarcomas of extremities and trunk (excluding abdominal), stages II and III, either primary or recurrent but unresectable will be considered. Patients aged 18 years and above, having soft tissue sarcoma of extremities, trunk and retroperitoneal with stages T2 and G2 or 3 with M0 (Stages IIB and III as per AJCC) would be included. A preoperative dose of 55-60Gy RBE (Relative Biological Effectiveness) or a radical dose of 72-76Gy (RBE) will be delivered at Paul Scherrer Institute, Villigen. Hyperthermia will be delivered once a week at Kantonsspital Aarau following proton beam radiotherapy to 41-43°C for 60 minutes using BSD 500 or BSD 2000 hyperthermia unit. At 3-6 weeks of completion of proton beam radiotherapy and hyperthermia, patients with ad-

equated local tumour regression permitting R0 resection will be considered for surgery. In others, proton beam radiotherapy and hyperthermia will be continued to a radical dose.

### Study Design:

National, phase I/II multicentre trial

### Study name:

A Phase I / II Pilot Study of Proton Radiotherapy and Hyperthermia in Primary or Recurrent Unresectable Adult Soft Tissue Sarcoma

**Participating centers:** Kantonsspital Aarau, Paul Scherrer Institute, Villigen, Uniklinik Balgrist, Zurich and University Hospital Zurich.

**Principal investigator:** Prof. Dr. med. Niloy Ranjan Datta, Department of Radiation Onkologie KSA-KSB, Kantonsspital Aarau, Aarau. [niloyranjan.datta@ksa.ch](mailto:niloyranjan.datta@ksa.ch)

**Trial sponsor:** Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Department of Radiation-Onkologie KSA-KSB, Kantonsspital Aarau, Aarau. [stephan.bodis@ksa.ch](mailto:stephan.bodis@ksa.ch)

The study is open for patient recruitment.

### Correspondence:

Prof. Dr. med. Niloy Ranjan Datta  
Department of Radiation-Onkologie KSA-KSB  
Kantonsspital Aarau, Haus 25  
Tellstrasse, CH-5001 Aarau  
[niloyranjan.datta@ksa.ch](mailto:niloyranjan.datta@ksa.ch)

## Let's talk about «sex»

Anita Gutiérrez Hoffmann, Leitung Pflege, Radiotherapie Hirslanden  
Studierende Master of Science in Pflege, ZHAW Winterthur  
Vorsitzende IG Pflege Radio-Onkologie, SASRO, Schweiz

Romy Mahrer Imhof, Leiterin Master of Science in Pflege  
Professorin für familienzentrierte Pflege  
Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften ZHAW, Winterthur

Das Sprechen über sexuelle Probleme mit den Betroffenen gehört zu den pflegerischen Gesprächsthemen während der Krebstherapie.

Im Rahmen des Studiums Master of Science in Pflege, den die Autorin an der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften absolviert, hat diese sich mit dem Thema der pflegerischen Aufgaben während der ambulanten Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom beschäftigt. Sie bearbeitete das für die Patienten mit Prostatakarzinom wichtige Thema der beeinträchtigten Sexualität. In der Ärztezeitung (2013) ist es gut dokumentiert, dass das Prostatakarzinom in einem frühen Stadium geheilt werden kann<sup>1</sup>. Matthiew et al (2013) beschreiben folgende Erkenntnisse: die Überlebenden (survivors) leiden anschliessend oft an den Nebenwirkungen ihrer Behandlung. Der Schweregrad der Nebenwirkungen unterscheidet sich nach 15 Jahren kaum zwischen den Behandlungsarten, sei dies Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie. Nach Matthiew leiden die meisten Betroffenen nach der Behandlung neben Urin- und Stuhlinkontinenz an erektilen Dysfunktionen<sup>2</sup>.

Patienten suchen den Rat von Pflegefachpersonen, wenn sie unter funktionellen Störungen wie vermehrtem Urinabgang leiden. Sie erwarten zu diesem Zeitpunkt genaue Auskünfte und klare Anleitungen, wie diese Symptome zu beheben sind. Leider wird zu diesem Zeitpunkt häufig verpasst, auch Fragen zur sexuellen Gesundheit anzusprechen. Ein Gespräch zur Sexualität kann für die Betroffenen Ängste und bei den Pflegenden Hilfslosigkeit auslösen.

«Ich muss ehrlich sagen, dass ich Patienten über ihre erektile Dysfunktion nicht befragen kann! Es greift mir einfach zu weit in deren Intimsphäre ein», sagte eine Pflegendende. Eine andere Pflegefachperson äusserte: «Da frage ich lieber nicht, wenn ich ihm nichts anbieten kann. Das ist übrigens Ärztsache!».

Aus eigener Erfahrung kann ich derartige Hemmungen nachvollziehen. Dennoch gehört das Gespräch über sexuelle Probleme notwendigerweise zu den pflegerischen Aufgaben während der ambulanten Radiotherapie.

Häufig wird erwartet, dass der Patient seine erektile Dysfunktion von sich aus ansprechen müsste und erst dann darauf eingegangen werden muss. Die Patienten befinden sich aber durch die Diagnose und Therapie körperlich und psychologisch in einer Übergangsphase oder Transition. Patienten, die sich in einer Transitionsphase befinden, sind im ganzen Krankheits- und Genesungsverlauf auf das Fachwissen von Medizinerinnen und Pflegenden angewiesen, um ihre neue Situation gestalten und meistern zu können. Eine zentrale Aufgabe der Pflegenden ist es, durch die Behandlung entstehende Nebenwirkungen auf ein Mindestmass zu reduzieren. Hauptziel ist, die Lebensqualität im Bereich der alltäglichen körperlichen, seelischen und sozio-kulturellen Aktivitäten zu erhalten.

Kurt April (2014), Arzt für sexuelle Gesundheit, appelliert in einem Artikel an seine Kollegen, aktiv mit den Patienten über sexuelle Gesundheit zu sprechen<sup>3</sup>. Er bemängelt diese Zurückhaltung im Gespräch und beschreibt die schweren Folgen des Schweigens zu diesem Thema. Dies führt zu einer unzureichenden Patientenanamnese und in Folge zu einer defizitären ärztlichen Versorgung. Er bemängelt, dass das Sprechen über Sexualität kaum ausgebildet wird. Die Zurückhaltung in der Kommunikation mit den Patienten zum Thema «sexuelle Probleme» unterscheidet sich bei Pflegenden und ärztlichen Mitarbeitenden offensichtlich nicht. Kurt April macht interessante Empfehlungen, wie man mit Patienten über Sexualität spricht.

Dass diese Gespräche möglich sind und auch zu einem positiven Ergebnis führen, zeigt das Beispiel von Herrn B., einem 51-jährigen, verheirateten Landwirt, mit dem die Erstautorin über die erektile Dysfunktion, die mit der Bestrahlung einherging, gesprochen hat. Herr B. war überrascht, dass das Thema angesprochen wurde. Er habe sich schon oft gefragt, mit wem er darüber sprechen soll. Für seine Frau und ihn sei es furchtbar, denn er wisse ja nicht, ob er seine Sexualität je wieder normal leben könne. Der Patient wurde ermutigt, das Thema auch mit seinem Radio-Onkologen anzusprechen. Das Gespräch war für ihn eine Art Erlösung. Anschliessend konnte er mit seinem



zuständigen Radio-Onkologen viele Details besprechen und erhielt neben Tipps auch Medikation.

Cookie et al. (2013) belegten in ihrer Studie, dass sich die Lebensqualität der Prostata-Patienten signifikant verbessert, wenn Pflegefachpersonen in die unterstützende Betreuung (care) miteinbezogen werden.<sup>4</sup>

Zum Beispiel kann der «Expanded Prostate Cancer Index Composite short Form» (EPIC-26) für eine Einschätzung durch das Pflegefachpersonen eingesetzt werden. Der EPIC-26 enthält Fragestellungen über Lebensqualität in den Dimensionen: sexuelle Funktion, Darmfunktion, Urinfunktion und hormonelle Funktion. Das Messinstrument wird seit 2013 in Genf benutzt, um die Lebensqualität der Patienten mit Prostatakarzinom nach der Krebstherapie zu erfassen. Der Einsatz eines solchen Instrumentes auch an anderen Zentren könnte helfen, die Situation der Patienten zu erfassen und basierend auf diesen Erkenntnissen den Dialog über Sexualität mit Prostata-Patienten aufzubauen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es in vielen medizinischen Bereichen, wie z.B. Gynäkologie, Urologie oder Onkologie unumgänglich ist, dass Ärzte und Pflegenden sich mit der sexuellen Gesundheit ihrer Patienten auseinandersetzen. Daher kann die Devise nur lauten: «Let's talk about sex!» Oft kommen diese Gespräche mit Pflegefachpersonen unvorhergesehen zustande, wenn sie das Vertrauen der Patienten geniessen und über Gesundheitsprobleme und Lebensumstände gesprochen wird. Daher ist es unabdingbar, dass Pflegefachpersonen für diese Situationen der spontanen Gesprächsführung ausgebildet werden, damit Fragen von ihnen für beide Seiten zufriedenstellend erörtert und sachdienlich beantwortet werden.

Aber auch interdisziplinär geführte Gespräche müssen eingeplant werden. In regelmässigen Sprechstunden mit geschulten Ärztinnen/Ärzten und Pflegefachpersonen

können sexuelle Probleme zeitnah erfasst und unterstützende Massnahmen angeboten werden. Ein erlernbares Dialogkonzept, das über persönliche Hemmschwellen hinweghilft und alltagstaugliche Lösungen für den Patienten liefern kann, ist notwendig, damit Gesundheitsfachpersonen dem Anspruch «let's talk about sex» genügen können.

## Literaturverzeichnis

1. Strahlentherapie oder OP? (2013) Strahlentherapie oder OP? – Prostatakrebs. *Ärztezeitung*; 13.03.2013; [online]. Heruntergeladen von <http://www.aerztezeitung.de/medezin/krankheiten/krebs/prostatakrebs.pdf> am 22.12.2014
2. Matthew J. Resnick, M.D., Tatsuki Koyama, Ph.D., Kang-Hsien Fan, M.S., Peter C. Albertsen, M.D., Michael Goodman, M.D., M.P.H., Ann S. Hamilton, Ph.D., Richard M. Hoffman, M.D., M.P.H., Arnold L. Potosky, Ph.D., Janet L. Stanford, Ph.D., Antoinette M. Stroup, Ph.D., R. Lawrence Van Horn, Ph.D., and David F. Penson, M.D., M.P.H. (2013). Long-Term Functional Outcomes after Treatment for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2013; 368:436-445 January 31, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1209978
3. K. April, (2014). Sexuelle Gesundheit in der ärztlichen Praxis - call to action; *Schweiz Med Forum*; 2014; 14 (41):760-763.
4. J. Cockle-Hearne, F., Charnay-Sonnek, L. Denis, H. E. Fairbanks, D. Kelly, S. Kav, K. Leonard, E. van Muilekom, P. Fernandez-Ortega, B. T. Jensen, S Faithfull,; the impact of supportive nursing care on the needs of men with prostate cancer: a study across seven European countries; *Br J cancer*. Oct 15, 2013; 109 (8); 2121-2130. doi: 10.1038/bjc.2013.568

## Korrespondenz:

Anita Gutiérrez Hoffmann

Leitung Pflege, Radiotherapie Hirslanden

Studierende Master of Science in Pflege

Vorsitzende IG Pflege Radio-Onkologie, SASRO

Radiotherapie Hirslanden, Rain 24, CH-5001 Aarau

[anita.gutierrez@hirslanden.ch](mailto:anita.gutierrez@hirslanden.ch)

## Trial execution costs for a clinical cancer trial in Swiss trial sites

Klazien Matter-Walstra<sup>1,2</sup>, Claudia Weiss<sup>2</sup>, Céline Genton<sup>2</sup>, Peter Brauchli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pharmaceutical Medicine/ECPM, University Basel, Basel, Switzerland

<sup>2</sup> SAKK Coordinating Centre, Bern, Switzerland

### Introduction

Expenses of conducting clinical trials is a topic that has not been well investigated and only very few studies cover this issue (1-5). In the literature we found two studies which analysed costs for conducting a clinical trial according to the sponsor (government versus pharmaceutical industry) in the USA (1) and UK (2). They showed primarily that time required for non-treatment trial activities was considerable (1) and non-commercial trial protocols were associated with a small per-patient excess treatment cost, whereas commercial trials were associated with a substantially higher cost saving (2). Another study evaluated the cost coverage for treatments in clinical trials by insurance companies and concluded that denying such coverage limited patients' access to trials (4). The study by Fireman et al (5) showed that there was no substantial difference in care costs between cancer patients included versus not included in a trial.

For Swiss hospitals, knowing the anticipated expenses if a clinical oncology trial involvement is intended, is highly relevant for the decision process to participate. Furthermore, evaluating these investments can give insight into whether or not participation is worthwhile regarding expenditure and costs per expected number of recruited patients. In this context the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) calculated the effective in-kind contribution of its network to clinical research in oncology.

The most important component of these calculations is related to the effective time (and costs) spent on trial specific tasks for medical doctors (MD) and clinical research coordinators or trial nurses (CRC/TN). This encompasses devoted time to recruited/included patients as well as non-patient related duties. However, also specific payments such as fees for ethical committees or non-reimbursed medication costs in addition to the standard of care supported by the health insurance add substantially to the financial burden of a clinical trial. These expenses can be looked upon as primary trial execution costs. In addition secondary costs such as providing an infrastructure or developing a trial (writing proposal, developing

protocol, analysing results or writing a manuscript for publication etc.) need to be considered in trial cost calculations.

To date in Switzerland, there is no information available on what it costs to conduct a clinical trial. Therefore the following analyses may be the first one to show an estimated budget for primary trial execution costs for a clinical cancer trial (as conducted and coordinated by the SAKK) in total, per patient or for a participating sites in Switzerland. In addition the direct financial impact of the number of patients included in a trial per site will be evaluated.

### Methods

#### *Trials*

In order to account for different trial types and their specific requirements we selected three different SAKK trials for our calculations. These were:

A phase III trial (SAKK 75/08): An open-label multimodal therapy trial with a high complexity and high interdisciplinary. The trial investigates whether the efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy (RCT) combined with cetuximab followed by adjuvant cetuximab improves treatment with the same schedule without cetuximab in patients with locally advanced oesophageal carcinoma.

A phase II trial (SAKK 77/08): A randomized and multicenter trial with a subproject to assess health economic aspects investigating the efficacy of sorafenib alone or in combination with everolimus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.

A phase I trial (SAKK 65/12): A typical multicenter phase I study investigating the maximum tolerated dose of the new drug LDE225 in combination with paclitaxel in patients with advanced solid tumours. However without pharmacodynamics and kinetics collection.

#### *Basis for calculations*

Since sites, in general, do not record trial specific times for MD or CRC/TN spent per patient, or any other spe-

cific resources used for a trial, we decided to use the filled-in CRFs as a basis for calculations. Every filled-in form corresponds to time spent with or for the patient (as visits or trial specific tasks respectively). Selected sites were asked to provide estimates on the time a MD or CRC/NT spent on the different visits/CRFs (see table 1). Furthermore information on investigated time for specific administrative tasks such as trial setup and coordination, ethical committee submissions, initiation visits, monitoring visits, etc. were collected (see table 2). Finally further trial specific costs or services were included (see table 3).

For all calculations only filled-in CRFs and patients at Swiss sites were included.

### Data extraction

All data from case report forms (CRFs) of Swiss patients were extracted for this analysis at the end of April 2015. The first patients in the SAKK 75/08 and SAKK 77/08 trial started treatment in 2010. At the date of data extraction (April 2015) SAKK 75/08 was still ongoing and in the trial SAKK 77/08 four patients were still alive and on follow up. The SAKK 65/12 started 2013 and was completed in 2014.

### Calculations

Per trial the total time a MD or CRC/TN spent for every single patient, based on the CRFs, was calculated. For a MD CHF200 per hour and for a CRC/NT CHF 120 per hour was used to estimate effective costs (according to table 1). Thereafter study specific administrative costs, which are site based, were re-calculated on a patient basis (total administrative cost per site divided by the number of patients per site, according to table 2) and added to the patient based costs. Finally further supplementary specific trial costs (see table 3) were added on a patient level basis. Also added was the total time a patient was on the study, in order to evaluate costs per year on study. Thereafter total study costs and mean costs per patient and study were calculated. In addition MD, CRC/TN and or other sub-type of costs were calculated. For the trials 75/08 a fee of CHF3500 and for 77/08 a fee of CHF 4300 (including CHF 800 per patient for electronic data capturing) for inclusion of a patient and for 65/12 one of CHF 6500 was refunded to the sites. This fee is intended to cover costs for CRCs/TN. This was incorporated in the sub-type costs «total cost minus patient fee». Costs were also grouped into costs directly spent on patient care (=patient direct: visits, treatments, diagnostics etc.) and costs general for trial purposes (=study specific: trial setup, coordinating and administrative activities etc.)

Per patient		75/08		77/08		65/12		
		CRC/TN	MD	CRC/TN	MD	CRC/TN		
	MD							
	Coordination*	120	60	60	60	60	60	
Per patient per case report form	Eligibility Visit	120	120	120	120	180	45	
	Cycle Visit	30	45	30	45	30	45	
	Chemo Radiotherapy visit 1	30	45	Not applicable		Not applicable		
	Chemo Radiotherapy visit 2-5, per visit	0	45					
	Start Radiotherapy	45	30					
	Visit for surgery	45	60					
	Adjuvant visit 1	30	45					
	Adjuvant visit 2-5 per visit	15	45					
	Follow up visit per visit	10	45					10
	Health economics/EQ-5D/Quality of life	15	30	10	45			
	Severe adverse events (per Event)	60	120	60	120	60	120	
	Tumour assessment	Not applicable or included in other forms		30	30	Included in other forms		
	Translational research*					180	Not applicable	
	Adverse events			Included in other forms				60
Summary form	30			45	20	60		

Table 1. Patient specific time (in minutes) for a medical doctor and clinical trial coordinator or research nurse

\* = Total per patient

		Hours		Fee	Comments/study
		MD	CRC/ TN		
Center -> re-calculated per Patient	Ethics (EC)	3 (lead) or 1 (local)	16.8 (lead) 8.4 (local)	CHF 1000 (lead), CHF 500 (local)	
	Amendment	0	16.8	CHF 500 (lead and local)	3x 75/08, 2x 77/08
	Reporting EC	0	84		75/08
	Reporting EC	0	67.2		77/08
	Reporting EC	0	12.6		65/12
	Initiation Visit	4	4		2MD and 2CRC 75/08 and 65/12, 1MD and 2CRC 77/08
	Pharmacy			CHF 1000	75/08, 65/12
	Organisation study start	16.8	16.8		75/08, 65/12
	Organisation study start	8.4	16.8		77/08
	Archiving	0	4.5		
Monitoring per visit	1	5		75/08: Total visits 142 77/08: Total visits 58 65/12: Total visits 12	

Table 2. Study specific time and fees

Additionally costs were summed per site to investigate the effect of number of included patients on the costs. Finally the dependence of costs per patient on the number of included patients per site and time on study was analysed (only for the trials 75/08 and 77/08) using a multivariable generalised linear model (gamma distribution, link=log), controlling for gender, age and treatment arm.

### Uncertainty

To investigate the uncertainty on the estimated times a MD or CRC/TN spends per CRF/patient we also calculated total costs using time quotes of 75% and 125% respectively of the given times in table 1, 2 and 3.

### Results

The total costs per trial and patient are shown in table 4. As expected the total costs for the large complex phase III trial with 153 included patients (75/08) is the highest with CHF 1'453'122 (uncertainty range CHF 1'151'268.21 - 1'754'975.03). A less complex phase II trial with 58 included patients (77/08) costs with CHF 582'279 (uncertainty range CHF 449'699 - 714'858), around 40% of the above mentioned study. The phase I trial with only 12 patients (65/12) with CHF 153'539 (uncertainty range CHF 128'032 - 179'045), in total more than 10 fold less than the 75/08

trial. On the basis of costs per patient however the phase I trial is the most expensive with mean costs of CHF 12'795 per patient, compared to CHF 10'039 per patients in 77/08 (Phase II) and CHF 9'498 per patient in 75/08 (phase III) respectively.

In the Phase I trial the percentage of personnel costs (MD+CRC/TN) for the MD with 48% is also much higher than in the Phase II and III trials (77/08 MD costs 34%, 75/08 MD costs 39% respectively). In terms of the total costs, the percentage of costs devoted to direct patient care is the highest in the trial 75/08 and lowest in the trial 65/12 (see figure 1). If costs are calculated for the time patients are on study the trial 75/08 is the less costly (mean CHF 10'165/year per patients), while 65/12 is almost 2.5x more costly (mean CHF 24'671/year per patient).

Total costs for a site and per patient is strongly related to the number of patients included in a site (see figure 2, left y-axis costs per patient and right y-axis costs per site). The fewer patients a site recruits, the more general study specific costs per patient incur (up to 80%, data not shown). In addition treatment arm, gender, age and time on study can influence costs. The multivariable generalised linear model (only for trial 75/08 and 77/08, see figure 3) show that time on study and number of patients recruited have a strong significant effect on costs, whereas gender and age don't. Additionally in the 75/08 trial treatment arm has a significant effect.



			Hours		Comment
			MD	CRC/ TN	
75/08	Docetaxel application	CHF 372			calculated for the 50% of the patients receiving Docetaxel (patients with squamous cell carcinoma)
77/08	Review Tumour staging	CHF 120 per review			
	CD of CT results	CHF 100			
65/12	Coordination			40	re-calculated per patient
	Telephone conferences		30	30	
	Chemotherapy application	CHF 372			

CT= computer tomography

Table 3. Other study specific costs or times

**Discussion**

Costs to participate in and conduct a clinical trial in oncology in Switzerland are so far unknown. Even internationally there is little information on such costs (2-5). Most of the results found in these sparse studies can hardly be compared to the results we found for Switzerland, mainly due to other approaches. However, the study of Emanuel et al (1) reports similar results for the percentage of time (costs) devoted to non-clinical activities (Emanuel 32%, our studies 29-37%). In addition they report an average of \$6'094 per patient (range \$2'098-\$19'285) assuming that each site enrolled 20 patients in a one year phase III trial. These re-

sults are comparable with the costs per year on trial per patient for a site with 18 or 27 enrolled patients for the trial 75/08 patients (CHF 5'725, CHF 7'034 respectively, data not shown), but is lower compared to patients in the trial 77/08 (site with 12 enrolled patients CHF 11'298).

The cost per patient per site strongly depends on the number of patients a site enrolls as well as on the time patients are on trial. Whether or not treatment plays a role depends on the type of study. As expected the type of study (Phase I, II or III) also influences the patient based costs, but the differences between a more simple phase II and more complex phase III study are less pronounced than might have been expected.

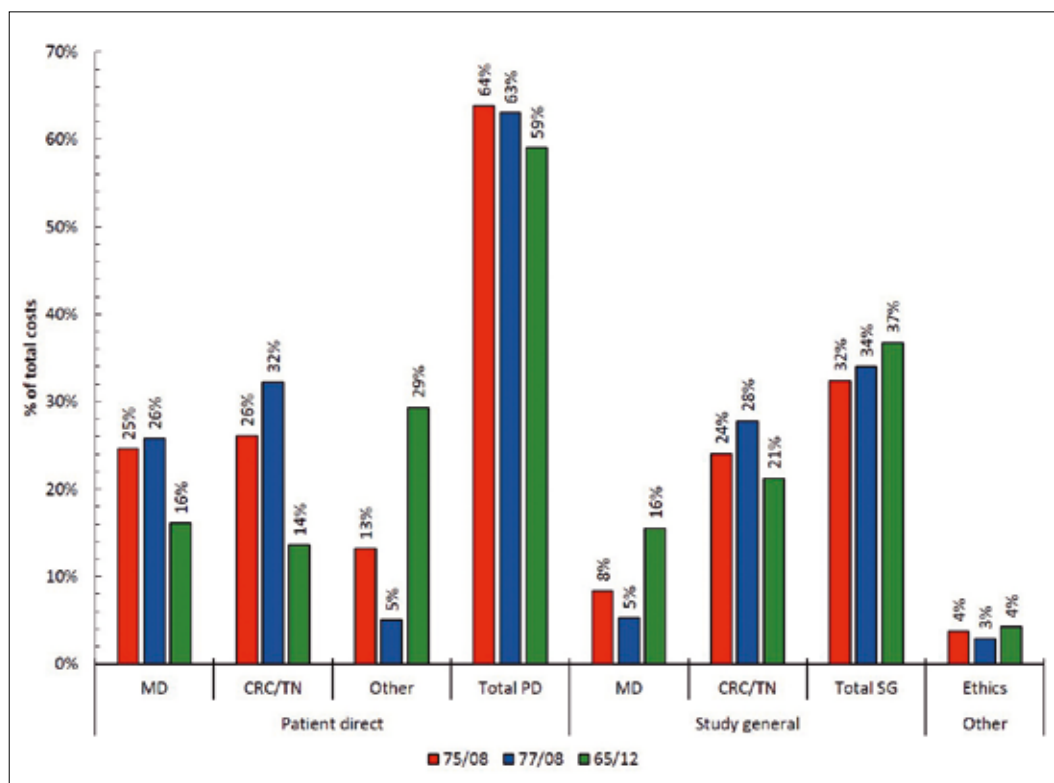


Figure 1. Distribution of costs

MD=medical doctor, CRC/TN=clinical research coordinator or trial nurse, other=medication, translational research, tumour review etc., PD=patient direct, SG=study general

	Variable	Costs per patient					% of total costs	Mean per center
		Total	Mean	Median	Min	Max		
<b>75/08</b>								
N=153	MD	478'834	3'130	3'068	1'500	6'189	33.0%	26'602
	CRC/TN	728'580	4'762	4'572	2'305	15'589	50.1%	40'477
	Docetaxel application	191'208	1'250	1'302	0.00	1'302	13.2%	10'623
	Ethics + Pharmacy	54'500	356	300	130	3'000	3.8%	3'028
	Total costs	1'453'122	9'498	9'200	4'081	24'779		80'729
	Total cost minus patient fee	917'622	5'998	5'700	581	21'279		50'979
	patient time (years) on study*	255.96	1.67	1.44	0.10	4.47		
	Costs per time (years) on trials	1'555'238	10'165	6'245	2'494	251'228		86'402
<b>77/08</b>								
N=58	MD	180'832	3'118	2'876	1'627	6'368	31%	16'439
	CRC/TN	349'487	6'026	5'477	3'190	16'166	60%	31'772
	Tumor reviews + CD	34'960	603	820	100	820	6%	3'178
	Ethics	17'000	293	167	125	1'500	3%	1'545
	Total	582'279	10'039	9'222	5'175	23'661		52'934
	Total cost minus patient fee	332'879	5'739	4'922	875	19'361		30'262
	Time on study*	67.46	1.16	1.06	0.11	3.31		
	Costs per year on trial	727'961	12'551	8'996	2'305	46'072		66'178
<b>65/12</b>								
N=12	MD	48'525	4'044	3'806	2'241	7'652	32%	12'131
	CRC/TN	53'502	4'459	4'113	2'714	8'556	35%	13'376
	Medication	45'012	3'751	2'604	1'860	6'696	29%	11'253
	Ethics + Pharmacy	6'500	542	417	333	1'500	4%	1'625
	Total costs	153'539	12'795	12'796	7'148	20'312		38'385
	Total cost minus patient fee	75'539	6'295	6'296	648	13'812		18'885
	patient time (years) on study*	8.15	0.68	0.54	0.18	1.46		
	Costs per time (years) on trial	296'047	24'671	27'314	7'014	45'815		74'012

\* =time in years

Table 4. Costs per study and per patient

Our cost evaluation model has some limitations. We took filled-in CRFs as a proxy for the time a MD or CRC/NT spends on caring for the patient (including filling in paper form CRFs) during a study. These times however may differ strongly from patient to patient. Furthermore the time spent for general study specific issues may also differ from site to site, depending on how well the staff is organized and experienced. And as stated in the introduction we only looked at costs directly tied to conduct the trial and not costs for trial development, grant application, publication etc. or provision of infrastructure. Especially the latter may be of importance for sites being involved in a trial for the first time. Furthermore the cost for the SAKK 75/08 will

be maximum 5-10% higher when the study is finished, as this study was still ongoing at the time point of analysis. Finally our analysis only relates to SAKK clinical trials. Trials performed and coordinated by other institutions such as pharmaceutical industries, are not considered.

One other factor that might increase the cost for sites is when cancer-specific drugs have to be incurred by the sites, in case the insurance companies, SAKK or other institutions do not compensate for these costs. In the trial 75/08 the costs for docetaxel was funded by the SAKK. If the sites had paid these costs themselves the total costs for this study would have increased by roughly 14%. One other factor that may increase costs is a long-time follow up of patients.

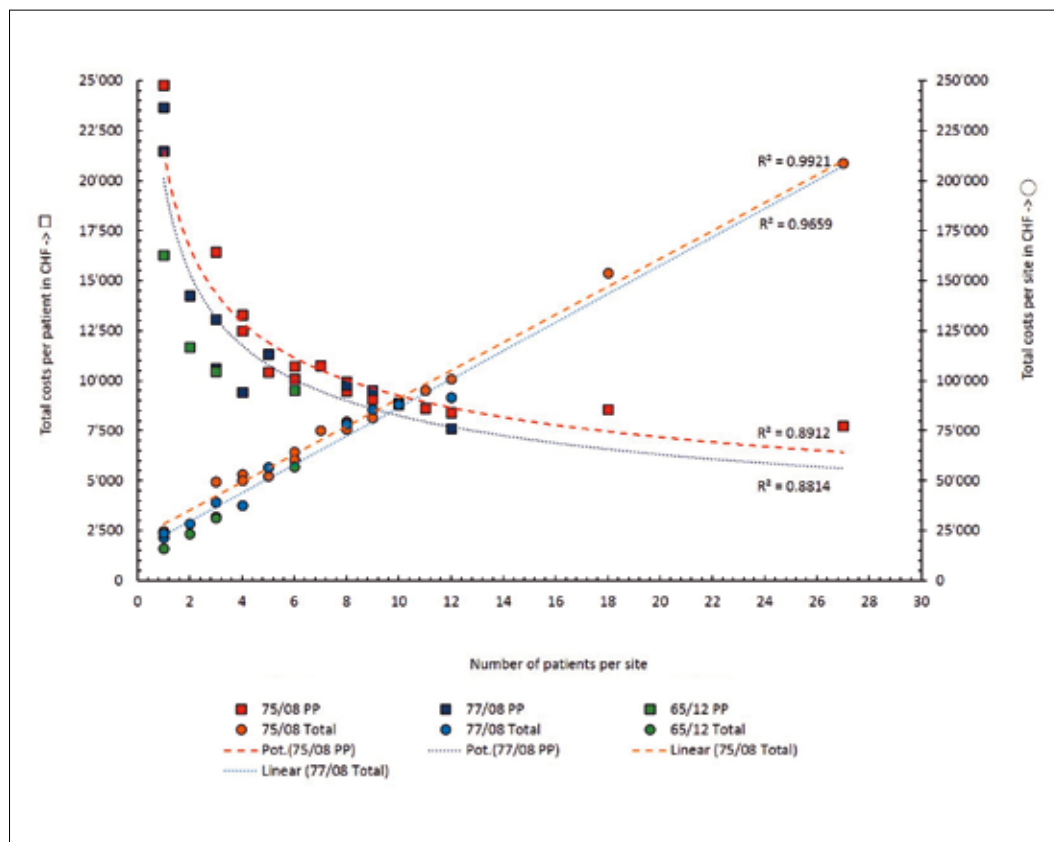


Figure 2. Total costs per patient, site and by number of patients treated in a site

PP= per Patient, Linear= linear regression curve, Pot. = power regression curve

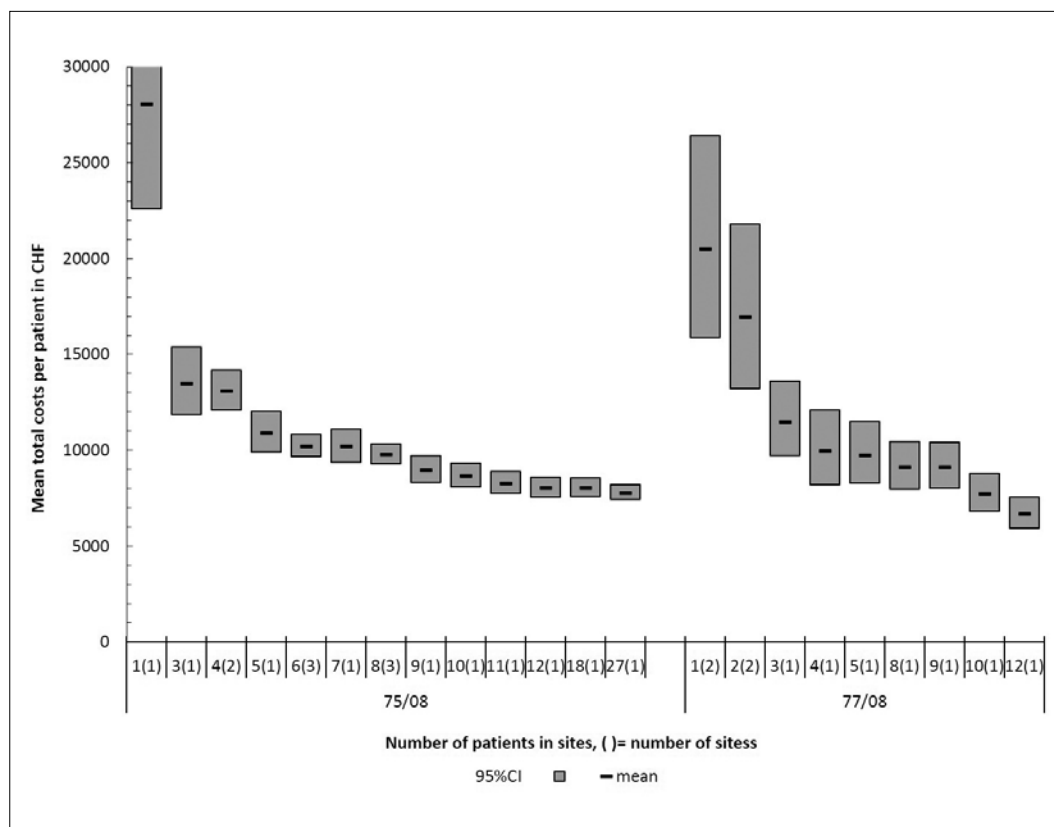


Figure 3. Results of the multivariable generalised linear model (gamma distribution, link=log), costs per patients controlled for gender, age, treatment arm and time on study

95%CI = 95% confidence interval, P-values for the linear model: Number of patients in center and time on study: 75/08 and 77/08 = <.0001, Treatment arm 75/08 = 0.0020, 77/08=0.8808, gender and age not significant

For the trial 75/08 this may additionally increase costs, as a part of the patients will have a long time survival.

We conclude that overall costs for a trial strongly depend on the type of study, the number of enrolled patients and the time patients are on study. For sites the number of enrolled patients is essential for the costs per patient and trial. The more patients enrolled and the longer patients are expected to stay on the study, the more (fixed) study specific costs can be spread over these patients/time. This means that the percentage of the total costs assigned to study-specific costs decreases with the number of patients enrolled. In addition the time patients spend on study is better distributed the more patients are enrolled per site. Enrolling only one patient, with a long time on study, will generate relatively (extreme) high costs for a site. In our evaluation the costs per patient equalizes more or less from 8 to 10 patients onwards. Therefore sites that expect a very low enrolment are advised to consider participation in the first place or to cooperate closely with or refer patients to sites with an expected high accrual.

#### Acknowledgement

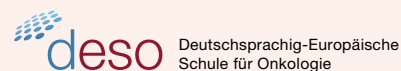
Many thanks to Prof. Cristiana Sessa, Dr. Marlene Wegmann Oswald, Ruth Demmer and their study coordinating teams for their help and support.

1. Emanuel EJ, Schnipper LE, Kamin DY, Levinson J, Lichter AS. The costs of conducting clinical research. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4145-50.
2. Liniker E, Harrison M, Weaver JM, Agrawal N, Chhabra A, King-shott V, et al. Treatment costs associated with interventional cancer clinical trials conducted at a single UK institution over 2 years (2009-2010). *Br J Cancer* 2013;109(8):2051-7.
3. Wright JR, Levine MN. Researching the cost of research. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4081-2.
4. Goldman DP, Schoenbaum ML, Potosky AL, Weeks JC, Berry SH, Escarce JJ, et al. Measuring the incremental cost of clinical cancer research. *J Clin Oncol* 2001;19(1):105-10.
5. Fireman BH, Fehrenbacher L, Gruskin EP, Ray GT. Cost of care for patients in cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(2):136-42.

#### Korrespondenz:

Dr. Klazien Matter-Walstra  
Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische  
Krebsforschung  
Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern  
klazien.matter@sakk.ch

## 26. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso) 18. - 20. Februar 2016, Kantonsspital, CH-St. Gallen



**Kursleitung:**

- Prof. Dr. med. T. Cerny, CH-St. Gallen
- Prof. Dr. med. U. Güller, CH-St. Gallen
- Prof. Dr. med. S. Gillessen, 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

**Informationen /  
Anmeldung:** Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)  
Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen  
Tel. +41 (0)71 243 0032 Fax +41 (0)71 245 6805  
E-mail: [deso@oncoconferences.ch](mailto:deso@oncoconferences.ch)  
Web: [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch) (Rubrik deso) oder  
[www.kssg.ch](http://www.kssg.ch) (Rubrik Veranstaltungen)

Bitte senden Sie mir das detaillierte Programm für den 26. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie, Kantonsspital, CH-St. Gallen, 18. – 20. Februar 2016

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Titel: \_\_\_\_\_  
Adresse: \_\_\_\_\_  
PLZ: \_\_\_\_\_ Stadt: \_\_\_\_\_ Land: \_\_\_\_\_  
E-mail: \_\_\_\_\_



Votre don Sauve  
des Vies : j'en suis la  
preuve,  
Merci !



**ligue contre le cancer**

Unis contre le cancer

Nicolas (11) l'un des 200 enfants touchés  
par le cancer en Suisse en 2004.

Compte des  
dons:  
30-4843-9





## Glyphosate: entre verdict scientifique et grands intérêts économiques

Sergio Ferrari, Fribourg

Le rapport publié en mars 2015 par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) sur l'effet cancérigène du glyphosate a déclenché une bombe médiatique. La transnationale qui le produit a réagi immédiatement. Depuis lors, la polémique n'a cessé de s'enflammer. Pouvoir économique, ONG, société civile internationale, organisations paysannes et environnementales, classe politique et jusqu'au monde scientifique l'alimentent avec des positions aussi polarisées qu'intransigeantes. Certains gouvernements commencent même à prendre des mesures concrètes.

Les conclusions du rapport «*Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides*» de ce centre de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), présentées le 20 mars, considèrent que le glyphosate – l'ingrédient chimique le plus utilisé à l'échelle planétaire pour détruire les mauvaises herbes – est un «cancérigène humain probable» (Groupe 2A) (<http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>)

### Conclusion scientifique

Cette position est défendue par des scientifiques indépendants qui ont examiné durant un an la littérature spécifique sur cet herbicide. Ils ont constaté «l'évidence suffisante» que ce produit cause le cancer chez des animaux de laboratoire, «l'évidence limitée» qu'il le cause chez des êtres humains, et l'évidence (sans autre) qu'il cause des dommages dans l'ADN et dans le chromosome des cellules humaines.

Un groupe de 17 personnalités éminentes, spécialistes de ce thème, provenant de 11 pays, s'est réuni du 3 au 10 mars 2015 pour rédiger le rapport final. Celui-ci reprend des études scientifiques, ainsi qu'émanant de gouvernements et d'entités officielles, mais ne tient pas compte d'articles *on line* dont l'indépendance ne peut être prouvée. Le glyphosate constitue le principe actif de l'herbicide Roundup, produit commercial de l'entreprise Monsanto, dont le brevet a expiré en l'an 2000. Monsanto a breveté dans quelques



Photo: Roberto Pozzo

pays le soja transgénique résistant au glyphosate, ce qui permet l'application de l'herbicide en couverture totale sans affecter la culture. On trouve déjà sur le marché des variétés de maïs et de coton résistant à ce produit chimique. La multinationale, dont le siège se trouve à Saint Louis (Missouri, USA), n'a pas tardé à réagir contre le rapport du CIRC, en exprimant son désaccord total avec ses conclusions. Elle avance quatre arguments: il n'existe pas de nouveaux faits ou données; des données importantes avaient été exclues de la recherche; les conclusions du CIRC ne sont pas appuyées par l'évidence scientifique disponible; enfin, la classification de l'organisme international «n'établit pas un rapport entre le glyphosate et une augmentation du cancer».

Dans sa réponse, Monsanto a tenté de discréditer la valeur scientifique de l'organisme responsable de ce nouveau rapport, en argumentant que «par le passé, le CIRC a fait l'objet de critiques sur la manière dont il mène ses évaluations et sur son manque d'objectivité». Monsanto a rendu publiques les positions de certaines autorités régulatrices du glyphosate (comme celle du Canada, de l'agence de protection de l'environnement des Etats-Unis ou de l'Institut allemand d'évaluation des risques) qui s'étaient antérieurement prononcées dans le sens qu'il n'existe pas de preuves sur la responsabilité cancérigène de cet herbicide.



Photo: Daniel Caselli, Uruguay

Les intérêts économiques en jeu sont significatifs et une pénalisation de la commercialisation de l'herbicide aurait des conséquences significatives pour la multinationale. Comme le signale une récente étude du Third World Netword (TWN), «l'introduction de cultures génétiquement modifiées, tolérantes à des herbicides comme la variété Roundup-Ready de Monsanto, a donné lieu à une augmentation spectaculaire de l'usage du glyphosate».

Selon ce réseau d'organisations de la société civile africaine et latino-américaine, de 1997 à 2014, la superficie mondiale des terres destinées à ces cultures tolérantes aux herbicides est passée de 6,9 millions d'hectares à 154 millions d'hectares.

Aux Etats-Unis, l'usage total des herbicides a augmenté de 237 millions de kilos de 1996 à 2011. A elles seules, les cultures de soja RR représentent 70% de cet accroissement. En Amérique du Sud, l'introduction du soja RR a multiplié par 10 l'utilisation de ce pesticide dans des pays comme l'Argentine et l'Uruguay. Actuellement, le Brésil constitue le plus grand marché de pesticides du monde.

### Des réactions immédiates

Deux mois après la publication du rapport du CIRC, l'une des premières réactions officielles – la plus surprenante – vint du gouvernement colombien. A la mi-mai, le Conseil national des stupéfiants (CNE), une institution composée de ministres et d'autres hauts fonctionnaires officiels, a décidé de suspendre la fumigation des cultures de coca avec le pesticide produit par Monsanto.

Selon plusieurs sources, durant ces dernières années, les différents gouvernements colombiens ont développé la fumigation des plantations de coca qui occupent au moins 1.800.000 hectares. Selon une stratégie globale d'éradication qui a reçu l'appui direct des autorités étatsuniennes dans le cadre du dénommé «Plan Colombie» de combat contre les cultures illicites.

La décision prise en mai par Bogota fut appuyée par une vingtaine de congressistes étatsuniens du Parti démocrate et produisit une vague de reconnaissance émanant de personnalités du monde scientifique et d'organisations nationales et internationales.

En juin de cette année, le gouvernement français annonça l'interdiction, dès janvier 2016, de la vente libre aux particuliers des herbicides contenant du glyphosate. Une mesure «symbolique» d'un certain impact, vu qu'il s'agit de l'herbicide le plus utilisé par les plus de 17 millions de jardiniers amateurs existant dans l'hexagone.

Cette mesure – qui ne touche pas l'agriculture – implique une anticipation dans l'application du plan gouvernemental Ecophyto 2, qui tente de réduire de 50% l'emploi de pesticides en France jusqu'en 2025. Ce plan prévoit de mettre fin à la vente libre des produits chimiques pour les plantes aux particuliers d'ici 2018.

Dans de nombreux autres pays, le rapport du CIRC a ouvert des espaces importants de débat public, en devenant un détonateur de réflexion au niveau de l'Etat et de la société civile.

En Suisse, Greenpeace, les Médecins en faveur de l'environnement (MfE) et la Fédération romande des consommateurs (FRC) ont lancé à la mi-mai la pétition «Interdire le glyphosate – maintenant!». Plusieurs député-e-s ont déposé des motions, des postulats et des interpellations parlementaires dans le même sens.

Selon le Third World Network (TWN), les Bermudes et le Sri Lanka ont interdit les importations de glyphosate. Le ministère danois de l'environnement du travail a approuvé les conclusions du rapport, alors que les autorités allemandes chargées de la protection des consommateurs se sont prononcées en faveur d'une interdiction de ce produit chimique. Une position identique a été prise par la Fédération des professionnels argentins (FESPROSA), ainsi que par l'Union latino-américaine des scientifiques engagé-e-s envers la société et la nature.

### Un débat du futur

Le Third World Network (TWN), s'exprimant comme voix de la société civile africaine et latino-américaine et en particulier du monde des travailleurs ruraux, a publié un rapport pour la réflexion et le débat intitulé: «*Qu'arrivera-t-il après une interdiction du glyphosate? Plus de produits chimiques et de cultures transgéniques?... Ou la transformation des systèmes mondiaux de l'alimentation?*»

«Il est indispensable que les conclusions du CIRC mènent le débat au-delà du simple remplacement du glyphosate par d'autres herbicides chimiques toxiques», souligne le TWN. Il suggère donc que la réflexion doit «inclure des questions plus profondes comme la caractérisation de nos systèmes d'alimentation et d'agriculture et comment ceux-ci interagissent et ont un impact sur les personnes et sur l'environnement».



Photo: Daniel Caselli, Uruguay

En écho au rapport du CIRC, le TWN lance certaines pistes pour anticiper ce qu'il nomme la recherche «d'alternatives réelles» visant à protéger l'environnement et la santé humaine. Il se prononce en faveur de 6 mesures à appliquer immédiatement: l'interdiction à court terme de toutes les utilisations du glyphosate; l'assurance que d'autres produits chimiques toxiques ne remplaceront pas l'herbicide en question; la suspension de nouvelles cultures transgéniques tolérantes aux herbicides. Il suggère d'effectuer une évaluation intégrale des impacts et de l'usage des cultures transgéniques tolérantes aux herbicides, ainsi que des herbicides utilisés, particulièrement dans toutes les zones produisant le soja RR. L'évaluation doit inclure la pleine participation des peuples affectés et des communautés locales. En conclusion, il propose d'initier un programme exhaustif de réparation aux peuples affectés, ainsi que la restauration intégrale et la réhabilitation des écosystèmes contaminés. En suggérant de remplacer le contrôle intensif des maux suscités par les produits chimiques, par des méthodes agro-écologiques.

Traduction de l'espagnol:  
Hans-Peter Renk

### Correspondance:

Sergio Ferrari, Journaliste RP  
Rue St-Pierre 10, CH-1700 Fribourg  
s.ferrari@e-changer.ch, www.e-changer.ch



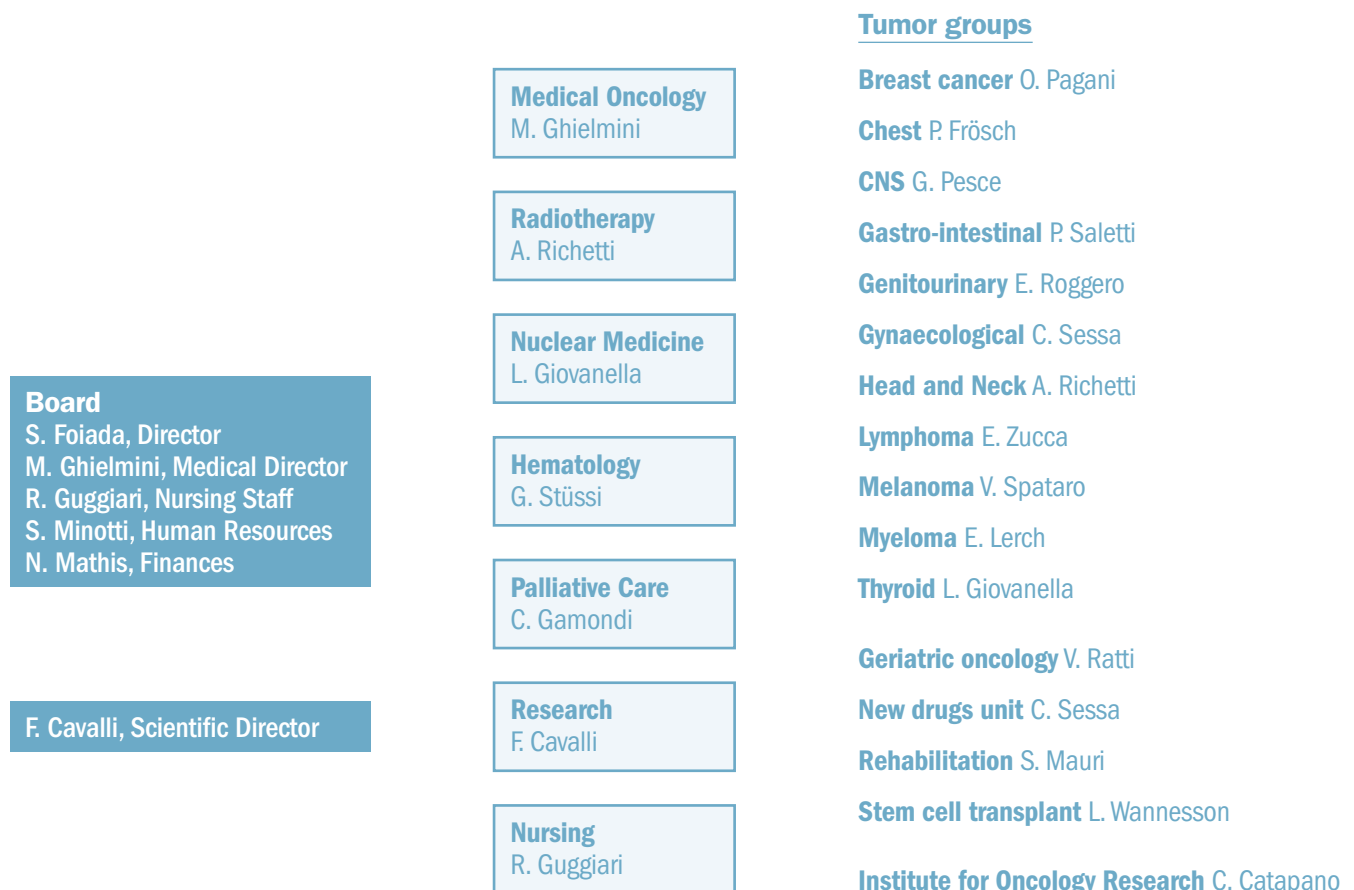
## The Oncology Institute of Southern Switzerland

by the senior IOSI team, IOSI, Bellinzona

What is today the Oncology Institute of Southern Switzerland (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana - IOSI) was founded in 1977 by Prof. Franco Cavalli as «Servizio Oncologico Cantonale», first at the Ospedale Beata Vergine in Mendrisio, and expanded later to the hospitals of Bellinzona, Locarno and finally Lugano. Gradually this has grown with the establishment of an inpatient department to which a radiotherapy, a nuclear medicine, a hematology and a palliative care department have been added over the years, while the clinical research was present from the beginning. Laboratory research also grew



Fig. 1. Structure of the Oncology Institute of Southern Switzerland. Divisions, groups of interest and persons in charge



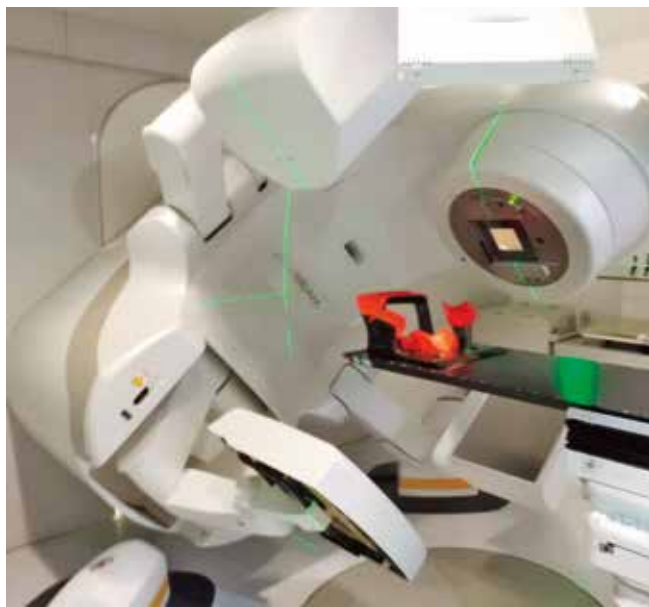


Fig. 2. The TrueBeam linear accelerator allows radiosurgery and stereotactic radiotherapy

gradually and it is today concentrated in the Institute of Oncology Research (IOR) which is formally independent but functionally in connection with IOSI.

Today the IOSI is included as part of the Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) and counts on approximately 60 medical doctors and an overall amount of personnel exceeding 200 units.

IOSI covers the needs of cancer patients in the four main hospitals in Ticino (Bellinzona, Lugano, Locarno, Mendrisio) with an inpatient department of 31 beds in Bellinzona and four outpatient wards for oncology, hematology and palliative care, two outpatient wards for radiotherapy, and two outpatient wards for nuclear medicine. The six departments are led by a common board, meeting every two weeks, a clinical board meeting every two months and a larger meeting of all the different professional leaders every four months. Once a year a personnel assembly is called to illustrate the status of the institute and the new projects being developed.

In the last ten years the institute developed with the establishment of different multidisciplinary groups of interest (Figure 1), the majority of which running a multidisciplinary tumour board weekly.

In the following paragraphs we describe each single professional department, the different working groups and their activities.

## The Departments

### *Medical Oncology*

The medical oncology department is the largest of IOSI. It counts almost 30 medical doctors distributed over the four outpatient and the inpatient departments. It takes up 1000 new patients and performs more than 28'000 outpatient consultations per year. As expected the main activity concerns breast cancer, gastrointestinal tumours, lymphoma and myeloma and lung cancer. The geographical distribution over four hospitals represents both an advantage for the patient (proximity) and a challenge for the organisation. It is difficult to concentrate cases by organ in so many locations. For this reason a number of doctors move frequently between hospitals to guarantee a high level of specialisation while maintaining the proximity for the patient. Medical oncology (with a senior registrar and 5 interns) guarantees the daily running of the inpatient department, in collaboration with the other specialists (radiotherapist, haematologist, palliative care and research doctors) thanks to common ward rounds and daily exchange of information.

The medical oncology department at IOSI remains one of the main teaching oncology centers in Switzerland hosting at any time between six and twelve doctors in training from Switzerland but also from abroad (mainly Italy). Clinical research remains important and it is mainly realized in collaboration with SAKK and other national and international cooperative groups.

### *Radiation Oncology*

The Radiation Oncology department has facilities on two locations connected by dedicated networks: the main one in Bellinzona is equipped with a linear accelerator Clinac iX®, a Brachytherapy Unit with afterloading-HDR, a Röntgentherapie for cutaneous tumors and a big-bore CT for virtual simulation as well as a planning treatment system Eclipse® and a Unique® accelerator for training and research only. The second site is located in Lugano (Ospedale Italiano) and equipped with a TrueBeam® linear accelerator with Exactrac® technology and BrainLab system for Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy (SBRT) (Figure 2). The majority of the 700 patients treated per year are planned with an advanced technique as IMRT/RAPIDARC® and IGRT delivered in both sites. Furthermore a Gated Respiratory system (DIBH) is available on both accelerators. The EOC Service of Medical Physics provides medical physicists dedicated to radiotherapy technology and planning of all the treatments. There is an intense collaboration with the Department of Nuclear Medicine: PET/CT imaging is used for radiation treatment planning for many anatomical sites such as head and neck, gynecologic and GI tumors. The department treats all types of tumors, the majority of them are discussed in the Tumor Boards of the EOC. The clinical research includes participation to national and international protocols as EORTC, SAKK, IRMA.

### *Nuclear Medicine and PET/CT Centre, including EOC Thyroid Centre*

Nuclear Medicine facilities are also present in the two main hospital centres (Bellinzona and Lugano). Both units are equipped with last generation PET/CT and SPECT/CT tomographs and radiopharmacy laboratory (Figure 3). As a consequence all NM diagnostic procedures and out-patient's radioiodine therapy (i.e. low activities) and radiosynoviortheses are carried out at both sites. Additionally, a nuclear medicine therapy unit (i.e. three application rooms for the therapy with high activities of iodine-131) and facilities for isotopic therapies of lymphoma and skeletal metastases is located in Bellinzona (IOSI inpatient department). The EOC Competence Centre for the Diagnosis and Therapy of Thyroid Diseases is an integral part of Nuclear Medicine. Clinical consultations, diagnostic and interventional thyroid ultrasound are available in both sites. All thyroid cases managed at the EOC are discussed every week in a multidisciplinary thyroid board coordinated by the Thyroid Centre. The NM staff includes 5 NM physicians, 1 radiologist and 1 endocrinologist; 7 MTRA and 4 administrative assistants. Globally, 4600 scintigraphies (incl. SPECT/CT), 2200 PET/CT, 120 nuclear medicine therapies, 1460 thyroid consultations and 900 thyroid US/FNAC are performed annually.

### *Hematology*

The diagnostic hematology laboratory was founded in 1999 and hematology became an independent division within IOSI in 2007. The team encompasses physicians, biologists, laboratory technicians, and secretarial staff. Since 2015 the responsibility for all hematological laboratories of the EOC has been attributed to the division of hematology. Moreover, the hematology laboratory is responsible for the cryopreservation of hematopoietic stem cells for autologous transplantation. The division of hematology offers treatment for all patients with malignant and non-malignant hematological diseases and is the reference center for the treatment of hematological diseases in Ticino. Patients requiring intensive chemotherapies are treated at the inpatient ward in Bellinzona, while outpatients are treated at all four major hospitals of the EOC. All patients with hematological disorders are discussed in an interdisciplinary tumor board and the follow-up is guaranteed by weekly discussion in the team. In collaboration with the University Hospital in Basel, the division of hematology can offer the follow-up of patients after allogeneic stem cell transplantation assuring the proximity of the treatment for these patients. Currently we can offer clinical studies with new treatments for all major entities of malignant hematological disorders. A translational research is currently being developed and will focus mainly on diagnosis and treatment of CLL.



Fig. 3. Both nuclear medicine facilities (Lugano and Bellinzona) are equipped with last generation PET/CT and SPECT/CT tomographs

### *Palliative Care*

The Palliative Care Centre (PCC) provides care for oncology and non-oncology in- and outpatients. It consists of three settings of care, in order to respond to patient's different needs in different phases of the illness. The mobile team is active in all public hospitals in Ticino and it is designed to grant palliative care to hospitalized patients with a low access threshold and within 24 hours from the request. The second setting is represented by the outpatient clinic, integrated into the oncology day hospital. Within these two set-

Fig. 4. The 7 bed specialized palliative care unit is labelled since 2004 by ESMO and since 2012 by «Qualité Palliative» (palliative.ch)





tings a total of about 1000 patients/ year are cared for. The PCC is completed with a 7 bed specialized Unit (Figure 4); it is labelled since 2004 by ESMO and since 2012 by «Qualité Palliative» (*palliative.ch*). The Unit is designed for acute, complex cases; it ensures a high level of integration with the different departments, specialists and professionals active within EOC. Every year more than 180 patients are treated in the Unit, with a mortality rate of about 30%. Discharged patients can benefit of a tailored home return cared for by the home palliative care mobile team. The PCC provides also education and training for health care professionals within the public hospitals and collaborates in undergraduate and post graduate education with university partners. It is also active in clinical research, conducting studies as sponsor and with national and international collaborations.

## Research

Functionally, the research division of IOSI encompasses both the sector of clinical investigation as well as the experimental laboratories of IOR (Institute of Oncology Research). The division of research of IOSI has an annual budget of about 8 million CHF and employs about 80 people: 55 of these are currently working within IOR and 25 within the compartment of clinical investigations, although some of them just as part-time activity. IOSI has always tried to have the same main research focuses both in the clinical as well as in the laboratory and translational sector. Those focuses are: new drugs, malignant lymphoid neoplasias, prostate cancer and breast cancer. Historically the first research topic was malignant lymphomas, for which IOSI has a database encompassing more than 2'500 cases, which goes back to 1980 and whose clinical results are constantly updated. Since 20 years IOSI manages also

the operation office of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). The main research avenues of IOR are the preclinical evaluation of new drugs, the discovery of new druggable genetic abnormalities, the molecular biology of lymphoid neoplasias and the definition of growth patterns of prostate cancer.

## Nursing department

The nursing service includes several teams with specialized oncology nurses. The 31 beds inpatient ward (Figure 5) in Bellinzona counts on 3 specialized teams: 1. oncology, radio-oncology and nuclear medicine, 2. hematology and clinical research and 3. palliative care. The four medical oncology and hematology outpatient clinics located in the four major hospitals of the Canton, and the two radio-oncology outpatient wards have a dedicated team of oncology nurses. Furthermore, there is a nurse palliative care mobile team and a nurse specialized in sexology. The nursing service has also a center for nursing research, development and continuous education.

The nursing philosophy and organizational model is based on the concept of Primary Nursing developed by Marie Manthey. This approach allows nurses to immediately establish an effective therapeutic relationship with the patient and their significant others. This nursing philosophy, thanks to several award winning projects, is applied successfully both in the inpatient and the outpatient clinics.

## The Specializations

### Gastrointestinal cancer

The gastrointestinal (GI) unit provides diagnosis and treatment of all cancers arising from the GI tract, including liver, biliary system, pancreas and neuroendocrine neoplasms. Approximately 250 new cases are referred yearly, and a multidisciplinary approach is undertaken for each patient in a continuum of care. Weekly tumour board meetings are held involving upper and lower tract surgeons, hepatobiliary and transplant surgeons (in collaboration with the Visceral and Transplantation Surgery Unit of the Geneva University Hospital), hepatologists, gastroenterologists, diagnostic and interventional radiologists, pathologists, radio-oncologists, nuclear medicine specialists and medical oncologists. A familial GI cancer genetics consultation is also available. Clinical research is a fundamental component of the unit, and activities in this field are carried out in conjunction with local (Clinical Trial Unit, Molecular Lab of Pathology Institute) and national (SAKK) agencies.

Fig. 5. The nursing philosophy and organizational model is based on the concept of Primary Nursing developed by Marie Manthey





### Breast Cancer

The Breast Unit of Southern Switzerland (CSSI) manages benign and malignant breast diseases, supports early detection (in collaboration with the new mammographic screening program), genetic risk assessment and management, multidisciplinary care of early and advanced disease. The team of dedicated specialists includes radiologists, breast surgeons, plastic surgeons, radiation oncologists, medical oncologists, breast nurses, breast psycho-oncologist, data managers and a secretary. A patients' support group is also available. All patients with early breast cancer are discussed both pre- and postoperatively. The CSSI achieved the European certification (EUSOMA) in 2009 and obtained also the Swiss Q-label in spring 2014 (Figure 6).

The Unit promotes and leads breast cancer research by its participation to clinical trials and research programmes within national (SAKK) and international (IBCSG/BIG) cooperative groups. In 2014, 45 patients were enrolled in 11 studies.

### Genitourinary (GU) tumors

The urogenital unit involves the dedicated professionals in diagnosis and treatment of prostate cancer and other urogenital tumors in the regular multi-disciplinary discussion or Uroboard in order to develop collaborations, interdisciplinary decision making and continuous education.

All prostate cancer patients diagnosed and treated since 2002 at IOSI and at the EOC urology departments are included in a database (Figure 7).

The GU team contributes to coordinating translational research programs and projects with the clinicians and the laboratories in a joint research effort. It collaborates with the Institute of Oncology Research (IOR) in Bellinzona, the Institute of Pathology (ICP) and others international research Institutions.

Finally the team promotes studies for the development and application of new drugs and treatment strategies in GU tumors as part of national and international studies.

### Gynaecological tumors

The activities of the gynecological (Gy) unit are based on a close collaboration between the medical oncology, the radiotherapy and the gynecological departments in the four hospitals where IOSI is present.

This multidisciplinary approach, which is a crucial feature for a successful management of the Gy patients, is implemented in the two weekly tumor boards (pre-surgery and respectively post-surgery) where all new cases are discussed in a video-conference allowing also the participation of the pathologist. In line with the IOSI strategy, there has been always a continuous effort to offer to patients with ovarian and endometrial cancer the participation to clinical studies (either within in-

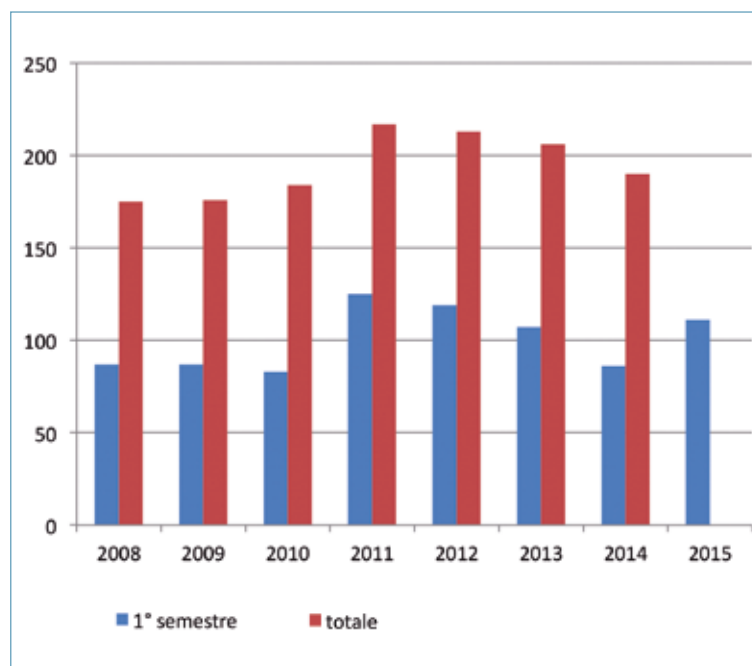


Fig. 6. Number of new breast cancer cases in the first semester (blue bar) and per year (red bar) treated at the CSSI since the first EUSOMA accreditation

ternational groups collaborating with SAKK and/or within phase I-II networks) at each stage of their disease.

The availability of the IOSI Phase I unit allows the participation to phase I-II studies with innovative molecule-targeted agents in those tumor types, also in case of rare histological subtypes.

### Neuro-Oncology

A dedicated specialized neuro-oncology tumor board is active at EOC/IOSI since 1996, consisting in a multidisciplinary neuro-oncology task force (neurologists, neurosurgeon, neuroradiologist, medical oncologist, radiation oncologists and molecular biologist and pathologist) taking care of patients affected by tumors of the Central Nervous System. The work of this specialized group is divided between clinical and scientific activities. The most up to date standard of care of neuro-oncologic cases of our region is ensured by constant innovation and investment in the field. There is a close relationship with national and international working groups to ensure the participation to clinical trials (Swiss Glioma Network, SAKK, EORTC). A number of basic research projects are ongoing in collaboration between the IOSI and the Neurocenter of Southern Switzerland (NSI), with special focus on improving the preoperative or intraoperative grading of gliomas and investigating Molecular Biology aspects.

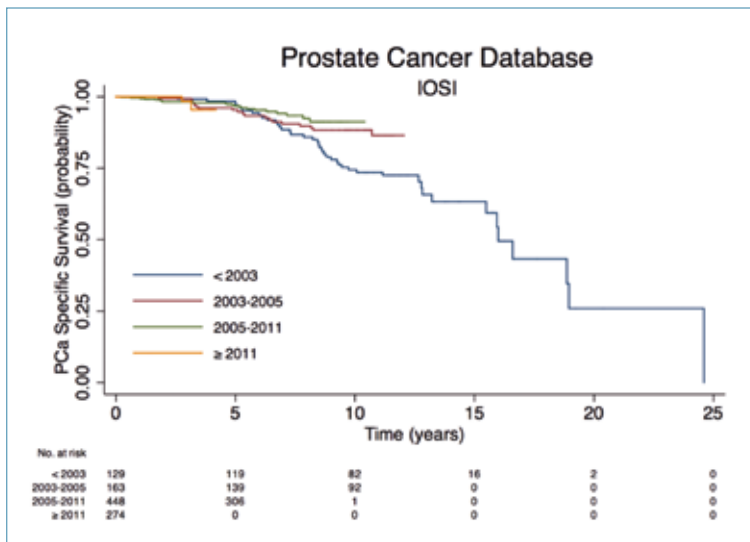


Fig. 7. Survival by time of diagnosis of patients with prostate cancer treated in the EOC

**Head and Neck Unit**

The Head and neck tumor board is a multidisciplinary team whose meetings are held on a monthly basis. The team comprises head and neck surgeons, radiologists, radiation oncologists, medical oncologists, nuclear medicine physicians and pathologists. Experts from the different general hospitals in Ticino (Lugano, Bellinzona and Locarno) interact to discuss cases through a video-conference network. This H&N tumor board discusses the best diagnostic pathway and the best therapeutic approach for each patient following international guidelines and the group's experience. The discussion may also include, at times, complicated cases that arise during regular follow-up. For each patient, the discussion and decision of the tumor board are summarized into a dedicated approval electronic sheet which is then attached to the patient's medical records to ensure an improvement in quality. Radiation and Medical oncologists in training take part in the meetings.

**Lung cancer**

Our lung cancer unit includes different disciplines: medical oncology, radiation oncology and nuclear medicine. It works closely with other departments such as pneumology, thoracic surgery, interventional radiology and pathology. All patients diagnosed with lung cancer are discussed at the multidisciplinary tumor boards, which take place every week in Bellinzona and in Lugano. Starting January 2016 the board will be unified through a videoconference system for all the four cantonal hospitals. The team provides specialized care for patients with thoracic malignancies in the four different outpatients clinics. A comprehensive geriatric as-

essment has been implemented to offer a personalized approach to elderly patients. The research unit for lung cancer together with the laboratory for molecular biology of the Cantonal Institute of Pathology of Locarno participate at several clinical protocols in collaboration with SAKK and ETOP.

**Lymphoma**

The Lymphoma Unit of the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) coordinates all clinical and research activities in the field of lymphomas in collaboration with the medical oncology, the hematology and the nuclear medical divisions of the IOSI as well as the Cantonal Institute of Pathology in Locarno (Figure 8). Besides providing standard of care for local lymphoma patients, it guarantees second opinions for many patients coming from abroad and also teaching for residents and students.

The Lymphoma Unit treats approximately 75-100 new cases per year and a similar number of foreign patients is also seen for 2nd opinion. The Lymphoma Unit also manages the lymphoma clinical trials running at the IOSI.

Since 1998, the Lymphoma Unit in Bellinzona also coordinates the scientific activities of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). This group has over the years provided important contributions to the understanding and treatment of extranodal lymphomas.

**New drugs unit**

The New Drugs Unit is devoted to the performance of phase I and early phase II studies in solid tumors and lymphomas, based on a longstanding participation to international phase I networks, close collaboration with IOR laboratories and more than 30 years of experience in the field.

A dedicated trained team cares for patients in a dedicated and equipped outpatient clinic with 24 hours access to the inpatient department, in the respect of GCP guidelines and local requirements.

The New Drugs Unit can also act as Sponsor in the development, implementation and conduction of single center or multicentric investigator-initiated studies.

The unit's operational office is led by one responsible senior study coordinator, who coordinates the activation and the management of clinical studies

The updata list of the studies ongoing at IOSI is available in the intranet system.

**Autologous Stem Cell Transplant Program**

Since the first autologous stem cell transplant performed in Bellinzona in 1993, we have completed about 300 procedures, at a rate of 15 to 20 procedures/year during the last 10 years.

Ninety percent of the transplants were prescribed to patients diagnosed with multiple myeloma and lymphoma

(Hodgkin and non-Hodgkin) and the remaining, for the consolidation treatment of acute leukemia and germ cell tumors.

An international standard of care is warranted by un-interrupted JACIE accreditation of the Transplant Program since 2004. Our outcomes in terms of survival and non-relapse mortality are analyzed in a yearly basis, and are comparable to those published in the scientific literature (Figure 9).

IOSI personnel and facilities guarantee all phases of the autologous stem cell transplant procedure, from the clinical management to the stem cell collection and processing.

**Geriatric Oncology**

Due to the ageing of the population and the sharp increase in life expectancy, cancer in the older person has become an increasingly common problem in the Western world. In Ticino, we have more than 300 patients aged above 70 years who annually come to our attention. One of the most intriguing aspects of ageing is how different the ageing process is from person to person so that an individualized and global approach for each single elderly person needs to be developed.

We started to apply a rapid, multidimensional, comprehensive geriatric assessment, to identify comorbidities, physical, psychological and social functional problems. On the basis of these data and of the frailty of the patient, an individualized and integrated treatment plan is created.

The aim is to identify «elderly fit» patients for intensive cancer treatment, and to identify «at risk elderly patients» which can benefit from specific geriatric and interdisciplinary interventions to improve patients' fitness status.

**Rehabilitation**

The concept of oncological rehabilitation is becoming an integral part of oncological treatment programs. In fact, the current multifaceted and interdisciplinary approach has increased the level of efficacy of treatment, resulting in an increase in both the number and length of survival rates. Consequently, new needs must be addressed on a variety of levels, both physical and psychological, within family and social dimensions.

The Oncological Rehabilitation Team, headed by an oncologist, together with two specialized oncological nurses, in collaboration with the Lega Ticinese Contro il Cancro and with the EOC rehabilitation department, offers a personalized rehabilitation program based on individual patient assessment. Additionally, information about cancer prevention is discussed with each patient and family as a part of the rehabilitation program.

**Laboratory research**

**IOR - Institute of Oncology Research**

Within the IOSI Research Division, the Institute of Oncology Research (IOR) is responsible for basic laboratory and translational research. Administratively the IOR has been outsourced in 2011 and is managed by the Fondazio-

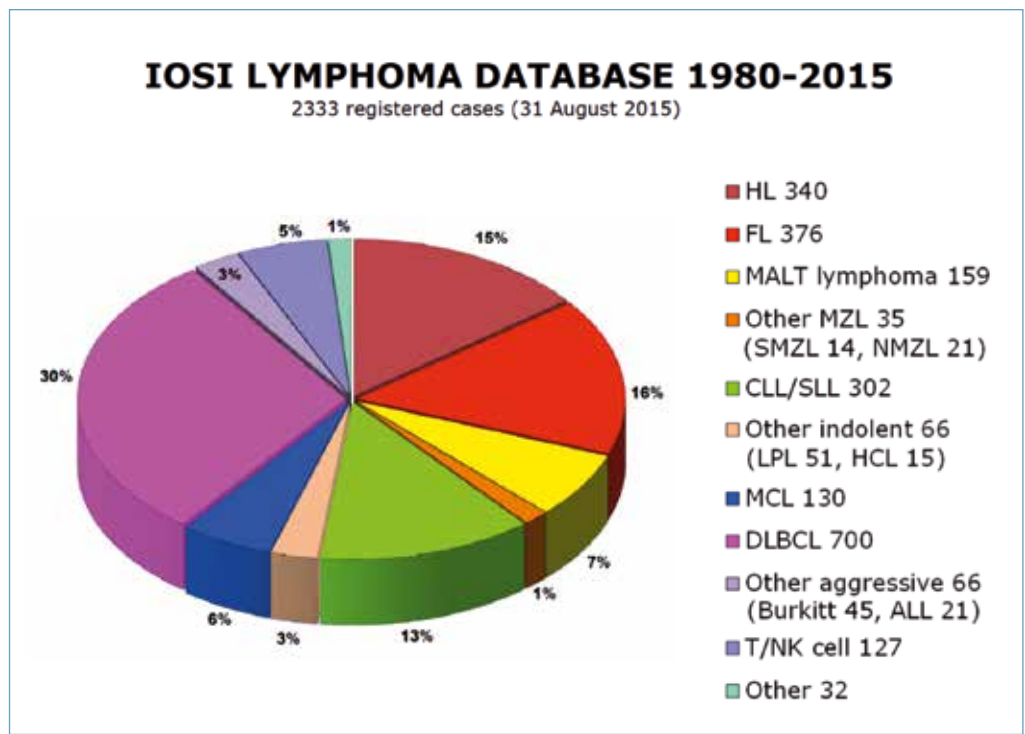


Fig. 8. Distribution of histological subtypes in the Lymphoma database of the IOSI.  
HL, Hodgkin Lymphoma; FL, follicular lymphoma; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; MZL, marginal zone lymphoma; SMZL, splenic marginal zone lymphoma; NMZL, nodal marginal zone lymphoma; CLL/SLL, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; LPL, lymphoplasmocytic lymphoma; HCL, Hairy cell leukemia; MCL, Mantle cell lymphoma; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia

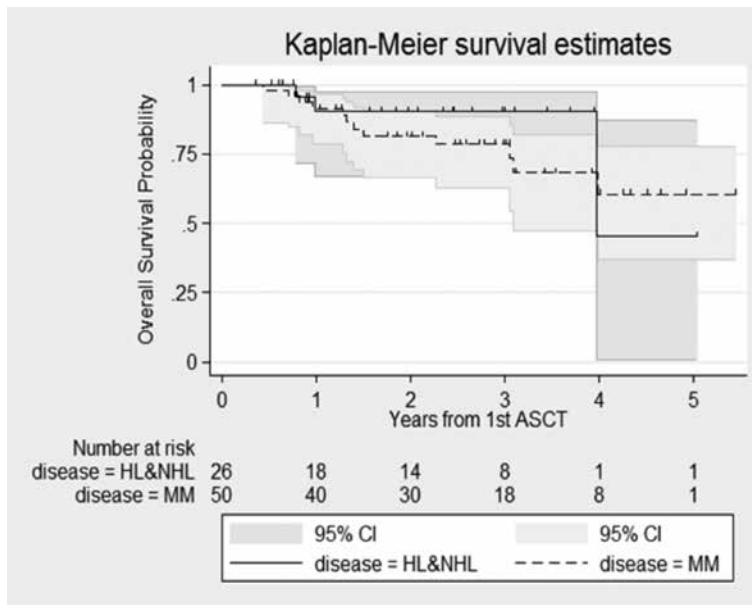


Fig. 9. Overall survival of patients undergoing autologous stem cell transplantation at IOSI for myeloma and lymphoma in the last 5 years

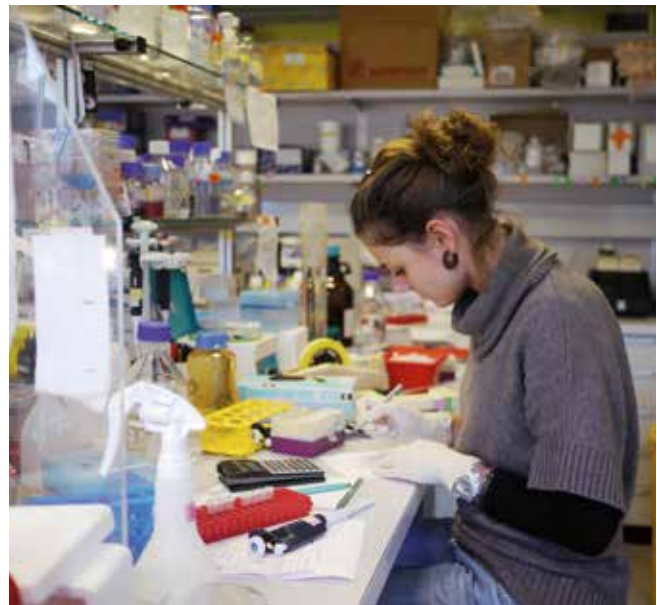


Fig. 10. The IOR (Institute of Oncology Research) employs 55 researchers and is functionally part of the IOSI

ne Ticinese per lo Studio e la Cura dei Linfomi, since it was a prerequisite for applying for financial support from the Swiss government. As of April 2015 the IOR has been affiliated to the new biomedical faculty of the Università della Svizzera Italiana (USI). When the biomedical faculty and the associated Master Medical School will be in place, it is planned that the IOR will return fully under the premises of the IOSI.

Currently the IOR houses six research groups and employs about 55 researchers (Figure 10). One of the strengths of the IOR is the breadth and depth of research expertise, which ranges from cellular and molecular biology to experimental therapeutics, mouse modelling, genomics, computational biology and bioinformatics. The IOR contributes also to early phase clinical studies for the assessment of new therapeutics. This variety of activities makes the IOR highly attractive for international students and research fellows and for partnerships with industry and research centres worldwide. Primary research topics of the two main programmes are epithelial cancers and lymphomas. Among epithelial cancers, prostate cancer is the primary research target of the Tumor Biology and Experimental Therapeutics programme.

Prostate cancer is a leading global killer and a particularly challenging disease to study. One of the goals is to achieve a more comprehensive understanding of the disease at genetic and molecular level allowing subtyping of prostate cancers and devising novel therapies tailored to the individual characteristics of the tumours. Similar methodological approaches and objectives are shared by investigators in the Lymphoma programme to improve diagnosis and treatment of these diseases. The natural development of these preclinical efforts in both programmes are the design and implementation in humans of early translational studies in the IOSI New Drugs Unit, in the framework of investigator initiated trials led by IOSI and in collaboration with other centres.

### Correspondence:

Prof. Dr. Michele Ghilmini  
 Istituto Oncologico della Svizzera Italiana  
 Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli  
 CH-6500 Bellinzona  
 michele.ghilmini@eoc.ch



## The Steiner Prize to Dr. Andrea Alimonti

### Das offizielle Pressecommuniqué

Andrea Alimonti erhielt für seine Beiträge im Rahmen der Immuntherapie-Forschung den mit 1 Million Franken dotierten Josef Steiner Krebsforschungspreis.

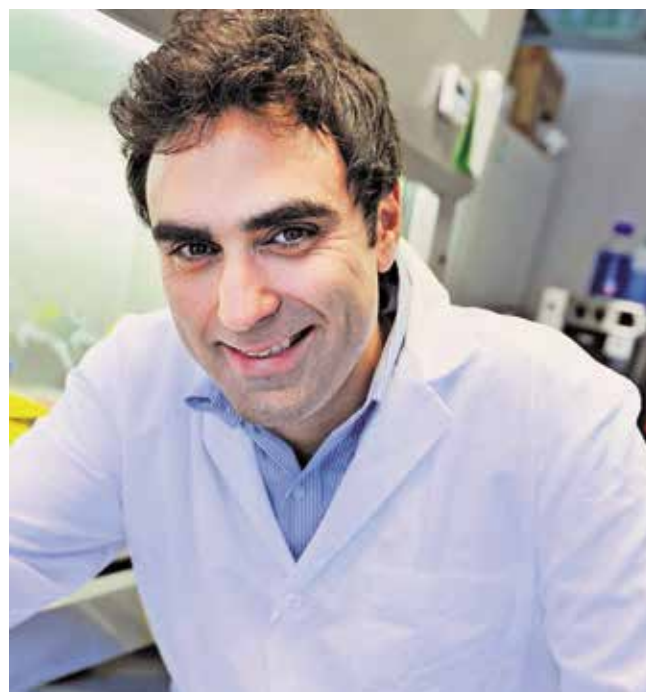
Anlässlich einer Feier in der Universität Bern wurde heute der Dr. Josef Steiner Krebsforschungspreis verliehen.

Als Preisträger bestimmte der Stiftungsrat dieses Jahr Andrea Alimonti vom Onkologiezentrum der Italienischen Schweiz in Bellinzona. Alimonti erhält den Preis in Anerkennung seiner Forschungsergebnisse zur Immunkontrolle von Krebs und daraus resultierenden neuen Therapiekonzepten.

### Chancen auf neue therapeutische Ansätze

In seinen Arbeiten zeigte er, dass beim Prostatakarzinom bestimmte Immunzellen die Fähigkeit besitzen, Krebszellen zu ungehemmtem Wachstum anzuregen statt sie in einen permanenten Wachstumsstillstand zu versetzen. Diese Erkenntnisse ermöglichen neuartige therapeutische Ansätze gegen Krebs, urteilte der Stiftungsrat.

Der von Stiftungsratspräsidenten Stephan Rohr (Physiologie, Universität Bern) übergebene Preis umfasst 1 Million Franken, die in die Krebsforschung des Preisträgers investiert werden, sowie einen persönlichen Preis von 50'000 Franken.



Andrea Alimonti, Institute of Oncology Research, Bellinzona

Der von Josef Steiner, einem Apotheker aus Biel, in den 1980iger Jahren testamentarisch gestiftete Preis wird alle zwei Jahre verliehen, dieses Jahr zum 19. Mal.

### Die bisherigen Preisträger

1986	Dr. Peter A. Cerutti	1991	Dr. Victor Ling	1998	Dr. Andreas Strasser
1987	Dr. Rainer F. Storb	1992	Dr. Bernhard Fisher	2001	Dr. Wilhelm Krek
	Dr. C. Dean Buckner		Dr. Gianni Bonadonna	2003	Dr. Maria Blasco
1988	Dr. Mariano Barbacid	1993	Dr. David P. Lane		Dr. Michael Hengartner
	Dr. Thomas Graf		Dr. Arnold J. Levine	2007	Dr. Reuven Agami
	Dr. Hartmut Beug	1994	Moses Judah Folkman M.D.	2009	Dr. Manel Esteller
1989	Dr. Isaiah J. Fidler	1995	Herbert Michael Pinedo M.D.	2011	Prof. Christoph Klein
	Dr. Lance A. Liotta		Hans Acha-Orbea. Ph.D.		Dr. Eduardo Moreno
1990	Dr. Thierry Boon	1996	Paul Nurse, Ph.D., F.R.S	2013	Prof. Dr. Eduard Batlle
	Dr. Ronald Levy		Gerard I. Evan, Ph.D.		Prof. Dr. Joan Seoane



### The importance of the award and the prize winner

The Steiner award is often also called the «Nobel prize for cancer research». This because of the financial importance of the prize (1 million), but also because among the Steiner Prize winners (see list below) there are various researchers who later on received the real Nobel Prize for medicine.

There are however two big differences among these awards: first of all, the candidates for the Steiner Prize must be younger than 45 years.

Moreover, the sum of 1 million CHF must be invested in a project, which has to be realised within four years. Basically the scientific content of this project plays the most important role during the evaluation, which national and international experts carry out to design the awardee of the Steiner Prize.

This year, among more than 50 candidates, the prize went to Dr. Andrea Alimonti, who is leading a research group at the IOR (Institute of Oncology Research), which belongs to the IOSI (see report in this issue of the bulletin).

Andrea Alimonti was born in Rome, where he graduated in medicine. After some clinical experience he decided to devote himself to cancer research. He went therefore to the US, where he was for almost seven years in the group led by the very well known researcher Pierpaolo Pandolfi, first at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, later on at the Harvard University in Boston.

When he decided for personal reasons to come back to Europe in 2009, he selected the IOR among different possibilities. Very soon he was able to receive an ERC-grant from the EU (almost 3 million euro) which helped

him in receiving later on grants from many Swiss sources, including Swiss Bridge. His main research field is represented by the evaluation of the possibilities to stimulate the process of senescence in prostate cancer as a mean to improve therapeutic outcome in this neoplasia (1,2,3).

### An important commentary to this successful story

If Dr. Alimonti would have to decide now whether to come to Switzerland to continue his research activity, most probably he would NOT do so today, in contrast with what he did in 2009. In fact, as many other researchers, he is very worried about the consequences of the acceptance by Swiss voters on February 9, 2014 of the SVP initiative against mass immigration, which is continuing to create a lot of problems in the scientific relationship between Switzerland and Europe. And Swiss research can not live without Europe.

**Franco Cavalli**

### Literature

1. Diletta Di Mitri, Alberto Toso, Jing Jing Chen, Manuela Sarti, Sandra Pinton, Tanja Rezzonico Jost, Rocco D'Antuono, Erica Montani, Ramon Garcia-Escudero, Iliaria Guccini, Sabela Da Silva, Manuel Collado, Mario Eisenberger, Zhe Zheng, Carlo Catapano, Fabio Grassi & Andrea Alimonti. Tumour infiltrating Gr-1+ myeloid cells antagonize senescence in cancer. *Nature* 2014 Aug 24. doi: 10.1038/nature13638
2. Alberto Toso, Ajinkya Revandkar, Diletta Di Mitri, Iliaria Guccini, Michele Proietti, Manuela Sarti, Sandra Pinton, Jiangwen Zhang, Madhuri Kalathur, Gianluca Civenni, David Jarrossay, Camilla Marini, Eugenio Scanziani, Fabio Grassi, Pier Paolo Pandolfi, Carlo V. Catapano and Andrea Alimonti. Enhancing chemotherapy efficacy in Pten-deficient prostate tumors by activating the senescence-associated antitumor immunity. *Cell Reports* 9, 1–15, October 9, 2014
3. Nardella C, Clohessy JG, Alimonti A, Pandolfi PP. Pro-senescence therapy for cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2011 Jun 24;11(7):503-11

## SAKK News

Claudia Herren, SAKK Coordinating Center, Bern

### Activities of SAKK member centers in the anniversary year

#### The center Bern Inselspital – one of the top recruiters to SAKK trials

The center Bern Inselspital is an active and dedicated member of SAKK since its founding year in 1965. In fact, *Prof. Kurt Brunner*, the former director of the Medical Oncology Department at the Inselspital, was one of the driving forces of the Swiss Chemotherapy Group and later of SAKK. These early activities formed the basis for a long-standing research activity committed to all aspects of clinical cancer research at the Inselspital.

Traditionally, the Medical Oncology Department as well as all other departments involved in the treatment of cancer patients at the Inselspital have participated in all working and project groups of SAKK, with a strong commitment to an active interdisciplinary approach. Thus, we are proud of our long-standing record of recruiting patients to SAKK trials. In addition, a considerable number of SAKK trials have also been initiated by researchers working at the Inselspital. Conducting clinical trials, besides laboratory basic research and translational research, is representing a challenge and responsibility for every physician working in an academic environment. We strongly believe that young fellows at our clinic must be involved in treating cancer patients within clinical trials whenever possible. This also implies that participation in clinical trials is a therapeutic option that must be discussed with cancer patients whenever applicable.

In the rapidly evolving landscape of clinical cancer research, SAKK remains one of the important partners and sponsors for cancer trials in Switzerland. The Inselspital is proud of its decade-long record of being one of the top recruiters to SAKK trials. We are convinced that SAKK represents a unique opportunity to conduct clinical cancer research on a national multicenter level, be it for early phase I as well as phase II or III trials.



M. Fey speaking at the patients' day

On the patients' day on June 4, the medical oncology department organized a public event to celebrate SAKK's anniversary and 50 years of progress in cancer care. The interesting program included talks on the history of clinical cancer research, a day in the life of a study nurse or the hereditary aspects of cancer. The talks were accompanied by the performance of comedian *Thomas Leuenberger* and the *Narrenpack Theater Bern*.



Thomas  
Leuenberger



IOSI event in Lugano

### 50 years SAKK – event of the IOSI

On June 20, the team of the Oncology institute of Southern Switzerland (IOSI) organized an event with interesting speeches regarding clinical cancer research in the Palazzo dei Congressi in Lugano. Among others, Pierre Alberto, SAKK president from 1975 to 1981, spoke of his memories of the founding years of SAKK. The speeches were followed by an apéro with the performance of guitarist Gianluca Sala.

### Public presentation in Thun: Cancer research in Switzerland – progress improves chances

To mark the 50th anniversary of SAKK, the Spital STS AG in Thun organized a public presentation on August 26 in the Burgsaal. Daniel Rauch, deputy head physician in oncology, presented a talk on «Cancer research in Switzerland – progress improves chances» together with study coordinator Lilian Mäusli.

The presentation introduced clinical research projects to a public audience: what is a clinical trial? What are people's fears and concerns about clinical trials? What does it mean to take part and what does it entail? The Thun-Bernese Oberland Centre for Oncology has been regularly and independently working on clinical research projects since 2002 (20 to 30 open trials) with the aim of giving patients access to the latest therapies while also remaining on top of the newest medical developments as a treatment team. In 2012, the Spital STS AG in Thun was elected as a full member of SAKK.

### Local campaign in St. Gallen: we are conducting cancer research – for you

On the occasion of SAKK's anniversary, staff members of the Oncology department of the Cantonal Hospital



Local campaign in St. Gallen

St.Gallen and the Childrens Hospital of Eastern Switzerland informed passersby in the city centre on August 29 about the importance, the missions and the benefits of modern cancer research but spoke also of concerns and requirements. They were supported by representatives of the Cancer League St.Gallen, the Palliative Center and various research organizations. Information material was distributed and small promotions as well as a generation's course were conducted.

### SAKK Graubünden stages anniversary event in Chur

While SAKK is celebrating its half-centenary, the SAKK Graubünden association was founded 20 years ago. To mark these anniversaries, SAKK Graubünden is held an information evening in Chur on 22 September. The event gave anyone interested the chance to find out for themselves about cancer research in Switzerland and in

Oncology Team KSGR (photo by S. Haas)







R. von Moos and team members with SAKK shirts  
(photo by S. Haas)

the Canton of Graubünden in particular. Physicians and trial specialists together with affected patients provided insight in today's possibilities of cancer treatment.

On this occasion, special SAKK shirts were designed for the whole oncology team and worn during one month at work. A great idea to promote SAKK and its goals! The program of the event included interesting speeches as well as a panel discussion and the opportunity for the participants to ask questions.

### New requirements for GCP training for investigators in clinical research

An investigator or sub-investigator taking over responsibility in clinical trials needs to be qualified by education, training and experience according to Good Clinical Practice. The human research act specifies this even in more detail (see clinical trials ordinance, Art. 6): *«The clinical trial investigator must be adequately trained in Good Clinical Practice and have the professional knowledge and experience required for the clinical trial; and be conversant with the legal requirements for clinical trials or be able to ensure compliance by calling in appropriate expertise».*

The Ethics committees are responsible to evaluate the suitability of an investigator. They approve for each trial the principle investigator prior to trial conduct. Regarding the medical qualification and experience in clinical research their assessment is based on the documentation in the curriculum vitae of the investigator. For the GCP training and training on legal requirements they approve a principal investigator on the availability of a GCP training certificate of a recognized training course. However, what exactly is meant with a recognized GCP training course?

### Requirements for recognized GCP trainings 2010-2015

Since 2010, there exists a catalogue of increasing training objectives for three training levels, namely: sub-investigator, investigator and sponsor investigator. This catalogue was initially published on the Swissmedic website. Course providers could get an approval of their training courses according to these specifications. For instance, the SAKK investigator's education two day training course, conducted twice a year, is approved by Swissmedic and Swissethics on the levels sub-investigator and principle investigator. The current list of all recognized course providers is published on the Swissethics website ([http://www.swissethics.ch/fortbildung\\_e.html](http://www.swissethics.ch/fortbildung_e.html)). An overview on the conduct of the single courses during the year is accessible on the website of the Swiss Clinical Trials Organization SCTO (<http://www.scto.ch/de/Schulung/Angebote-im-Ueberblick.html>).

### New requirements for 2016

Due to the implementation of the human research act on January 1st 2014, the Ethics Committees revised the requirements and learning objectives on GCP trainings established in 2010. The new requirements were recently published on the Swissethics website and are similar to the existing ones. As a main change, the training levels were reduced from three to two, consisting on one for investigators (previously sub-investigator and principal investigator) and one for sponsor investigators. All course providers are invited to adapt their training accordingly and to certify their training by Swissethics. As of 2016, Swissethics will only recognize new GCP trainings if the course is Swissethics approved and as a result published on the Swissethics website as a recognized GCP training. SAKK is currently approving its two day investigator's education training course to meet the new requirements and learning objectives of Swissethics for the level «investigators». In 2016, SAKK will offer again a Swissethics recognized investigator's training course twice a year.

### What are the consequences for the principal and sub-investigators of SAKK clinical trials?

Investigators who attended a Swissethics recognized training between 2010 and 2015 possess still a valid GCP certificate after 2016 as it will be recognized by the Ethics Committees. Investigators who did not yet attend a training course or their training was not Swissethics recognized (e.g. training before 2010 or training after 2010, but not Swissethics approved) have to ensure that they attend a Swissethics recognized training in 2016.



The remaining question, which is not yet answered by Swissethics, is about the need and frequency of GCP refresher trainings. As the expiry dates of the recognized Swissethics GCP trainings are not defined, Swissethics highly recommends refreshing trainings in research ethics and GCP (e.g. every 5 years). However, this and the learning objectives of refresher trainings is not yet specified in detail.

**Contact:** Dr. Peter Durrer, Head of QA & RAs,  
*peter.durrer@sakk.ch*

### Insourcing of SAKK Safety Office

For many years SAKK sourced out the safety office activities to IBCSG. A few years ago the medical expertise at the SAKK Coordinating Center was increased by the employment of a medical advisor, working in close collaboration with the IBCSG safety office for all medical and safety related questions. Additional changes in the regulatory environment during the last years triggered to consider the insourcing of the safety office as an option.

The main reasons are:

1. The trials of SAKK demand more and more pharmacovigilance services and resources due to increasing regulatory requirements (e.g. development of safety update reports (DSUR), 24h/7d availability for phase I trials)
2. Higher Phase I trial activity. This requires special knowledge and a dedicated know-how which we further have to build up in house.
3. The option and opportunity to build up a national safety office for the SCTO network (starting 2017) which requires establishing in house a strong pharmacovigilance team.

As a consequence, it was decided to establish an own safety office as of January 1st 2016. A head of the SAKK safety office could be appointed by the employment of *Claudia Gubelin*, a medical doctor with a huge experience in clinical research in different positions and disease areas. She is the right person to drive this change process together with *Hanne Hawle*, the medical advisor of SAKK and the head of QA & RA which will be mainly responsible for the insourcing of the SAKK safety office by the end of 2015.

We are all looking forward to this change and are confident that it will increase our performance as we will soon have all required pharmacovigilance resources and expertise in-house available.

**Contact:** Dr. Peter Durrer, Head of QA & RAs,  
*peter.durrer@sakk.ch*

### Orphan Malignancies Seminar on thyroid and Merkel cell carcinomas

The management of thyroid and Merkel cell carcinomas was the subject of this year's Orphan Malignancies Seminar held in Zurich on September 10. The objective of this event is to discuss rare and largely overlooked malignant diseases from an interdisciplinary perspective. Experts from the fields of radio-oncology, nuclear medicine, endocrinology, dermatology, pathology and oncology attended the event, which was chaired by *Dr. Richard Cathomas* (Department of Oncology, Graubünden Cantonal Hospital) and *Dr. Frank Stenner* (Department of Oncology, University Hospital Basel).

With an incidence of 13/100,000 inhabitants, thyroid cancer is not, strictly speaking, a rare disease (definition in the EU: incidence of <5 cases/100,000 inhabitants, in the US <7.5/100,000). As a result of the increased use of imaging techniques, the incidence has even been rising over the last few decades. However, most thyroid malignancies involve painless or curable carcinomas. The mortality rate is only 0.5/100,000. In his impressive presentation, *Professor Christoph Meier*, endocrinologist and chief physician at the Triemlispital in Zurich, described the risks of overdiagnosis and consequent overtreatment. Thyroid nodules are very common and increase by about 10% per decade of life in absolute terms. Thus, almost half of all 50-year-olds have thyroid nodules. However, only around 10% of palpable nodules are malignant, and many of these are painless. As a general rule of thumb, nodules smaller than 1cm do not require any further investigation.

*Professor Alex Soltermann*, chief pathologist at University Hospital Zurich, explained the difficulties associated with the cytological diagnosis of thyroid nodules based on fine-needle aspiration biopsy. Around 60-70% of findings are benign (Thy 2 according to the British classification scale Thy 1-5) and only 5% show a definitely malignant result. Classification is difficult in approx. 20% of cases (Thy 3), which are designated as «follicular neoplasm». Resection by hemithyroidectomy is required in these cases for further clarification. Unnecessary surgery should be avoided at all costs. If a well differentiated thyroid carcinoma is diagnosed, the issue of post-surgery adjuvant radioiodine therapy. New guidelines defining the circumstances in which radioiodine therapy is indicated were issued in 2015. The scenarios are classified into low risk, intermediate and high risk.

*Dr. Sabine Weidner*, senior physician in nuclear medicine at Bern University Hospital, explained that radioiodine therapy was not necessary in a low-risk situation. A differentiated approach is required in intermediate-risk patients, as radioiodine therapy is not indicated in every case.

In view of the possibility of secondary tumour induction, the indication is decided more cautiously nowadays. Radioiodine therapy is always indicated in high-risk situations. Ideally, this should be administered in combination with recombinant TSH (rTSH) and previously initiated thyroxine replacement in order to minimize the side effects. Radioiodine therapy is also the treatment of choice for advanced and metastatic thyroid cancer. Many patients can be cured permanently by this treatment alone. In certain cases however, increasing dedifferentiation and, ultimately, a radioiodine-refractory situation can develop.

*Dr. Marco Siano*, senior oncologist at St. Gallen Cantonal Hospital, explained that several effective systemic treatments have now become available in this situation. This is a crucial advance since chemotherapy is not an appropriate option for these patients. In patients with medullary thyroid cancer, the tyrosine kinase inhibitors (TKI) vandetanib and cabozantinib have produced a good response and an improvement in terms of progression-free survival (PFS). This applies particularly in cases of confirmed RET mutation. In a phase 3 study, sorafenib showed statistically significant advantages over placebo in patients with differentiated, metastatic radioiodine-refractory thyroid cancer. The TKI lenvatinib likewise produced a very good response and prolongation of PFS in treatment-naïve and TKI-pretreated patients. However, since all TKIs are associated with restricting side effects, and metastatic thyroid cancers often remain painless for a long time, treatment should not be started until clear progression or symptoms have occurred. Merkel cell carcinoma was discussed in the second part of the seminar. This is a very rare, usually aggressively developing malignancy of the skin, of neuroendocrine origin, with an incidence of 0.2 – 0.4/100,000.

*Dr. Antonio Curzio*, chief dermatologist at University Hospital Zurich, talked about its clinical manifestation and pathogenesis. Recent investigations have shown that Merkel cell carcinoma is usually caused by a virus. The Merkel cell polyomavirus (MCV) has been identified as the pathogen. If the condition is localized, local resection (if possible with a 2cm margin of healthy tissue) should be accompanied by excision of the sentinel lymph node (SLN).

*Dr. Alexandros Papachristoflou*, senior physician in radiooncology at the University of Basel, explained that all patients actually benefit from local radiotherapy, regardless of the size or resection result of the primary tumour. More complex is the decision concerning regional irradiation of the draining lymph nodes. If the SLN biopsy result is negative, no further radiotherapy is needed. If the SLN biopsy result is positive, either regional radiotherapy, resection or a combination of the two is indicated. The decision will depend on the expected morbidity and should be discussed on an interdisciplinary basis.

Advanced and metastatic Merkel cell carcinoma is often highly aggressive, and its clinical progression can, as yet, only be influenced to a limited extent. The chemotherapies are borrowed from those for small-cell carcinoma (platinum /etoposide; ACO), but despite their potency, are usually effective only for a short period. Histological staining of somatostatin receptor 2 (SSR2) and somatostatin receptor PET/CT (gallium –DOTATATE PET/CT) are recommended. If the imaging result is positive, metabolic treatment with lutetium-DOTATOC may prove promising and should be attempted. In view of the viral pathogenesis, current clinical research is focusing on the use of immuno-oncology treatments with anti-PD 1/PD-L1 drugs. A study with atezolizumab (anti-PD-L1 antibodies) will commence shortly at the Dermatology Unit at University Hospital Zurich.

Once again, the meeting showed that interdisciplinary networking beyond specialist boundaries can increase knowledge by means of active discussion and talking about specific cases. The series of seminars is to be continued in 2016 with the aim of reaching an even wider interdisciplinary audience.

**Contact:** Dr. Richard Cathomas, Graubünden Cantonal Hospital, [richard.cathomas@ksgr.ch](mailto:richard.cathomas@ksgr.ch)

### Presentations Q3

#### World Congress of Surgery WCS 2015 in Bangkok Oral presentation

Curti G. et al. Complication pattern according to hospital size in a prospective randomized trial SAKK 40/04 comparing colon-J-pouch, side-to-end anastomosis, and straight coloanal anastomosis after TME.

#### European Cancer Congress 2015 in Vienna

##### Oral presentation

Cathomas R. et al. Orteronel (Ort) maintenance therapy in patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) and non-progressive disease after first-line docetaxel (Doc) therapy: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III trial (SAKK 08/11).

##### Poster discussion

Fischer S. et al. Outcome of relapses after adjuvant carboplatin in clinical stage I seminoma.

##### Posters

Jaggi R. et al. A correlative study of Ki67 and two multi-gene RNA expression signatures in operable ER-positive postmenopausal breast cancer (SAKK 26/10).

Pestalozzi B. et al. Adjuvant treatment recommendations for ER+ early breast cancer patients by Swiss tumor boards (SAKK 26/10).

Kienle D. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus capecitabine as first-line treatment in elderly patients with RAS- and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. Results of the multicenter phase II trial SAKK 41/10.

Stathis A. et al. A phase I study of the smoothed (SMO) antagonist LDE225 in combination with paclitaxel in patients with advanced solid tumors.

### Publications Q3

#### Lung Cancer

##### SAKK 16/00

Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, Gerard MA, Xyrafas A, Früh M, Cathomas R, Zippelius A, Roth A, Bijelovic M, Ochsenbein A, Meier UR, Mamot C, Rauch D, Gautschi O, Betticher DC, Mirimanoff RO, Peters S; SAKK Lung Cancer Project Group. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2015 Aug 11.

#### Breast Cancer

##### BIG 1-98

Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, Thürlimann B, Gelber RD, Colleoni M, Ejlersen B, Debled M, Price KN, Regan MM, Coates AS, Goldhirsch A. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 27.

##### BIG 2-98

Sonnenblick A, Francis PA, Azim HA Jr, de Azambuja E, Nordenskjöld B, Gutiérrez J, Quinaux E, Mastropasqua MG, Amey L, Anderson M, Lluch A, Gnant M, Goldhirsch A, Di Leo A, Barnadas A, Cortes-Funes H, Piccart M, Crown J. Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Jun 11.

##### IBCSG 22-00

Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Aug 4.

#### Leukemia

Walter RB, Othus M, Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Petersdorf SH, Pabst T, Vekemans MC, Appelbaum FR, Erba HP, Estey EH. Empiric Definition of Eligibility Criteria for Clinical Trials in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: Analysis of 1,892 Patients from HO-VON/SAKK and SWOG. *Haematologica*. 2015 Jul 9.

#### Lymphomas

##### SAKK 38/07

Tzankov A, Leu N, Muenst S, Juskevicius D, Klingbiel D, Mamot C, Dirnhofer S. Multiparameter analysis of homogeneously R-CHOP-treated diffuse large B cell lymphomas identifies CD5 and FOXP1 as relevant prognostic biomarkers: report of the prospective SAKK 38/07 study. *J Hematol Oncol*. 2015 Jun 14.

Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driesen C, Mey U, Pless M, Bargetzi M, Krasniqi F, Gigli E, Hany T, Samarin A, Biaggi C, Rusterholz C, Dirnhofer S, Zucca E, Martinelli G. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol*. 2015 Jul 6.

##### HD12/15

Haverkamp H, Böll B, Eichenauer DA, Sasse S, Fuchs M, Borchmann P, Diehl V, Engert A, von Tresckow B. Impact of Bleomycin and Vincristine Dose Reductions in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With BEA-COPP: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD12 and HD15 Trials. *J Clin Onco*. 2015 Jun 22.

#### Gastrointestinal Cancer

Declercq J, Jacobs B, Biesmans B, Roth A, Klingbiel D, Tejpar S, Creemers JW. Single Nucleotide Polymorphism (rs4932178) in the P1 Promoter of FURIN Is Not Prognostic to Colon Cancer. *Biomed Res Int*. 2015 Jun 7.

#### Melanoma

Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C, Ademi Z, Dummer R, Pestalozzi BC, Schwenkglenks M. A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-positive melanoma in the Swiss setting. *Br J Dermatol*. 2015 Sep 2.

### SAKK Dates 2015

November 25	General Assembly
November 26	SAKK Symposium, 17.30 in Zurich
November 26	SAKK Jubilee Apéro, 19.00 in Zurich
November 26 & 27	Semi-Annual Meeting Zurich

### Correspondence:

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

## Monica Castiglione und Martin Rothenbühler gewinnen den Krebs- und den Anerkennungspreis

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter

Die Brustkrebspezialistin Monica Castiglione erhält den diesjährigen Krebspreis für ihren jahrzehntelangen Einsatz auf wissenschaftlicher und politischer Ebene zugunsten von Krebsbetroffenen. Zudem verleiht die Krebsliga Schweiz ihren Anerkennungspreis an Martin Rothenbühler für seine tatkräftige Hilfe und seine selbstlos zur Verfügung gestellte Expertise bei der Entwicklung des Qualitätslabels für Brustzentren.

Der mit 10 000 Franken dotierte Krebspreis geht an Prof. Dr. med. Monica Castiglione für ihr unermüdliches Engagement, das sie während Jahrzehnten sowohl als Brustkrebsexpertin an den Universitäten Bern und Genf wie auch als Direktorin der «International Breast Cancer Study Group» (IBCSG) und dem Schweizerischen Institut für angewandte Krebsforschung (SIAC) an den Tag gelegt hat.

### Für die Ziele der Krebsliga stark gemacht

Dabei hat sich Monica Castiglione nicht nur als Ärztin und Wissenschaftlerin einen hervorragenden Namen gemacht, sondern ist der Krebsliga immer wieder mit ihrem grossen Fachwissen und ihrer hilfsbereiten Art zur Seite gestanden. So hat sie etwa in der Expertengruppe mitgewirkt, als es in der Westschweiz um die Einfüh-

Die Geschäftsführerin der Krebsliga Schweiz, Kathrin Kramis-Aebischer (links) und der Vizepräsident Gilbert Zulian (rechts) verleihen Monica Castiglione (Mitte) den Krebspreis.



rung von Mammographie-Screening-Programmen ging. Als Brustkrebspezialistin hat Monica Castiglione auch bei der Ausarbeitung von Patientenbroschüren und Faktenblättern – beispielsweise zum Thema Hormontherapie – massgeblich mitgewirkt. Schliesslich ist sie der Krebsliga auch als Auditorin bei der Vergabe des Qualitätslabels für Brustzentren beigestanden, so dass zusammenfassend feststeht: Monica Castiglione hat sich auf politischer und wissenschaftlicher Ebene sowie in der Öffentlichkeit stets für die Ziele der Krebsliga stark gemacht.

Mit dem Krebspreis werden Persönlichkeiten gewürdigt, die sich mit herausragenden Forschungsarbeiten oder durch die engagierte Förderung wissenschaftlicher Tätigkeiten zur Prävention, Früherkennung sowie Bekämpfung von Krebs ausgezeichnet haben. Die Auszeichnung dient auch als Anerkennung für Verdienste für die Krebsliga Schweiz und ihre Ziele. Der Preis wird in der Regel jedes Jahr verliehen.

### Anerkennungspreis an Martin Rothenbühler

Die Krebsliga Schweiz verleiht den Anerkennungspreis an Martin Rothenbühler für seine tatkräftige Hilfe und seine selbstlos zur Verfügung gestellte Expertise bei der Entwicklung des Qualitätslabels für Brustzentren. Ihren Anfang nimmt die Geschichte des Qualitätslabels mit einer Studie der Krebsregister St. Gallen und Appenzell. Die sogenannte «Pattern-of-Care»-Studie hat nicht nur bedeutende regionale Unterschiede in der Betreuung von Frauen mit Brustkrebs in der Schweiz aufgezeigt, sondern auch, dass viele betroffene Frauen nicht die Behandlung kriegten, die in den Richtlinien empfohlen wird.

### Geburtshelfer des Qualitätslabels für Brustzentren

Als die Krebsliga daraufhin ein Qualitätslabel für Brustzentren ins Leben gerufen hat, stand ihr Martin Rothenbühler sozusagen als Geburtshelfer bei. Mit seinem grossen Sachverstand und mit seiner selbstlos zur Verfügung gestellten Expertise und Erfahrung hat Martin Rothenbühler entscheidend zum Gelingen des Qualitätslabels beigetragen. Das Label ist seither schon zwölf verschiedenen Zentren in der Schweiz verliehen worden, so dass heute gut die Hälfte – ungefähr 3000 der 5500 – Frauen, die jährlich neu an Brustkrebs erkranken, eine qualitätsgeprüfte Behandlung und Betreuung erhalten. Mit dem Anerkennungspreis der Krebsliga Schweiz werden Personen oder Organisationen ausgezeichnet, die sich für die Verbesserung der Situation von Patientinnen und Patienten einsetzen. Insbesondere werden innovative Projekte oder Erfindungen preisgekrönt, die Krebskranken eine Hilfe sind. Der Preis ist mit 5000 Franken dotiert.



## Monica Castiglione et Martin Rothenbühler remportent le Prix de la Ligue suisse contre le cancer et le Prix de reconnaissance

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter

La spécialiste du cancer du sein Monica Castiglione reçoit cette année le Prix de la Ligue suisse contre le cancer pour l'engagement infatigable qu'elle a manifesté durant des décennies, tant au niveau politique que scientifique, en faveur des personnes atteintes du cancer. La Ligue suisse contre le cancer décerne par ailleurs le Prix de reconnaissance à Martin Rothenbühler pour sa contribution active et son expertise généreusement mise à disposition dans le cadre du développement du label de qualité pour les centres du sein.

Doté de 10 000 francs, le Prix de la Ligue suisse contre le cancer est décerné à la Prof. Dr med. Monica Castiglione pour l'engagement infatigable dont elle a fait preuve pendant des décennies aussi bien en tant que spécialiste du cancer du sein dans les universités de Berne et de Genève qu'en tant que Directrice de l'«International Breast Cancer Study Group» (IBCSG) et de l'Institut Suisse de Recherche Appliquée sur le Cancer (SIAK).

**Un engagement fort au service des objectifs de la Ligue**  
Monica Castiglione a non seulement acquis une grande renommée en tant qu'oncologue et chercheuse mais elle a également apporté un soutien constant à la Ligue contre le cancer, qui a bénéficié de ses importantes connaissances scientifiques et de son grand dévouement. Elle a ainsi participé au groupe d'experts qui avait été constitué afin d'introduire des programmes de mammographie en Suisse romande. En tant que spécialiste du cancer du sein, Monica Castiglione a également contribué de manière significative à l'élaboration de brochures destinées aux patientes ainsi que de feuilles d'information – par exemple sur le thème de l'hormonothérapie. Enfin, elle a également assisté la Ligue contre le cancer en tant qu'auditrice lors de l'attribution du label de qualité pour les centres du sein, si bien qu'une seule constatation s'impose: Monica Castiglione a toujours manifesté un engagement très fort pour les objectifs de la Ligue contre le cancer, que ce soit auprès du public ou au plan politique et scientifique.

Le Prix de la Ligue suisse contre le cancer est décerné à des personnalités qui se sont illustrées par des travaux scientifiques exceptionnels ou par un engagement rare dans la promotion d'activités scientifiques dans les domaines de la prévention et du dépistage du cancer, ainsi que dans

la lutte contre cette maladie. Cette distinction vient également récompenser de grands mérites au bénéfice de la Ligue suisse contre le cancer et de ses objectifs. Le prix est attribué en général tous les ans.

### Prix de reconnaissance pour Martin Rothenbühler

La Ligue suisse contre le cancer décerne le Prix de reconnaissance à Martin Rothenbühler pour sa contribution active et son expertise généreusement mise à disposition dans le cadre du développement du label de qualité pour les centres du sein. L'histoire du label de qualité débute avec une étude des registres du cancer de Saint-Gall et d'Appenzell. L'étude dite du «Pattern of Care» a non seulement mis en lumière des différences régionales notables dans le suivi des femmes atteintes d'un cancer du sein en Suisse, mais elle a également révélé que de nombreuses femmes concernées ne recevaient pas le traitement prescrit dans les directives.

### Un allié précieux pour la naissance du label de qualité pour les centres du sein

Lorsque la Ligue contre le cancer a décidé de concevoir un label de qualité pour les cliniques du sein, Martin Rothenbühler était à ses côtés pour aider à la mise au monde de ce projet. Grâce aux grandes compétences, à l'expertise et à l'expérience qu'il a mises à disposition avec générosité, Martin Rothenbühler a contribué de manière décisive à la réussite du label de qualité. Ce label a depuis été attribué à douze centres du sein en Suisse. Ainsi aujourd'hui, plus de la moitié des femmes atteintes chaque année d'un cancer du sein – soit environ 3000 sur 5500 – reçoivent un traitement et un accompagnement dont la qualité est certifiée.

Le Prix de reconnaissance de la Ligue suisse contre le cancer est décerné à des personnes ou des organisations qui s'engagent en faveur de l'amélioration de la situation des patients. Il distingue tout particulièrement les projets novateurs ou les découvertes innovantes qui constituent une aide pour les patients atteints du cancer. Ce prix est doté d'un montant de 5000 francs.

La directrice de la Ligue suisse contre le cancer, Kathrin Kramis-Aebischer (à gauche) et le président Jakob Passweg (à droite) décernent le prix de reconnaissance à Martin Rothenbühler (au milieu).



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

## «INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE»

### Einzel-Workshops

- 21.01.2016 Inselspital, Bern  
Vormittag: Komplementär-medizinische Behandlung Nutzen und Grenzen.  
Nachmittag: Von der psycho-onkologischen zur psycho-palliativen Begleitung
- 18.02.2016 Inselspital, Bern  
Ganzer Tag: Differenzierung psychische Störung vs. normale Belastungsreaktion  
(Angst, Depression, Trauer, Suizidalität)
- 02.06.2016 Haus der Krebsliga Schweiz  
Nachmittag: Fragestunde «Arbeitsrecht / Sozialversicherung bei Arbeitsunfähigkeit und Invalidität»

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

## «KOMMUNIKATIONSTRAINING»

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

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

Nr. 150	04.-05.02.2016	Olten
Nr. 151	26.-27.05.2016	Olten
Nr. 152	10.-11.11.2016	Olten

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

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

## «MIEUX COMMUNIQUER»

### Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

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

No. 231	14.-15.01.2016	Jongny VD
No. 232	25.-26.08.2016	Pidoux VD
No. 233	08.-09.12.2016	Pidoux 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.

Il prossimo corso (2 giorni) si terrà a ottobre 2016, Lugano o Bellinzona

**Informazioni e iscrizione:** Lega svizzera contro il cancro, corsi-cst, casella postale 8219, 3001 Berna tel. 031 389 93 27, corsi-cst@legacancro.ch, www.legacancro.ch/cst\_i



Ihre Spende wirkt :  
Ich bin der lebende  
Beweis.

Danke !



**krebsliga**

Gemeinsam gegen Krebs

Nicolas (11) ist eines von fast 200 Kindern,  
die im Jahr 2004 in der Schweiz an Krebs erkrankt sind.

Spenden-  
konto:  
30-4843-9





# Fortbildungen

## Formations continues

# 2016

Onkologiepflege Schweiz  
Soins en Oncologie Suisse  
Cure Oncologique Svizzera

<b>02</b>	11.02.2016	Olten	Supportive Care I: Infektionsrisiko, Periphere Neuropathie, Fatigue
<b>03</b>	17.03.2016	Bern	18. Schweizer Onkologiepflege Kongress 18 <sup>e</sup> Congrès Suisse des soins en oncologie
	29.-30. 03. + 02.05.2016	Zürich	Basiskurs in pädiatrischer Onkologiepflege (3 Tage)
<b>11</b>	08.11.2016	Fribourg	7 <sup>ème</sup> journée romande de formation continue

Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs, Kinder mit krebserkrankten Eltern  
Gastrointestinale Tumoren I: Kolorektal -und Magenkarzinom. Vom Screening bis zum Stoma  
Gastrointestinale Tumoren II: Ösophagus, Leber, Pankreaskarzinom, Mangelernährung  
Rund um die Gene: Genome, Genetik, genetische Tests, genetische Beratung  
Gynäkologische Tumoren: Aktuelle Behandlungen und Unterstützungsmöglichkeiten  
Hämatologische Tumoren I: Maligne Lymphome, M. Myelom, Stammzelltransplantation  
Hämatologische Tumoren II: Akut oder chronisch - die Leukämien  
Lungentumoren: Neue Ansätze in der Therapie. Von der Ursache bis zur Atemnot  
Mammakarzinom: Basiskurs  
Mammakarzinom: Kurs für Fortgeschrittene (Neu: Fertilität, Schwangerschaft)  
Pädiatrische Onkologiepflege - Fachtagung 2016  
Supportive Care II: Schmerz, onkologische Notfälle, Extravasation  
Target: Zielgerichtete und personalisierte Therapien (mit Immunotherapie)  
Look good ...feel better - erfahren und selber miterleben

### Psychosoziale Themen

Entscheidungsfindung, ethische Probleme: Was gilt es zu beachten?  
Gespräche über's Sterben: Wie können sie gelingen?  
Psychosoziales Befinden erfassen  
Schlechte Nachrichten - Aufgaben der Onkologiepflege

### Themen in Planung für neue Kurse

Angehörige und andere Caregivers: Wer kümmert sich um sie?  
Hoffnung - eine vergessene Ressource: Was ist "realistisch"?  
Männer und Krebserkrankungen: Prostatakarzinom, Hoden Tumoren, Mammakarzinom  
Rund um die Patientensicherheit in der Onkologie, fehlerhafte (orale) Tumortherapie.  
Primäre Hirntumore, Hirnmetastasen: Die Unterschiede und deren Behandlungen  
Supportive Care III: Gesunde und kranke Knochen; vertiefte Informationen zu Schmerz

Die Daten der Fortbildungen 2016 finden Sie demnächst auf [www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch).



## Spezialisierung in der Medizinischen Onkologie

Andreas Wicki und Jürg Nadig

### Ausgangslage

Die Weiterbildung in der Medizin ist in den letzten Jahren durch eine zunehmende Spezialisierung oder Zersplitterung gekennzeichnet. Dies hat zum Teil sachliche, zum Teil auch finanzielle Gründe. Während der Bund die Facharztstitel restriktiv vergibt, nimmt die Zahl der Schwerpunkte und Fähigkeitsausweise, die vom SIWF vergeben werden, zu.

Die Kernkompetenz des Facharztes bzw. der Fachärztin für Medizinische Onkologie beruht auf vier Säulen: (i) auf der Kommunikation komplexer Zusammenhänge und gemeinsamer Entscheidungsfindung, (ii) auf einem breiten internistischen Basiswissen, ergänzt durch Kenntnisse zum Verlauf von Tumorkrankheiten mit und ohne Therapie, (iii) auf Wissen und Erfahrung in der gezielten Anwendung toxischer Medikamente und schliesslich (iv) auf dem gekonnten Umgang mit den Nebenwirkungen von Krebstherapien. Mit den zunehmenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten und der Differenzierung immer zahlreicherer molekularer Subtypen von Tumoren werden immer wieder Stimmen laut, die auch in der Medizinischen Onkologie eine (weitere) Spezialisierung fordern.

### Ist in der Medizinischen Onkologie eine Schwerpunktbildung aufgrund von SIWF Titeln nötig?

Falls eine Subspezialisierung im Rahmen der Weiterbildungsstruktur des SIWF erfolgen sollte, wäre zu fragen, auf welcher Ebene und mit welchem Ziel. Auf der Facharzzebene erfolgt heute die Aufteilung gemäss der drei Arten der Interventionen: Schneiden, Strahlen und Medikamente. Da hat es auf Grund der Systematik kaum Platz für einen weiteren onkologischen Facharztstitel.

Erfolgte die Spezialisierung über einen Fähigkeitsausweis oder Schwerpunkt, wäre deren Inhalt zu definieren. Was die Wissenskompetenz angeht, so ist diese für standardisierte Therapien über weite Bereiche in Guidelines zugänglich. Es ist Aufgabe des medizinischen Onkologen, diese mit seinem internistischen Basiswissen und seinem

Wissen um die therapeutischen Möglichkeiten ins Behandlungskonzept von oft polymorbiden Patienten situationsgerecht einzubauen. Es ist vor allem diese Handlungskompetenz, welche die Medizinische Onkologie ausmacht. Wo könnte eine Subspezialisierung in der Medizinischen Onkologie also erfolgen?

Zwei Kriterien bieten sich fürs erste an: Organspezialisierung oder molekulare Spezialisierung.

Eine Organspezialisierung scheint auf den ersten Blick im Trend, weil sich vor allem an den grösseren Häusern Organzentren zertifizieren lassen, um sich besser im Markt zu positionieren. Solche Zentren sind an effizienten Betriebsabläufen interessiert und würden einen spezialisierten Organonkologen begrüßen. In der initialen Krankheitsphase, in der die Tumoren noch auf ein Organsystem beschränkt sind, wäre ein Organonkologe durchaus interessant. Der Schritt weg vom Facharzt Medizinische Onkologie hin zum Fähigkeitsausweis «Chemotherapie bei einzelnen Organtumoren», für den Organinternisten oder Chirurgen wäre naheliegend. Es gibt vor allem zwei Argumente gegen eine solche Form der Organonkologie: Erstens generalisieren Tumoren oft, wobei die dann notwendige Behandlung den engen Rahmen der Organonkologie sprengt. Zweitens richtet sich die Systemtherapie von Tumoren zunehmend nach molekularen Charakteristika und nicht nach anatomischer Lokalisation. Das Konzept der Organonkologie wäre damit zumindest für Patienten in späteren Krankheitsstadien von limitiertem Nutzen oder sogar von Nachteil. Eine Weiterbildung zum onkologischen Generalisten würde durch eine solche Organspezialisierung zudem erschwert bis verunmöglicht, weil auf der Rotation durch die verschiedenen Organzentren nie Langzeitverläufe, die für eine umfassende Betreuung onkologischer Patienten zentral sind, beobachtet werden könnten<sup>1</sup>.

Die zweite Möglichkeit ist eine Spezialisierung nach molekularpathologischen Kriterien. Eine solche Spezialisierung nach einzelnen molekulargenetischen Untergruppen bzw. seltenen Tumoren würde eine solche Vielfalt an

Fähigkeitsausweisen oder Schwerpunkten eröffnen, dass kaum mehr als eine Handvoll Titelträger pro Untergruppe ausgebildet würde. Der Aufwand, für diese wenigen Anwärter pro Fähigkeitsausweis eigens ein Programm zu schreiben und Prüfungen zu organisieren stösst allein schon aus logistischen Gründen an Grenzen. Die geschätzt über 170 seltenen Tumoren verteilt auf die etwa 340 in der Schweiz tätigen Onkologen ergäbe zwei Onkologen pro seltenem Tumor, die sich als Konsiliarii zur Verfügung stellen könnten. Mit der zunehmend detaillierter werdenden Diagnostik nimmt die Anzahl Tumorentitäten noch weiter zu. Diese Tatsache lässt die Subspezialisierung nach molekularen Subtypen wenig attraktiv erscheinen.

In anderen Fachbereichen gab es bereits ähnlich Entwicklungen. In der Infektiologie haben verschiedene Erreger unterschiedliche Resistenz- oder Sensibilitätsprofile, ohne dass für die Behandlung einzelner Keime oder Resistenzen eigens ein Schwerpunkt geschaffen worden wäre. In der Onkologie haben wir seit Jahren molekular definierte Tumor-Subgruppen, wie z.B. hormonrezeptorpositive und negative Mammakarzinome, ohne dass dies Anlass für die Ausarbeitung eines Fähigkeitsausweises gewesen wäre.

Zusammengenommen gibt es also wenig gute Gründe für die Schaffung spezifischer Facharzttitel bzw. Fähigkeits-, oder Fertigkeitensausweise für das Gebiet der Medizinischen Onkologie.

### Welche Alternativen gibt es zu einer Spezialisierung über Fähigkeitsausweise?

Wie lässt sich in der Onkologie dieser zunehmenden Vielfalt Rechnung tragen, ohne einen schwerfälligen und unnötigen bürokratischen Prüfungsapparat aufzubauen? Die Weiterbildung zum Onkologen soll diesen weiterhin befähigen, 80% der onkologischen Grundversorgung abzudecken und die interdisziplinäre Behandlung und Betreuung koordiniert mit anderen Fachärzten und Berufsgruppen in guter Qualität zu erbringen. Diese interdisziplinäre onkologische Grundversorgung wird in Zukunft noch an Bedeutung zunehmen, da immer mehr polymorbide Patienten behandelt werden müssen. Das überarbeitete Weiterbildungsprogramm Medizinische Onkologie vom Januar 2015 berücksichtigt diesen Aspekt des Disease management vermehrt: Neben einer breiten fachspezifischen Weiterbildung sollen deshalb weiterhin kommunikative und neu auch palliativmedizinische Fähigkeiten vermittelt und Aspekte der Onko-Rehabilitation integriert werden.

Andererseits muss auf einer Zwischenebene ein (inter-)nationales Netzwerk von Spezialisten zur Verfügung stehen zur Sicherstellung der spezialisierten Versorgung derjenigen 20% der Krebspatienten, die eine seltene und komplexe Krankheitskonstellation haben. Dieses Netz von (Organ- oder Molekular-) Spezialisten, die ihr Wissen niederschwellig zur Verfügung stellen, sichert den Transfer des Know-Hows in die Praxis. Virtuelle (inter-)nationale Tumorboards für seltene Tumore sowie molekular definierte Tumorentitäten lassen sich in dieses Konzept integrieren. Möglicherweise wäre ein Register der Fachgesellschaft hilfreich, in dem sich einzelne Onkologen, Netzwerke und Spitäler mit ihren spezifischen Kompetenzen einbringen können und aufzeigen, wie Onkologen (virtuellen) Zugang zu Tumorboards erhalten, an den sie ihre Patienten vorstellen und die Meinung der Fachspezialisten abholen können. Eine solche vernetzte Struktur der Onkologie ist möglicherweise der Komplexität der Erkrankung angemessener als eine Flut von Fähigkeitsausweisen oder Schwerpunkten. In diesem Zusammenhang wäre allerdings auch eine Tarifstruktur wichtig, welche die Vorstellung von Patienten an interdisziplinären und hochspezialisierten (molekularen oder organspezifischen) Tumorboards sowohl auf Seiten des vorstellenden Arztes als auch der (vielen) beteiligten Fachspezialisten adäquat honoriert.

Zusammenfassend gibt es unserer Ansicht nach gute Argumente, dass die zunehmende Komplexität der Onkologie durch ein professionelles Netzwerk von Fachspezialisten in Zusammenarbeit mit zentralen Tumorboards aufgefangen werden sollte. Einer Einführung von Fähigkeitsausweisen für organbezogene Tumorentitäten stehen wir hingegen kritisch gegenüber.

<sup>1</sup> Im Idealfall sollte die Weiterbildung von Medizinischen Onkologen in zentralen Ambulatorien erfolgen, in die ein möglichst breites Spektrum von Tumorleiden und Stadien interdisziplinäre behandeln. Als Kaderärzte sollten neben klinischen Oberärzten, die 80% der onkologischen Grundversorgung beherrschen, Spezialisten zur Verfügung stehen.

### Korrespondenz:

Dr. med. Jürg Nadig  
Rebbergstrasse 7  
CH-8157 Dielsdorf  
juerg.nadig@hin.ch

## International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

Rudolf Maibach, IBCSG Coordinating Center, Berne

### Clinical Trials

#### 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 acronym stands for Schedules of Nab-Paclitaxel.

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.

The trial has reached its accrual goal of 258 patients on August 7 and enrollment was stopped. The nine participating SAKK sites have recruited 75 patients, more than any other participating country. We would like to congratulate the investigators and their teams for this excellent result and thank them for all the work they continue to invest in the conduct of this trial.

Follow-up continues as planned in the protocol. The final evaluation is tentatively planned for the end of 2016.

#### 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).

At present 12 centers in Italy and 6 centers in Switzerland are participating in the trial and have accrued 283 patients up to end of August 2015, 80 of them by Swiss sites.

##### 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 evaluating psychological distress, fertility concerns and decisional conflict in young women who participate in POSITIVE has been developed and will be conducted 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. 13 SAKK sites have been participating in this trial with the 1st patient enrolled worldwide at the Oncology Institute of Southern Switzerland by Olivia Pagani, chair of the POSITIVE trial, and 1 patient enrolled at the Brust-Zentrum in Zurich (PI Christoph Tausch).

By the end of September, the trial has been activated in 19 sites from 6 countries (Switzerland, Australia, Italy, Belgium, Spain and Greece) with 15 patients enrolled overall. In these and in other 9 countries, several sites are in the IRB process and scheduled to open the trial in the near future. In the US, the activation by the Alliance Group is anticipated on October 7.

## IBCSG 51-14 / BIG 14-01 AURORA

In 2014, BIG started the AURORA program; the acronym stands for «Aiming to Understand the Molecular Aberrations in Metastatic Breast Cancer». This is a large, multinational molecular screening program for metastatic BC, with the goals

- to improve the understanding of MBC by performing high coverage Targeted Gene Sequencing (TGS) and RNA sequencing on matched primary and metastatic samples to explore tumor heterogeneity, clonal evolution and transcriptional changes associated with mutational and CNV patterns;
- to discover biomarkers of response and/or resistance to systemic therapy;
- to assess the feasibility of implementing a global molecular screening platform for MBC;
- to identify patients with candidate driver alterations in their tumors that can be matched to biomarker-driven clinical trials;
- to build new therapeutic hypotheses based on findings generated by TGS;
- to evaluate the prognostic relevance of genomic alterations detected in tumor metastatic biopsies and archived primary tissue;
- to correlate molecular alterations in patients with treatment outcome.

The study plans to recruit 1300 patients with local relapse or metastatic BC treated with not more than one line of systemic therapy in the metastatic setting. At enrollment and every 6 months thereafter, biological samples will be collected and centrally stored at the AURORA biorepository. The investigator has access to the AURORA IT platform and can access the baseline results on 411 known cancer genes on the DNA extracted from primary and metastatic lesions and whole blood. Based on the array of targetable mutations for the patient, the investigator is also informed about any downstream trial available.

Six sites in Switzerland will participate in AURORA, their activation is planned towards the end of this year.

## IBCSG 53-14 / BIG 14-04 PYTHIA: IBCSG conducts first AURORA downstream trial

The full title of the trial is «A Phase II Study of Palbociclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant for pretreated patients with ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer». The trial will evaluate whether the combination of this cyclin dependent kinases 4 and 6 inhibitor with fulvestrant results in a prolongation of progression free survival in such patients. Patients have to be enrolled in AURORA and must have been determined as hormone receptor positive, and Her2 negative through the AU-

RORA platform. Only then can they be considered for the trial. Their breast cancer must be metastatic or locally relapsed and not amenable for curative treatment, with at least one lesion which is measurable or evaluable. Patients must be postmenopausal, not pretreated with fulvestrant and must not have had any chemotherapy for advanced disease. Overall, 120 patients are planned to be randomized in a 3:1 fashion to palbociclib plus fulvestrant (90 patients) or placebo plus fulvestrant (30 patients).

This is not the first trial that compares the two regimens. PALOMA 3 has investigated the PFS effect and the first evaluation of the results in 521 patient has shown an impressive prolongation of PFS in the palbociclib plus fulvestrant arm, with a hazard ratio of 0.42 ( $P < 0.001$ ) (Turner NC et al, N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209-19). The results in overall survival are however not yet available and we await these results to more fully understand the clinical value of the regimen.

At the moment, there is no available biomarker that is sufficiently promising to be prospectively tested in the clinical setting. Patients enrolled in the PYTHIA trial will have an unprecedented, extensive work-up of potential biomarkers that will be correlated to clinical outcome in a placebo-controlled fashion. This makes the PYTHIA trial unique and is expected to yield insight on features of the tumor that make it accessible to an inhibitor of CDK4 and CDK6. The biomarker component of the trial is explorative in nature, as any finding will likely need further confirmation in larger prospective trials. However, the availability of detailed molecular information on a large, randomized, clinical series in this setting will be an invaluable source of data for the rapid and efficient development of new biomarkers of response to palbociclib, and possibly further CDK4/6 inhibitors. Thanks to the trial being randomized, putative biomarkers of response to the treatments can be better interpreted since the placebo plus fulvestrant arm will serve as control for results from patients treated with the active substance to better judge the predictive versus prognostic potential of the gene mutations which are being investigated by AURORA.

The trial will be conducted at a limited number of sites in Belgium, Finland, Italy and the UK. The protocol has been fully developed and the activation process is currently ongoing.

### Correspondence:

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



## European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Heidi Roschitzki, ETOP Coordinating Office, Berne

### ETOP Residential Workshop in Amsterdam, Netherlands

The fourth ETOP Residential Workshop was held 20 – 22 August 2015 in Amsterdam, Netherlands. Twenty-five young thoracic oncology investigators from twelve countries attended the workshop.

The program focused on current trends in research and cancer care. Fifteen lung cancer experts contributed presentations on various subjects such as therapy of advanced disease, developments in lung cancer radiotherapy, developmental therapeutics, molecular testing, thymoma and conduct of clinical trials. Selected hot topics of this year's workshop were targeted therapies beyond EGFR and ALK as well as immunotherapy. A presentation on lung cancer screening and smoking cessation concluded the program. Furthermore, all participants were asked to bring their own research project, which were presented and discussed in three different groups, each chaired by two or three senior scientists from the faculty. The excellent presentations were followed by lively discussions that were continued over coffee breaks and dinners.

The workshop was financed by ESMO through an educational grant and the generous support from Amgen, Boehringer Ingelheim, BMS and Lilly. Many thanks go to Paul Baas and his team as well as to Kathleen Beese for a perfect organization of the workshop. We certainly look forward to continuing the tradition of the ETOP Residential Workshops and to meeting you next time.

### ETOP 2-11 BELIEF: selected as «Best Abstract Presentation» at the ECC2015 in Vienna

BELIEF is an open-label, single-arm, phase II multicenter trial exploring whether first line erlotinib plus bevacizumab improves PFS in NSCLC patients with activating EGFR mutations (del19 or L858R).

The outcomes are tested overall and separately in patients with (sub-study 1) and without (sub-study 2) a pre-treatment T790M EGFR gatekeeper mutation.

The accrual goal of 102 patients was reached in October 2014. An abstract with the results for the T790M cohort (sub-study 1) has been submitted to the 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress (ECC2015) in Vienna and was selected as best abstract for oral presentation in one of the presidential sessions. Rolf A. Stahel, ETOP president and trial co-chair presented the work on behalf of the trial team.

Pre-treatment T790M mutations were centrally identified based on laser micro-dissection and TaqMan assays in the presence of a specific peptide–nucleic acid to inhibit the amplification of the wild-type allele. DNA from PC9 cells containing an ultra-low allele frequency (0.004%) of T790M mutation were used as negative and NCI-H1975 (T790M+) cells as positive controls. With this sensitive PC9 cutoff method, the presence of T790M at diagnosis was documented in 37 (34%) of the 109 recruited patients with classical activating EGFR mutations.

Rolf A. Stahel presents first BELIEF trial results at the ECC2015 in Vienna



The combination of erlotinib and bevacizumab resulted in an overall 1-year PFS of 56.7% and a median PFS of 13.8 months (95% CI: 10.3 - 21.3). In patients with documented T790M mutation at diagnosis, the 1-year PFS was 72.4% and the median PFS 16.0 months (95% CI: 13.1 - NE), which means that the predefined endpoint criterion for success was reached.

Further investigation using multiple orthogonal methods including digital PCR and multiplex next generation sequencing is ongoing and the final analysis with updated efficacy results overall and by sub-study will be performed as soon as all patients have reached one year of follow-up.

## Clinical Trials

### **ETOP / IFCT 4-12 STIMULI – A randomised open-label phase II trial of consolidation ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy**

The ETOP / IFCT 4-12 STIMULI trial has been activated in France, Switzerland, Spain and the Netherlands, with 30 patients being enrolled and 10 randomized so far. The recruitment is clearly behind schedule and the trial committee has decided to take action. Several changes will be introduced to the protocol, in particular to relax the inclusion criteria in order to enhance recruitment of patients into the STIMULI trial. At the same time, recently published results suggest that the combination of ipilimumab with nivolumab may yield substantially higher efficacy. In accordance with BMS, the manufacturer of both drugs, the STIMULI trial protocol will be amended to revise the induction phase of the immunotherapy by adding nivolumab to ipilimumab, and to continue in the maintenance phase with a flat dose of nivolumab alone.

The introduced changes present a chance to make the trial substantially more attractive. The amended protocol was released on 21 September 2015 and site activation is ongoing.

### **ETOP 5-12 / EORTC 8111 SPLENDOR – A randomised, open-label phase III trial evaluating the addition of denosumab to standard first-line anticancer treatment in advanced NSCLC**

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

ETOP is the sponsor of this trial, which is conducted in collaboration with EORTC as coordinating group. 1000 patients will be enrolled within approximately 3 years.

Meanwhile, all 8 participating SAKK sites have been activated and the current overall accrual as of 25 September 2015 is 203 patients, with 39 being contributed by SAKK sites.

### **ETOP 7-14 NICHE – Afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations**

The primary objective of this trial is to evaluate the ability of afatinib, a selective irreversible small molecule inhibitor of the erbB family of proteins, to control disease in pretreated patients with advanced NSCLC harboring HER2 exon 20 mutations.

The trial will be conducted at six sites from five different countries, with Spain and Switzerland being already activated. In Switzerland, the University Hospital Zürich and the CHUV Lausanne will participate in the NICHE trial. The first patient was enrolled in September 2015 in Spain.

### **ETOP 8-15 / EORTC 1416 PEARLS – A randomized, phase III trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS)**

Surgical resection is the standard treatment for operable patients with stage I-IIIa NSCLC. Despite recent advances in staging, post-operative support and adjuvant chemotherapy, a large fraction of patients will still develop recurrence and die of their disease within 5 years of resection. Hence, there is a need to identify new treatment strategies that can increase the efficacy of adjuvant treatment.

Pembrolizumab (MK-3475) 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 adjuvant treatment with pembrolizumab for 1 year versus placebo in early stage NSCLC patients, after completion of radical surgery (lobectomy/pneumectomy) with or without standard adjuvant chemotherapy. The accrual goal is 1380 randomized patients, approximately 690 in each arm.

MSD Merck Sharp and Dohme is the sponsor for this trial in all participating countries. EORTC is coordinating the trial with ETOP as collaborative group. Nine SAKK sites will participate in this trial.

## **Correspondence:**

Solange Peters, MD PhD

ETOP Communication Chair and Scientific Coordinator

solange.peters@chuv.ch

Tel. +41 (0)79 556 01 92



**GICC 2016**

# 3<sup>rd</sup> St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference: Primary Therapy of Early GI Cancer Focus on Pancreatic Cancer

Under the auspices of EORTC

10–12 March 2016, St. Gallen/Switzerland



## First Announcement

### Information

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





Keep up-to-date via #e\_ESO



# e-ESO sessions

## Your Education

*live, free and just a click away!*

### Connect LIVE

on Thursday at 18:15 CET

### Get

CME and ESMO-MORA credits

### Access

at any time, to any past recorded session available on the site

### Learn

with our experts and discussants

### Interact

ask questions to our experts BEFORE, DURING and AFTER the live sessions

### Play

mastermind participant quiz



### JOIN LIVE AND INTERACT

- 9:15 SAN FRANCISCO
- 12:15 BOSTON, NEW YORK
- 17:15 LONDON, DUBLIN, LISBON
- 18:15 BRUSSELS, PARIS, MADRID, MILAN, JOHANNESBURG
- 19:15 ATHENS, TEL AVIV, CAIRO
- 20:15 MOSCOW
- 21:45 MUMBAI

Your regular appointments with education organised without commercial sponsorship by the European School of Oncology in collaboration with





# Kardiotoxizität von Imatinib bei einem Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor

Christoph J. Ackermann<sup>1</sup>, Ueli Güller<sup>1</sup>, Thomas Cerny<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Onkologie und Hämatologie Kantonsspital St. Gallen

## 1. Einleitung

Gastrointestinale Stromatumoren – kurz GIST – sind die häufigsten mesenchymalen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes. Der Ursprung des GIST ist die Cajal-Zelle, welche zwischen der longitudinalen und zirkulären Muskelschicht im Gastrointestinaltrakt lokalisiert ist. Die Cajal-Zelle – erstmals von Santiago Ramon y Cajal, einem spanischen Pathologen anfangs des 20. Jahrhunderts beschrieben – hat eine Pacemaker Funktion inne und ist für die gastrointestinale Motilität verantwortlich. GIST kommen hauptsächlich im Magen und Dünndarm vor. Lokalisationen im Oesophagus, Kolon, Rektum oder extraviszerale Lokalisationen sind rar.

Bis zur Jahrtausendwende war die chirurgische Entfernung die einzige effiziente Therapieoption beim GIST. Mit alleiniger Chirurgie ist die Rezidivrate jedoch auch nach kompletter Resektion beträchtlich, was ein unbefriedigendes Problem für den Onkologen darstellte. Zahlreiche Efforts, das Rezidiv- und Gesamtüberleben mit Chemo- oder Radiotherapie zu verbessern, scheiterten.

In den vergangenen zwei Dekaden wurden jedoch substantielle Fortschritte gemacht im Verständnis von Pathogenese und Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren. Die Erkenntnis, dass dem unkontrollierten GIST-Wachstum eine aktivierende KIT- oder PDGFRA-Mutation zugrunde liegt, und viel wichtiger, dass die durch die Mutation resultierende, aktivierte Tyrosinkinase des KIT- oder PDGF-Rezeptors mit Imatinib blockiert werden kann, hat die Behandlung von GIST-Patienten revolutioniert. Die GIST-Behandlung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor ist von herausragender Bedeutung, da erstmals eine «targeted therapy» bei gastrointestinalen Tumoren erfolgreich eingesetzt wurde. Das Imatinib, welches zuvor bei der chronisch myeloischen Leukämie in einem enormen Patientenbenefit resultierte, kommt nun auch bei diesem soliden Tumor erfolgreich zur Anwendung.

Imatinib wurde zum ersten Mal bei einer Patientin mit metastasiertem GIST um die Jahrtausendwende eingesetzt.

Sie hatte sich zuvor mehreren erfolglosen Chemotherapielinien unterzogen. Nach nur vier Wochen Imatinibtherapie waren die initial stark FDG-aviden, zahlreichen peritonealen Metastasen in der PET kaum mehr zu erkennen. Das phänomenale Ansprechen auf diesen Tyrosinkinaseinhibitor – damals noch als STI (= signal transduction inhibition) 571 bezeichnet – wurde als Fallbeschreibung im New England Journal of Medicine festgehalten [1]. Seit der ersten Verwendung von Imatinib bei dieser GIST-Patientin wurden verschiedene randomisierte Studien in der adjuvanten und metastasierten Situation durchgeführt und die Rolle der Tyrosinkinaseinhibitoren im Management dieser Krankheit zunehmend besser definiert [2-4]. Unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren wurden selten Fälle von schwerer Herzinsuffizienz beschrieben. Mit unserem «Seltene Fall» möchten wir eine ebensolche Herzinsuffizienz als seltene Nebenwirkung einer Tyrosinkinaseinhibition mit Imatinib bei einem Patienten mit GIST-Rezidiv beleuchten.

## 2. Fallpräsentation

Bei einem heute 52-jährigen Patienten wurde im Januar 2011 ein vom Dünndarm ausgehender gastrointestinaler Stromatumor reseziert. Der Tumordurchmesser war 8.5 cm, die Mitoserate betrug 50/50 «high power fields» (HPF). Bei der Resektion kam es leider zu einer intraoperativen Tumorrupatur, was mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert ist. Molekularpathologisch wurde eine KIT-Mutation im Exon 11 nachgewiesen, so dass eine adjuvante Therapie mit Imatinib initiiert wurde.

Im Verlaufe entzog sich der Patient gegen ärztlichen Rat jedweder onkologischer und bildgebender Nachkontrollen. Die adjuvante Therapie mit Imatinib wurde vom Hausarzt für kumulativ drei Jahre fortgesetzt und im Januar 2014 ohne Rücksprache mit einem Onkologen sistiert.

Im Mai 2015 klagte der Patient über neu aufgetretene diffuse Abdominalgien und eine zunehmende Obstipation. Eine Computertomographie des Abdomens zeigte ein

ausgedehntes multitopes Tumorrezidiv mit zahlreichen peritonealen Filiae. Die grösste GIST-Metastase im rechten Unterbauch mass 16 cm x 11 cm, komprimierte das rechte Nierenbeckenkelchsystem und resultierte in einem mechanischen Ileus (Abbildungen 1 und 2). Der Patient unterzog sich einer Notoperation mit makroskopisch kompletter Resektion aller Metastasen. Histologisch wurde das multitope peritoneale GIST-Rezidiv gesichert. An verschiedenen Resektaten zeigte sich der GIST randbildend. Molekulargenetisch wurde erneut die bereits 2011 diagnostizierte KIT-Mutation im Exon 11 nachgewiesen.

Bei initial unauffälligem postoperativen Verlauf musste der Patient am achten postoperativen Tag im Rahmen eines akuten Herzstillstandes bei Kammerflimmern reanimiert werden. Nach mechanischer Reanimation und einmaliger elektrischer Defibrillation stellte sich wieder ein spontaner Kreislauf ein. Eine nach diesem Ereignis durchgeführte Echokardiographie zeigte eine massive Dilatation des linken Ventrikels sowie eine deutlich eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF) von 30%. Mittels einer Computertomographie konnten Lungenembolien ausgeschlossen werden.

In Abwesenheit von Residuen der Reanimation bestätigte eine Verlaufsechokardiographie eine Woche nach dem initialen Ereignis eine persistierende, ausgeprägte und diffuse dilatative Kardiomyopathie mit schwerer Hypokinesie und weiter rückläufiger EF von 20% (Abbildung 3). In einer Koronarangiographie fand sich eine mittelschwere koronare Eingefässerkrankung des Ramus interventrikularis anterior (RIVA), welche gemäss kardiologischer Interpretation jedoch nicht für die schwer eingeschränkte systolische Funktion ursächlich sein konnte. Eine zusätzliche Myokardszintigraphie ergab keine Hinweise auf eine kardiale Ischämie.

Eine Echokardiographie sechs Wochen nach Reanimation zeigte eine diskrete Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion mit einer EF von 37% bei anhaltend hochgradig dilatiertem linken Ventrikel bei normaler Rechterherzfunktion und klinisch kardiopulmonal kompensiertem Patienten. Bis zur definitiven Einlage eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) wurde der Patient mit einem portablen ICD versorgt und die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie weiter ausgebaut.

### 3. Diskussion zum Fall

Tyrosinkinasen sind Enzyme, welche reversibel Phosphatgruppen auf die Hydroxygruppe der Aminosäure Tyrosin anderer Proteine übertragen. Bislang sind beim Menschen über 90 Tyrosinkinasen bekannt, welche verschiedene Signaltransduktionswege aktivieren und somit die zelluläre Proliferation, Differenzierung, Funktion, Motilität und schliesslich das zelluläre Überleben regulieren [5]. Als Schlüsselstellen einer geordneten Zellregulation finden sich in Krebszellen häufig onkogene Dysregulationen von Tyrosinkinasen. Im Rahmen molekular-pathophysiologischer Untersuchungen zeigte sich, dass gastrointestinale Stromatumoren in der Regel aufgrund solcher aktivierender Mutationen entstehen. Eine klassische, zytotoxische Chemotherapie bleibt beim GIST, insbesondere im metastasierten Stadium, praktisch ineffektiv [6].

Abbildung 1 und 2: Inhomogene, zentral nekrotische Raumforderungen abdominal rechts von axial 16 cm x 11 cm, links von 10 cm x 7,5 cm. Kompression des Ileums mit Zeichen der gastrointestinalen Passagestörung mit Dilatation der Ileumschlingen mit Gas-Flüssigkeits-Niveau-Bildung.

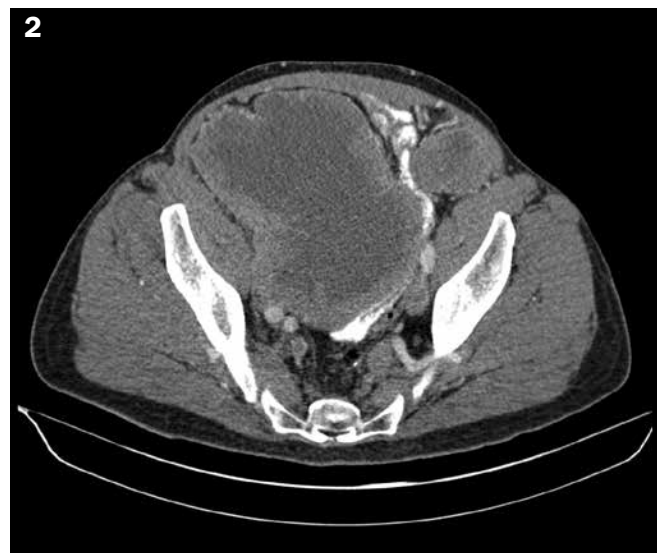




Abbildung 3: Mittelgradig dilatierter (EDVI 89ml/m<sup>2</sup>), exzentrisch hypertropher linker Ventrikel mit schwer eingeschränkter systolischer Funktion (21% Simpson biplan) bei diffuser schwerer Hypokinesie.

Bei unserem Patienten wurde bereits initial eine KIT-Mutation diagnostiziert. Etwa 85% aller GIST weisen eine aktivierende KIT-Mutation auf, was eine Liganden-unabhängige Aktivierung der KIT-Signaltransduktion und somit ein unkontrolliertes Zellwachstum zur Folge hat [6].

Pharmakologisch können kanzerogen aktivierte Tyrosinkinasen inhibiert werden, indem ihre katalytische Aktivität kompetitiv gehemmt wird. Aktuell sind in der Schweiz beim fortgeschrittenen GIST neben Imatinib auch Sunitinib und Regorafenib zugelassen.

Auf molekularer Ebene hemmt Imatinib selektiv die BCR-ABL-Tyrosinkinase, sowie die Tyrosinkinaseaktivität des PDGF- und KIT-Rezeptors [7]. Das beim GIST in zweiter Linie zugelassene Sunitinib hemmt die Tyrosinkinaseaktivität verschiedener Rezeptoren: PDGFR, VEGFR 1-3, KIT, FLT3 und RET [8], das beim GIST in dritter Linie zugelassene Regorafenib hemmt die Tyrosinkinasen VEGFR, TIE, KIT, RET, RAF, BRAF, PDGFR, und FGFR [6].

Unter der Therapie mit einem TKI wurde die seltene Komplikation der schweren Herzinsuffizienz beschrieben [9]. In einer retrospektiven Analyse der EORTC von 946 Patienten mit GIST unter Imatinib zeigte sich klinisch eine Herzinsuffizienzrate von 1% [10]. Eine weitere retrospektive Analyse des MD Anderson Cancer Center beschreibt bei 1276 Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung unter Imatinib eine Herzinsuffizienzrate von 1.7%, wobei die Mehrheit der Patienten mit kardialer Affektion bereits vor Beginn der Imatinibtherapie kar-

diovaskuläre Risikofaktoren oder kardiotoxische Medikamente, insbesondere Anthrazykline, eingenommen hatte [11]. Die häufige Koinzidenz multipler Komorbiditäten, welche ebenfalls Auslöser für Dyspnoe und andere kardi-ale Symptome sein können, erschweren die Interpretation der Ätiologie einer Herzinsuffizienz bei Krebspatienten zusätzlich, so dass der kausale Zusammenhang zwischen einer TKI-Therapie und einer darunter entstandenen Herzinsuffizienz selten eindeutig ist.

In einer Arbeit im Nature Medicine von 2006 [12] beschreibt eine Studiengruppe einen überlebensprotektiven Effekt der ABL-Tyrosinkinase auf Kardiomyozyten, wobei die ABL-Tyrosinkinase die Homöostase im endoplasmatischen Retikulum aufrechterhält. Kultivierte Kardiomyozyten reagierten auf eine Behandlung mit Imatinib mit einer Stressreaktion im endoplasmatischen Retikulum, welche konsekutiv zu einer mitochondrialen Dysfunktion, einer massiven Reduktion der intrazellulären ATP-Konzentration und zum Verlust des Membranpotentials führte. Da kontraktile Kardiomyozyten einen extrem hohen Bedarf an ATP aufweisen, reagieren sie entsprechend sensibel auf einen ATP-Verlust mit potentieller Funktionseinstellung [13].

In Zelllysaten von Mäusekardiomyozyten, welche in vivo mit Imatinib behandelt wurden, zeigte eine Studiengruppe aus den USA eine massive Reduktion von phosphorylierter AKT (Proteinkinase B), wobei die phosphorylierte AKT in mehreren Mausmodellstudien eine zentrale Rolle zur Regulation der Erhaltung der kardiomyozytären Antwort auf physiologischen Stress spielt [14].

In einer retrospektiven Analyse von Trent et al., die 219 GIST Patienten mit der spezifischen Fragestellung nach potentieller Kardiotoxizität einer Imatinibtherapie untersuchte, fand sich lediglich 1 Patient, entsprechend einer Inzidenzrate von 0.4%, mit neuer schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und einer Verschlechterung der EF auf <20%, in Abwesenheit jedweder kardialer Risikofaktoren vor Therapiestart [9].

Nach detaillierter kardiologisch-onkologischer Aufarbeitung des Sachverhaltes bei unserem oben beschriebenen Patienten ist die dreijährige Imatinibtherapie als Ursache für die schwere kardi-ale Insuffizienz wahrscheinlich.

Aus onkologischer Sicht ist bei nun inkurablem Tumorzidiv mit erneut nachgewiesener KIT-Mutation die Wiederaufnahme eines Tyrosinkinaseinhibitors in palliativer Intention zur Kontrolle der Krankheit absolut indiziert. Da unter Sunitinib ebenfalls relevante Herzinsuffizienzen in etwa 2% der Fälle beschrieben wurden [15], werden wir, im Wissen um den vergleichbaren Wirkmechanismus, nun eine Therapie mit Regorafenib unter engmaschiger kardiologischer Kontrolle beginnen. Verschiedene Untersuchungen konnten in der Vergangenheit belegen, dass

kardiale Komplikationen im Rahmen einer TKI-Therapie mittels medikamentöser Massnahmen gut kontrollierbar sind und keinen absoluten Grund darstellen, einem Patienten eine Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor bei klar gegebener Indikation vorzuenthalten.

## 4. Schlussfolgerung

Tyrosinkinasen sind in gastrointestinalen Stromatumoren häufig onkogen aktiviert und führen zu unkontrolliertem Zellwachstum. Die Inhibition mutierter Tyrosinkinasen konnte die Prognose von GIST-Patienten signifikant verbessern. GIST-Patienten mit Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit oder verminderter linksventrikulärer EF zeigen unter einer Therapie mit einem TKI ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardialer Symptome [9]. Eine sorgfältige kardiale Evaluation mittels Anamnese, klinischer Untersuchung und ggf. Echokardiographie vor Therapiestart mit einem TKI sollte wenn immer möglich vorgenommen werden. Bei Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis individuell sorgfältig abgewogen werden. Unter einer TKI-Therapie sind bei entsprechendem Risiko Kontroll-echokardiographien angebracht und bei Neuauftreten kardialer Symptome muss eine TKI-induzierte Herzinsuffizienz als Ursache ausgeschlossen werden [16]. Das medikamentöse Management bei Auftreten von kardialen Symptomen richtet sich nach den Richtlinien der Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmern, ATII-Antagonisten und Betablockern.

**Anmerkung:** Für die Bearbeitung des Bildmaterials danken wir Dr. Johannes Rigger, Kardiologie Kantonsspital St. Gallen und Dr. Petra Grabher, Radiologie Kantonsspital St. Gallen.

## Literaturverzeichnis

- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Terahartia P, Tuveson D, Silberman S et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *NEJM*. 344: 1052-1056, 2001
- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, Blackstein ME et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 373: 1097-1104, 2009.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby HK, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 307: 1265-1272, 2012.
- Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group. Comparison of two doses of Imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis of 1'640 patients. *J Clin Oncol*. 28: 1247-1253, 2010
- Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *NEJM*. 353: 172-187, 2005
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib: an international, multicentre, prospective, randomised, placebocontrolled phase 3 trial (GRID). *Lancet*. 381: 295-302, 2013
- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 373: 1097-1104, 2009
- Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 368: 1329-1338, 2006
- Trent JC, Patel SS, Zhang J, Araujo DM, Plana JC, Lenihan DJ, Fan D et al. Rare incidence of congestive heart failure in gastrointestinal stromal tumor and other sarcoma patients receiving imatinib mesylate. *Cancer*. 116: 184-192, 2010
- Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichardt P, Judson IR, Issels R et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer*. 43: 974-978, 2007
- Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood*. 110: 1233-1237, 2007
- Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, Walters B et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 12: 908-916, 2006
- Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, Rovira M, Bosch X. Cardiotoxicity of tyrosine-kinase-targeting drugs. *Cardiovasc Hematol. Agents Med. Chem*. 8: 11-21, 2010
- Clerk A, Cullingford TE, Fuller SJ, Giraldo A, Markou T, Pikkarainen S, Sugden PH. Signaling pathways mediating cardiac myocyte gene expression in physiological and stress responses. *J Cell Physiol*. 212: 311-322, 2007
- Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, Schuette J, Rosen LS, Seddon B, Yalcin et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 121: 1405-1413, 2015
- Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 26: 5204-5212, 2008

## Correspondence:

Dr. med. Christoph Ackermann  
 FMH Facharzt für Innere Medizin  
 Fachassistentenarzt Onkologie / Hämatologie  
 Kantonsspital St.Gallen  
 Rorschacher Strasse 95, CH-9007 St.Gallen  
 christoph.ackermann@kssg.ch



## **20. Internationales Seminar «Palliativbetreuung von Tumorkranken»**

21.- 23. April 2016, Kartause Ittingen, Warth b. Frauenfeld / Schweiz  
Für Pflegefachpersonen, Ärztinnen/Ärzte und weitere Interessierte

### **Seminarinhalte und -Leitung:**

- Interdisziplinäre und interprofessionelle Auseinandersetzung mit fachspezifischen, gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Aspekten im Kontext Palliative Betreuung
- Förderung der wirksamen, interdisziplinären Zusammenarbeit und Kommunikation
- Aufarbeitung ausgewählter Aspekte aus der Symptomkontrolle sowie der psychosozialen und seelsorgerlichen Begleitung in der Palliativen Betreuung
- Reflexion moralisch-ethischer Aspekte in der Palliativen Betreuung

Dr. Agnes Glaus, PhD, Pflege-Expertin, Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, St. Gallen (CH)

Dr. med. Daniel Büche, Leitender Arzt Palliativzentrum, Kantonsspital, St. Gallen (CH)

Christiane Chabloz, Dipl. Pflegefachfrau BScN, APN, Stiftung Diaconis, Bern (CH)

Dr. med. Gerda Hofmann-Wackersreuther, Palliativstation, Klinikum Nord, Nürnberg (DE)

Ulrich Oechsle, Theologe, Logotherapeut, Existenzanalytiker, eigene Praxis, Nürnberg (DE)

Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn, Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, St. Gallen (CH)

Akkreditierung für Pflegefachpersonen und Mediziner/innen

## **19. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»**

01. - 02. September 2016, Universität St. Gallen / Schweiz

### **Seminarziele und -Leitung:**

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

Dr. Agnes Glaus, PhD, Pflege-Expertin, Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, St. Gallen (CH)

Monica Fliedner, MSN, Pflege-Expertin, Inselspital, Bern (CH)

Elke Irlinger, MHSc, Pflege-Expertin, Stuttgart (DE)

Mag. Irene Achatz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Wien (AT)

Akkreditierung durch die EONS

---

**Informationen:** Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)

Frau Gabi Laesser

Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, Schweiz

Tel. +41 (0)71 243 00 32 – Fax +41 (0)71 245 68 05

*deso@oncoconferences.ch – [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch) (Rubrik deso)*

## 2016

- 29.-31.01.  
Bellinzona  
**LyFE - Lymphoma Forum of Excellence «What's new in lymphoid neoplasias?»**  
IOSI Scientific Secretariat, Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona  
*info@lymphomaforum.ch, www.lymphomaforum.ch*
- 12.-13.02.  
Milan, IT  
**Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer**  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan  
*rdemartini@eso.net, www.eso.net*
- 18.-20.02.  
St. Gallen  
**26. Ärzte-Fortbildungskur in Klinischer Onkologie**  
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen  
*deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch* (Rubrik deso) oder *www.kssg.ch* (Rubrik Veranstaltungen)
- 10.-12.03.  
St. Gallen  
**3rd St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference:  
Primary Therapy of Early GI Cancer / Focus on Pancreatic Cancer**  
St. Gallen Oncology Conferences (SONK), c/o Tumor and Breast Center ZeTuP, Rorschacherstrasse 150  
CH-9006 St. Gallen, *info@oncoconferences.ch www.oncoconferences.ch*
- 12.-17.03.  
Ermatingen  
**15th ESO-ESMO Masterclass in Clinical Oncology**  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan  
*fmarangoni@eso.net, www.eso.net*
- 12.-17.03.  
Ermatingen  
**9th ESO-ESMO Masterclass in Oncology Nursing**  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan  
*fmarangoni@eso.net, www.eso.net*
- 17.03.  
Bern  
**18. Schweizer Onkologiepflege Kongress - 18ème Congrès Suisse des soins en oncologie**  
*www.onkologiepflege.ch*
- 21.-23.04.  
Warth  
b. Frauenfeld  
**20. Internationales Seminar «Palliativbetreuung von Tumorkranken»**  
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen  
*deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch* (Rubrik deso)
- 27.04.-01.05.  
Bogotá, CO  
**2nd ESO-ESMO Latin-American Masterclass in Clinical Oncology**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona  
*lcarvalho@eso.net, www.eso.net*
- 20.05.  
**Clinical trials day**  
*www.sakk.ch*
- 20.-25.05.  
Bratislava, SK  
**3rd ESO-ESMO Eastern Europe and Balkan Region Masterclass in Medical Oncology**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona  
*dknupfer@eso.net, www.eso.net*
- 10.-14.06.  
Belfast, GB  
**2nd Masterclass on Systematic Reviews in Cancer Care, Guidelines and Research**  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan  
*fmarangoni@eso.net, www.eso.net*
- 30.06.-01.07.  
Zurich  
**SAKK Semi-Annual Meeting**  
*www.sakk.ch*
- 11.-16.06.  
Berlin, DE  
**6th ESO-SIOP Europe Masterclass in Paediatric Oncology**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona  
*azampetti@eso.net, www.eso.net*
- 01.-02.09.  
St. Gallen  
**19. Internationales Seminar «Onkologische Pflege - Fortgeschrittene Praxis»**  
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen  
*deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch* (Rubrik deso)
- 10.-12.11.  
Lugano  
**3rd Breast Cancer in Young Women Conference (BCY3)**  
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan  
*fmarangoni@eso.net, www.eso.net*
- 24.11.-25.11.  
Zurich  
**SAKK Semi-Annual Meeting**  
*www.sakk.ch*