

Juni 2019

02

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 39

**SCHWEIZER
KREBSBULLETIN
BULLETTIN SUISSE
DU CANCER**

Centre de recherche translationnelle en
onco-hématologie (CROH), University of Geneva
P. 140-146

© Rechlin. Synthesis image of UNIGE CMU new buildings

**Schwerpunkt:
Sarkome (Weichteil- und
Knochentumoren)**

Editorial

99-101 Qualitätssicherung in der Behandlung von Sarkomen:
Eine interdisziplinäre und interinstitutionelle
Herausforderung
B. Fuchs

Pressespiegel

104-112 Cancer in the media

Vienna Lifetime Achievement Award 2019

115 Lifetime Achievement Award presented in Vienna to
Dr. med. Alberto Costa, founder of the Ticino Breast Unit

Krebs-Politik beleuchtet

116-117 Parlament verwirft unfaire Erhöhung der Franchise
F. Lenz

Nationale Strategie gegen Krebs

118-119 Update der Nationalen Strategie gegen Krebs (NKS)
M. Rützlisberger

**Schwerpunktthema: Sarkome
(Weichteil- und Knochentumoren)**

121-124 Work-up und präoperative Radiotherapie bei
Weichteilsarkomen des Erwachsenen
G. Studer, T. Treumann, S. Hofer, B. Bode, B. Fuchs

125-128 Moderne histopathologische Diagnostik der Sarkome
B. Bode-Lesniewska

129-133 Targeted therapies for rhabdomyosarcoma
M. Bernasconi, D. Dzbumashev, A. Timpanaro and J. Rössler

134-139 Perioperative Chemotherapie bei Weichteilsarkomen
C. Rotbermundt, S. Hofer und C. Britschgi

**Swiss Cancer Research Center:
Centre de recherche translationelle en
onco-hématologie (CROH)**

140-146 The Translational Research Centre in Oncohaematology –
united from all horizons against cancer
P. Meraldi, C. Turk, P.-Y. Dietrich

**SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft
für Klinische Krebsforschung**

149 PD Dr. Martin Reist wird neuer CEO der Schweizerischen
Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK)

149 Race for Life – 8. September 2019, Bundesplatz Bern

150 SAKK/Astellas GU-Oncology Award 2019

150 SAKK/Amgen Forschungsstipendium für innovative
translationale Krebsforschung

KFS Krebsforschung Schweiz

152-156 Überblick über das Förderprogramm onkologische
Versorgungsforschung
A. Uster and P. Janich

157 Call for Applications: Health Services Research in
Oncology and Cancer Care

KLS Krebsliga Schweiz

156 Weiterbildungsangebot in Psychoonkologie

158 Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen
Dépôt des demandes de subsides et de bourses

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

**NICER National Institute for Cancer
Epidemiology and Registration**

160-164 The rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in
Switzerland
*A. Feller, F. Galli, S. Robrman, and the NICER Working
Group*

OPS Onkologiepflege Schweiz

165 2019: Bildungsangebote + Netzwerke
Formation continues

**SGPO Schweizerische Gesellschaft
für Psychoonkologie**

167-169 Vom Graben zwischen psychosozialer Belastung und
Inanspruchnahme von Unterstützung: Resultate einer
psychoonkologischen Studie zum Belastungsscreening
D. Zwahlen

Cooperative Groups

171-172 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)
H. Roschitzki-Voser

173-174 IBCSG Annual Meeting
H. Roschitzki-Voser

175-179 22nd IELSG Annual Meeting, April 12th-13th, 2019
M.C. Piroso and A. Polino

Der seltene Fall

180-182 Central nervous system relapse after long-term remission
under lenalidomid and ibrutinib therapy in a patient with
leg-type diffuse large B-cell lymphoma
B. Pedrazzini and M. Schmid

183 Autorenhinweise

184 Agenda

Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 3/2019: Cancer Survivors

Eingabeterminale 2019/2020 → Nr. 3/2019: 8. Juli – Nr. 4/2019: 9. September – Nr. 1/2020: 13. Januar – Nr. 2/2020: 8. April
Erscheinungsdaten 2019/2020 → Nr. 3/2019: Ende September – Nr. 4/2019: Ende November – Nr. 1/2020: Ende März – Nr. 2/2020: Ende Juni

Qualitätssicherung in der Behandlung von Sarkomen: Eine interdisziplinäre und interinstitutionelle Herausforderung

Seit jüngerer Zeit rückt die Behandlungsqualität richtigerweise immer mehr in den Fokus des öffentlichen Interesses, obwohl sie für jeden Mediziner spätestens nach der Ausbildung eigentlich die grösste Selbstverständlichkeit darstellt. Eine mögliche Erklärung für diese erhöhte Aufmerksamkeit liegt unter anderem auch darin, dass wir uns der Qualität zwar verpflichtet fühlen, uns aber schwer tun, diese zu definieren und strukturiert zu erfassen. Dies wird besonders offensichtlich bei selteneren Krankheiten wie den Sarkomen, deren Behandlung den Einbezug diverser Disziplinen und Spezialisten oft auch inter-institutionell erfordert, bzw. bei deren Behandlung Expertenwissen und infrastrukturelle Gegebenheiten eine zentrale Rolle spielen.

In den letzten Jahren widmete sich eine Vielzahl von Publikationen den Fragen, welche rund um das Thema Behandlungsqualität und Spezialisierung auftraten (www.sarcoma.surgery → wie finde ich den richtigen Spezialisten?). Insbesondere wird die Definition der Qualität in den Vordergrund gestellt. Basierend auf diversen Studien ist bei Sarkompatienten, die an einem Hochvolumenzentrum/-Netzwerk behandelt wurden, ein besseres Outcome nachgewiesen, auch wenn Letzteres lediglich mit 20 Patienten pro Jahr als Cutoff definiert wird [1-4]. Eine detaillierte Analyse mit grösserem Volumen und demzufolge aussagekräftigen Aussagen existiert in der Sarkomliteratur aber nicht. Zumal das Volumen nur einen von vielen Parametern darstellt. Mindestens so wichtig erscheint die Entwicklung weg vom Disziplinendenken hin zum problemzentrierten Denken. Da die Chirurgie als Hauptpfeiler in der Sarkom-Behandlung für das Outcome zentral ist, steht der Sarkomchirurg im Fokus. In Amerika führen 83% der Sarkomchirurgen 10-30 Operationen für Knochensarkome und 69% 10-50 Operationen für Weichteilsarkome pro Jahr durch [5]. Bezeichnenderweise definieren die Editoren des Annals of Surgical Oncology den Surgical Oncologist nicht über Operationszahlen, sondern über dessen – nebst natürlich technischem – onkologisches Verständnis, dargelegt durch entsprechende Aus- und Weiterbildungen [6]. Es wurde auch gezeigt, dass nicht die Anzahl Operationen für die Qualität entscheidend ist, sondern vielmehr, ob nach den Richtlinien der Sarkomchirurgie operiert wird, was wiederum mit entsprechender Aus- und Weiterbildungen einhergeht [7].

Die Schweiz mit zurzeit zirka 8.4 Millionen Einwohnern würde nach internationalen Massstäben das Volumen für ein einziges, landesweites Sarkomzentrum bieten. Da dies aus diversen Gründen schwierig umzusetzen ist, stehen wir vor der Frage, ob es zielführend ist, mehrere solche Zentren zu unterhalten, die unabhängig voneinander mit entsprechend kleinen Volumina agieren oder ob eine gemeinsame Basis im Sinne eines überregionalen Netzwerkes auf nationaler Ebene angestrebt werden soll, in dem alle relevanten Informationen zentralisiert erfasst werden. Auch diesbezüglich gibt es interessante Hinweise aus der Literatur: traditionellerweise wurde empfohlen, seltene Erkrankungen in dedizierten Referenzzentren zu zentralisieren, um die Multidisziplinarität, Expertise und den Zugang zu Innovation sicherzustellen [8]. Umgekehrt erfordert aber die Zentralisierung sogenannte «Health Migration» seitens der Patienten, Ressourcen-Aufbau und potentielle Qualitätseinbusen bei Routine-Arbeiten. Für diese Autoren ist die Netzworkebildung die logische Antwort [9]. Gerade bei Sarkomen, bei denen ungeplante Resektionen vorgängig nicht histopathologisch diagnostizierter Tumore (sogenannte «Whoops!-Operationen») in der Schweiz 2018 noch immer inakzeptable 20% und mehr beträgt, wird es absolut entscheidend sein, dass Patienten möglichst rasch bei Sarkomverdacht in ein wohnortnah zugängliches Netzwerk eingebunden werden, damit durch die potentielle Health Migration an ein geografisches Zentrum keine Verzögerung auftritt, respektive die ungünstigen Folgen für Qualität und Outcome einer falschen Behandlung minimiert werden können. Deswegen sollte idealerweise ein Netzwerk

mit einem Qualitäts-Management-System (QMS) etabliert werden, das eine zeitnahe Abklärung ermöglicht, das entsprechende Volumen verzeichnet, das die Komplexität von Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung berücksichtigt und die Multidisziplinarität gewährleistet [10]. Ein solches QMS sollte zwingend die Transparenz aller Aktivitäten seitens der Behandelnden beinhalten, mit Onlinezugang zu Fallzahlen, Behandlungen und Qualitätsindikatoren.

Das *Swiss Sarcoma Network* (www.swiss-sarcoma.net; SSN) entspricht einem solchen überregionalen Netzwerkkonzept wie oben beschrieben. Das SSN wurde 2018 gegründet, wird von einem Trägerverein gebildet und von nationalen Institutionen geführt. Diese Institutionen haben sich vertraglich verpflichtet, die Daten aller konsekutiven Sarkompatienten gemäss festgelegten Qualitätsindikatoren zu erfassen und transparent darzustellen. Der Verein steht grundsätzlich für alle Institutionen offen, die sich diesen Prinzipien ebenfalls verpflichten möchten. Den Hauptpfeiler des SSN bildet das Datenregister der etablierten Firma Adjumed (www.adjumed.ch). Adjumed stellt sicher, dass jegliche Daten in Echtzeit analysiert und dargestellt werden. Eine Besonderheit der Datenbank stellt die Kopplung des Registers an das Management des wöchentlich stattfindenden überregionalen Sarkomboardes dar. So müssen zum einen die sowohl für das Register wie für das wöchentliche überregionale Sarkomboard erforderlichen Informationen nicht zusätzlich im Register eingegeben werden, zum andern kann bereits eine Prüfung der Datenqualität am Sarkomboard stattfinden, drittens ist dadurch sichergestellt, dass jegliche Veränderung im Krankheitsverlauf eines Sarkompatienten, die im Rahmen des Tumorboardes diskutiert werden muss, und jede Followup-Information ebenfalls im Register enthalten sind. Am Sarkomboard, das telemedizinisch stattfindet, können sich Experten aus verschiedenen Institutionen direkt miteinander austauschen, so dass eine Diskussion sach- und weniger institutionszentriert oder hierarchiebasiert stattfinden kann. Das SSN definiert SOP's and GCP's nach international gültigen Richtlinien, organisiert Aus- und Weiterbildungs-Curricula inkl. entsprechende Weiterbildungssymposien. Ein weiterer Pfeiler des SSN stellt das «International Advisory Board» dar. Es wird von international anerkannten Sarkom-Experten gebildet, die die Multidisziplinarität abbilden und sich der Qualität und Transparenz verpflichten. Diese internationalen Fachexperten stehen dem SSN für Zweitmeinungen zur Verfügung, was die maximal mögliche Qualität der Therapieentscheidungen für unsere Patienten garantiert. Zusätzlich werden sie für Instructional Course Lectures, der Etablierung eines E-Learning Tools sowie zur Über- und Ausarbeitung der Therapie- und Abklärungsguidelines zur Verfügung stehen. Durch diese Massnahmen wird gewährleistet, dass Qualität nicht nur in Echtzeit erfasst und dargestellt, sondern auch auf internationaler Basis weiterentwickelt wird.

Qualität beinhaltet, unsere Behandlungen und deren Erfolg a) zu definieren, b) zu erfassen und c) auszuwerten, speziell bei seltenen Krankheiten. Unsere aktuelle Realität ist, dass wir noch nicht einmal wissen, wie viele Sarkompatienten in der Schweiz pro Jahr diagnostiziert werden. Dies ist vom medizinisch-ethischen Gesichtspunkt her inakzeptabel. Bezieht man die Tatsache ein, dass Unsummen für die personalisierte Medizin aufgebracht werden, so ist das fast schon skurril. Bisher haben wir kein System, das es uns erlauben würde, die nach WHO definierten Sarkomentitäten zu erfassen (die ICD10-Codierung erlaubt das nicht) oder deren Behandlungen zu evaluieren und zu vergleichen. Solange wir nicht bereit sind, unsere herkömmlichen Verhaltensweisen zu ändern und einen nächsten Schritt zu tun, wird es konsequenterweise weiterhin nicht möglich sein, die Qualität im wie beschriebenen erforderlichen Sinne zu definieren, und Diskussionen betreffend Sarkommanagement können weiterhin nicht sachbasiert erfolgen. Es wäre selbstverständlich für alle, vor allem aber für unsere Patienten sehr wünschenswert,

vorteilhaft und vor allem einfacher, wenn das HSM-Fachorgan die Entscheide betreffend Organisation und Management der Sarkome in Zukunft auf sachbasierten, transparenten und einheitlich erfassten Qualitätsindikatoren treffen könnte.

Literatur

1. Abarca T, Gao Y, Monga V, et al. Improved survival for extremity soft tissue sarcoma treated in high-volume facilities. *J Surg Oncol* 117: 1479-1486, 2018.
2. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 110: 94-105, 2017.
3. Lazarides AL, Kerr DL, Nussbaum DP, et al. Soft Tissue Sarcoma of the Extremities. *Clin Orthop Relat Res* 477: 718-727, 2019.
4. Sandrucci S, Trama A, Quagliuolo V, Gronchi A. Accreditation for centers of sarcoma surgery. *Updates Surg* 69: 1-7, 2017.
5. White J, Toy P, Gibbs P, Enneking W, Scarborough M. The current practice of orthopaedic oncology in North America. *Clin Orthop Relat Res* 468: 2840-2853, 2010.
6. Balch C. What is a Surgical Oncologist?: By the Editors of the Annals of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 25: 7-9, 2018.
7. Bagaria SP, Chang Y-H, Gray RJ, et al. Improving Long-Term Outcomes for Patients with Extra-Abdominal Soft Tissue Sarcoma Regionalization to High-Volume Centers, Improved Compliance with Guidelines or Both? *Sarcoma* 2018: 8141056, 2018. doi: 10.1155/2018/8141056. eCollection 2018.
8. Frezza AM, Trama A, Blay J-Y, Casali PG. Networking in rare cancers: What was done, what's next. *Europ J Surg Oncol* 45: 16-18, 2019.
9. Pasquali S, Bonvalot S, Tzani D, Casali PG, Trama A, Gronchi A, Group RW. *Europ J Surg Oncol* 45: 31-39, 2019.
10. Sandrucci S, Naredi P, Bonvalot S. Centers of excellence or excellence networks: The surgical challenge and quality issues in rare cancers. *Europ J Surg Oncol* 45: 19-21, 2019.

*Prof. Bruno Fuchs, MD PhD
Chair, Swiss Sarcoma Network
Chefarzt Sarkomchirurgie
Kantonsspital Winterthur
Kantonsspital Luzern
UniversitätsSpital Zürich USZ
Universitätskinderspital Zürich
fuchs@sarcoma.surgery
www.sarcoma.surgery
www.swiss-sarcoma.net*

REDAKTION

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

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
Verantwortlich: Flurina Hoffmann, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern
Tel. 031 508 41 80, Fax 031 508 41 42, Email: flurina.hoffmann@sakk.ch

NICER

Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Épidémiologie et l'Enregistrement du Cancer
Direktor: Dr. Ulrich Wagner, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
c/o Universität Zürich, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, Email: contact@nicer.org

SPOG

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse
Präsident: Prof. Dr. Roland Ammann, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Freiburgstrasse 4, 3010 Bern
Tel. 031 632 21 11, Fax 031 632 95 07, Email: roland.ammann@insel.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@krebssforschung.ch

ISREC

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung
Responsible at interim: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Bâtiment 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. med. Daniel Zwahlen, Radio-Onkologie, Kantonsspital Graubünden, Loëstrasse 170, 7000 Chur
Tel. 081 256 64 95, Fax 081 256 66 86, Email: daniel.zwahlen@ksgr.ch

OPS

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse
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 / Société Suisse d'Oncologie Médicale
Verantwortlich: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich
Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, Email: sgmo@promedicus.ch

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie
Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murtenstrasse 31, 3010 Bern
Tel. 031 632 32 47, Email: rupert.langer@pathology.unibe.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

AbbVie AG
Amgen Switzerland AG
Astellas Pharma AG
AstraZeneca AG
Bayer (Schweiz) AG
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
Bristol-Myers Squibb SA
Celgene GmbH
Daichi Sankyo (Schweiz) AG

Eli Lilly (Suisse) SA
Genomic Health Intl Sàrl
Gilead Sciences Switzerland Sàrl
Incyte Inc.
Janssen-Cilag AG
Merck (Schweiz) AG
MSD Merck-Sharp&Dhome-Chibert AG
Novartis Pharma (Schweiz) AG
Pfizer AG

PharmaMar S.A.
Pierre Fabre Pharma AG
Roche Pharma (Schweiz) AG
Sandoz Pharmaceuticals AG
Servier (Suisse) S.A.
Takeda Pharma AG
TESARO Bio GmbH
Teva Pharma AG
Vifor AG

Amerikaner sterben immer früher

In den USA steigt die Zahl der Drogentoten und der Suizide.

Die Lebenserwartung ist in den USA im vergangenen Jahr zum dritten Mal in Folge gesunken. Die Entwicklung ist einzigartig für ein hochentwickeltes Land.

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) haben am Donnerstag zwei neue Berichte publiziert, und gut waren die Nachrichten nicht. Überdosen vor allem mit synthetischen Opioiden haben im letzten Jahr mehr als 70 000 Amerikanerinnen und Amerikaner das Leben gekostet. Zusammen mit einer um 3,7 Prozent höheren Suizidrate hat dies erneut ein Sinken der durchschnittlichen Lebenserwartung zur Folge.

Keine Atempause

Damit ist die Lebenserwartung in den Vereinigten Staaten in den letzten drei Jahren um fast vier Monate zurückgegangen. Japan und die Schweiz belegen mit 84,1 und 83,7 Jahren die Spitzenplätze. Die USA schaffen es mit 78,6 Jahren nur auf den 29. Platz. Entsprechend konsterniert reagierte der Direktor der CDC, Robert Redfield. Die Lebenserwartung bilde den allgemeinen Gesundheitszustand einer Nation ab, erklärte er in einer Medienmitteilung. Die neuesten, ernüchternden Zahlen seien ein Weckruf, sie zeigten, «dass wir zu viele Amerikaner zu früh und zu oft aus Gründen verlieren, die zu verhindern wären».

Wie schon in den Jahren zuvor sind nicht beide Geschlechter und alle Ethnien gleich stark betroffen. Die altersbereinigte Todesrate pro 100 000 Einwohner ist besonders bei weissen Männern und weissen Frauen (+5,6) gestiegen, etwas weniger bei schwarzen Männern (+2,1). Bei schwarzen Frauen (-6,1) und Latinas (-2,2) ging sie dagegen zurück. Bei Latinos blieb sie stabil.

Immer wieder Fentanyl

Die starke Zunahme der Opioid-Überdosen ist auf die Beliebtheit extrem starker und damit auch gefährlicher synthetischer Substanzen wie Fentanyl zurückzuführen. Die Kurve der Todesfälle wegen Überdosen mit Fentanyl und anderen synthetischen Opioiden stieg 2017 um schwindelerregende 45 Prozent. Und ein Vielfaches der Opfer von Überdosen konnte durch den Einsatz von Notfallmedikamenten wie Narcan und dank dem grösseren Problembewusstsein bei Polizei und Rettungsdiensten gerettet werden – aber oft griffen sie erneut zu den gefährlichen synthetischen Drogen.

Die Todesfälle durch «natürliche» Opiate wie Heroin oder halbsynthetische Schmerzmittel

haben hingegen einen Plafond auf hohem Niveau erreicht. Erste Anzeichen, dass sich auch bei den Fentanyl-Überdosen die Kurve abflachen könnte, müssen sich erst noch bestätigen. Todesfälle durch Methadon-Überdosen gehen seit Jahren langsam, aber stetig zurück.

Wie die «New York Times» nachgerechnet hat, stellen die 70 000 Todesopfer durch Überdosen die «Rekordwerte» anderer Todesarten längst in den Schatten. So starben 1995 mehr als 40 000 Personen in den USA an einer Aids-Erkrankung. 2015 kamen über 38 000 Personen durch Schusswaffen ums Leben, die meisten von ihnen bei Suiziden. Und Ende der sechziger Jahre kamen in den USA mehr als 50 000 Menschen pro Jahr bei Autounfällen ums Leben. Doch diese Zahl ist dank sichereren Autos und besseren Regeln gesunken, bis sie 2015 plötzlich wieder zu steigen begann – auf gut 40 000 letztes Jahr.

Das Ausmass der Opioid-Epidemie ist geografisch uneinheitlich. Im «Auge des Hurrikans» befinden sich der Rust Belt, die Atlantikküste sowie die südlichen Staaten Florida, Louisiana und New Mexico. Da viele dieser Gegenden auch mit dem Niedergang althergebrachter Industrien und deshalb mit einer wirtschaftlichen und sozialen Restrukturierung zu kämpfen haben, werden die Überdosen – wie auch die Suizide – oft als «Tod durch Verzweiflung» dargestellt, etwa von den Princeton-Ökonomen Anne Case und Angus Deaton.

Tod durch Hoffnungslosigkeit

In ihren Augen geht der Griff nach den Opioiden, nach Alkohol oder nach der Schusswaffe für den Suizid auf den sozialen Abstieg der weissen Amerikaner mit Highschool-Abschluss seit den siebziger Jahren zurück. Ihnen schien früher ein gutes Leben in bescheidenem Wohlstand garantiert zu sein. Dass sie nun früh sterben, ist gar nicht immer auf akute Armut zurückzuführen. Es ist eher ein «Tod durch Hoffnungslosigkeit». Dazu passt, dass die Zahl der Suizidtoten pro 100 000 Personen am stärksten zwischen 15 und 74 Jahren zunahm, während sie bei den über 75 Jahre alten Menschen abnahm.

In diesem Meer von schlechten Nachrichten gibt es aber Inseln der Hoffnung. Das Beispiel von Dayton (Ohio) zeigt, dass die Gesellschaft der Opioid-Geissel nicht völlig machtlos gegenübersteht. Wie die «New York Times» berichtete, musste der lokale Leichenbeschauer in den letzten Jahren Kühlanhänger dazumieten, weil im Leichenschauhaus der Platz ausging. 2017 verzeichnete das umliegende County bis Ende November 548 Todesopfer durch Überdosen. Dieses Jahr waren es weniger als halb so viele.

Verantwortlich dafür ist ein ganzer Strauss von Massnahmen. Klar ist, dass eine funktionierende Krankenversicherung auch für Bedürftige zu

einer wesentlichen Verbesserung der Lage beiträgt. Wie bei den meisten Problemen gibt es kein einzelnes Erfolgsrezept, sondern nur langfristige, konzentrierte Aktionen von öffentlichen und privaten Akteuren.

Neue Zürcher Zeitung, 30. November 2018

Diese Spitäler haben ein Qualitätsproblem

Christina Bachmann, 70, hatte Respekt vor der Rückenoperation, und zwar nicht nur wegen des Eingriffs, sondern auch wegen der Heilung danach. Bei einer guten Freundin war eine ähnliche Operation nicht zufriedenstellend verlaufen. Sie musste danach über Wochen immer wieder ins Spital. Zuerst hatte sie grosse Schmerzen, dann kam ein hartnäckiger Infekt hinzu, der erneut im Spital behandelt werden musste.

Patienten hoffen, dass nach einer Behandlung im Spital alles rasch besser wird. Das ist meistens der Fall, aber nicht immer. Diese Woche veröffentlichte ANQ, der nationale Verein für Qualitätsentwicklung in Spitälern und Kliniken, die Ergebnisse einer Untersuchung über die Wiedereintritte von Patienten.

Ein wichtiger Aspekt für die Patienten

Das Resultat ist besorgniserregend: 47 von 195 untersuchten Spitälern und Spitalstandorten in der Schweiz hatten 2016 deutlich mehr Wiedereintritte, als man erwarten konnte. Das sind mehr als doppelt so viele wie im Jahr zuvor. Die Daten erheben die Spitäler im Auftrag der Kantone. Diese leiten sie an das Bundesamt für Statistik weiter, welche sie überprüft und aufbereitet. Das braucht seine Zeit, weshalb die Daten rund zwei Jahre alt sind, wenn die Resultate veröffentlicht werden.

Die Anzahl Wiedereintritte zeigt zwar nur einen Teilaspekt der Behandlungsqualität in einem Spital. Es ist aber einer, der für die Patienten entscheidend ist: Nämlich wann und wie sie nach Hause entlassen werden, und ob sie plötzlich wieder ins Spital müssen. Die Anzahl der Wiedereintritte sei deshalb ein «valider Indikator für die Qualitätsmessung», heisst es in der Studie.

Nicht nur kleine, sondern auch ganz grosse Spitäler sind betroffen

Die Untersuchung geht bei der Auswertung sorgfältig vor: Zuerst wird für jedes einzelne Spital berechnet, wie viele Wiedereintritte je nach Patientenmix, Komplexität der Fälle oder dem Angebot an Disziplinen zu erwarten sind. Nur wenn die Zahl der tatsächlichen Wiedereintritte diesen Wert und ein weiteres darüber

liegendes Signifikanz-Niveau überschreitet, hat ein Spital zu viele vermeidbare Wiedereintritte.

Betroffen sind gemäss der neusten Studie nicht nur kleine Spitäler, sondern auch ganz grosse, etwa das Inselspital Bern oder das Universitätsspital Lausanne. Im grünen Bereich arbeitet das Universitätsspital Genf. Der Wert des Universitätsspitals Zürich wurde zwar berechnet, aber schon zum zweiten Mal hintereinander wegen eines Problems mit den Daten nicht veröffentlicht. Auch auf Anfrage der Sonntagszeitung wollte sich das Unternehmen nicht in die Karten blicken lassen. Aus demselben Grund fehlen in der Statistik zehn weitere Resultate aus dem Kanton Zürich. Im nächsten Jahr soll dies allerdings behoben sein.

Auch regionale Zentrumsspitäler haben ein Problem mit vermeidbaren Wiedereintritten. In St. Gallen oder in Baden AG ist der Wert zu hoch. Das Universitätsspital in Basel sowie die Kantonsspitäler in Luzern, Aarau und Winterthur hatten 2016 hingegen weniger Wiedereintritte zu verzeichnen als erwartet.

«Es braucht offenbar etwas Druck»

Regula Heller, die Leiterin der Studie bei ANQ, ist über die Verdoppelung der betroffenen Spitäler überrascht. «In früheren Jahren war die Anzahl der Spitäler mit auffälligen Werten ungefähr stabil, ja sogar leicht rückläufig», sagt sie. Heller überprüfte zuerst die Richtigkeit der Daten. Als sich aber am Ergebnis nichts änderte, wurden Zusatzabklärungen durchgeführt, um herauszufinden, woran die Zunahme der Wiedereintritte liegen könnte. Sie ergaben, dass die sinkende durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Spital das Resultat zwar beeinflusst, allerdings lässt sich die Zunahme der Wiedereintritte dadurch nicht vollständig erklären. Es gelte, die weitere Entwicklung abzuwarten, sagt Heller.

Die Studie empfiehlt den Spitalern mit einer zu hohen Wiedereintrittsrate, selber Untersuchungen durchzuführen. Sie sollten die Daten nach ihren Fachbereichen aufschlüsseln oder Gruppen von gleichen Diagnosen unter die Lupe nehmen. Selbst eine Analyse, ob es an bestimmten Wochentagen zu mehr Austritten von Patienten kommt, die dann später wieder eintreten müssen, könne sinnvoll sein, sagt Heller. Doch offenbar sehen das nicht alle Institutionen so. «Nicht alle Spitäler haben bis jetzt etwas aus den Ergebnissen der Studie gemacht», sagt sie. «Es braucht offenbar etwas Druck.»

Die Kantone Bern und Baselland sind besonders betroffen

Kein Kanton hat derart viele Spitäler mit zu hohen Werten wie der Kanton Bern, wo insgesamt neun Standorte über dem erwarteten Wert liegen. Ein Muster, wen es trifft, ist dabei nicht erkennbar: Neben dem Inselspital ist auch das Spitalzentrum Biel betroffen; das

ähnlich grosse Spital Thun liegt unter dem Wert. Während das Regionalspital Burgdorf zu viele Wiedereintritte verzeichnete, liegt das ungefähr gleich grosse Spital Münsingen deutlich unter der Norm.

Gundekar Giebel, Sprecher der Berner Gesundheitsdirektion, wiegelt ab. Die Daten hätten nur eine beschränkte Aussagekraft, ein Teil der Wiederaufnahmen entstehe durch interne Verlegungen zwischen Spitalern innerhalb einer Gruppe. Dies trifft allerdings nicht zu. Die Studie rechnet diese Wiedereintritte heraus, wie Regula Heller bestätigt. Immerhin verspricht Giebel, dass der Kanton sich der Sache annehme. Man werde prüfen, ob er bei den betroffenen Spitalern Stellungnahmen einfordern solle. Das Inselspital Bern liess eine Anfrage zu den möglichen Ursachen und allfälligen Massnahmen unbeantwortet.

Vor der Operation nachschauen

Auffällig ist neben der Region Bern auch die Region Basel. Dort wird im Februar über die Fusion der Spitäler der beiden Halbkantone abgestimmt. Die beiden grossen Standorte im Baselbiet in Liestal und im Bruderholz haben deutlich zu viele vermeidbare Wiedereintritte. In der Stadt hat man die Lage offenbar im Griff: Kein einziges Spital taucht in der Statistik mit einem zu hohen Wert auf. Das Kantonsspital Baselland sagt, man sei bereits daran, die Empfehlungen früherer Studien umzusetzen und die Qualität bei den Austritten zu verbessern.

Christina Bachmann hat ihren Eingriff übrigens gut überstanden. Ein erneuter Aufenthalt im Spital war nicht nötig. Und auch ihrer Freundin geht es mittlerweile besser. In Zukunft können sie vor dem Eingriff bei ANQ nachschauen, ob es im Spital, wo sie operiert werden, zu übermässigen Wiedereintritten kommt.

Sonntagszeitung, 16. Dezember 2018

«Ich wäre stolz, ein Schweizer Nobelpreis-Träger zu sein»

Der Krebsforscher Michael N. Hall hat fast alle Preise gewonnen, die man in seiner Branche gewinnen kann – ausser dem Nobelpreis. Der Basler Biochemiker über den Traum vom ewigen Leben, die Zahlen 0046 und die Heilbarkeit von Krebs.

...

Sie selbst haben die Zentrale, die das Wachstum koordiniert, entdeckt: das Enzym TOR.

Richtig. TOR sagt einer Zelle, wann sie wachsen,

also sich teilen muss. In Pflanzen, in Tieren, in Menschen. Aber TOR bewirkt auch, dass Krebszellen wachsen. Krebs ist nichts anderes als das Wachstum von Zellen, die eigentlich nicht wachsen dürften.

Und wie bringt uns Ihre Forschung der Heilung von Krebs näher?

Dank der Entdeckung von TOR wissen wir nun, das ein zentraler Mechanismus das Wachstum von Zellen kontrolliert. Das klingt lächerlich. Doch diese Erkenntnis ist zentral für die Biologie. Denn vorher dachte man, dass ein Organismus wächst, weil er sich ernährt, und wenn er sich nicht ernährt, dann wächst er nicht. Diese Annahme war falsch. Heute ist klar: TOR ist der Schlüssel. Denn nur wenn wir das Zellwachstum beeinflussen können, lässt sich Krebs bekämpfen.

Wie lange geht es, bis aus diesem Wissen ein Medikament entsteht?

Wir entdeckten TOR 1991. Daraufhin starteten namhafte Pharmakonzerne ein Entwicklungsprogramm für ein Medikament. Mittlerweile werden einige davon in klinischen Studien getestet. Aber auch 28 Jahre nach der Entdeckung ist noch kein Medikament auf dem Markt...

Wann werden wir Krebs heilen können?

Darauf gibt es eine optimistische und eine pessimistische Antwort.

Die optimistische zuerst, bitte.

Schon heute gibt es Therapien, die gewisse Krebsarten heilen können. Der letzte Nobelpreis für Medizin ging an Forscher, welche eine Immuntherapie entwickelten, die bei Hautkrebs in 20 Prozent aller Fälle Wirkung zeigt. Das ist ein tolles Resultat. Aber generell bin ich bezüglich der absoluten Heilung von Krebs eher pessimistisch.

Wieso?

Krebs ist eine intelligente Krankheit. Wird sie bekämpft, verändert sie sich. Und dann funktioniert das Medikament nicht mehr.

Das klingt nun wirklich pessimistisch!

Die gute Nachricht ist: Ich denke, wir werden Krebs irgendwann behandeln können wie andere chronische Krankheiten. Nehmen Sie Aids. Es gibt heute Menschen, die ihr ganzes Leben lang Aids-Medikamente nehmen und trotzdem ein mehr oder weniger normales Leben führen. Das wird bei Krebs hoffentlich auch möglich...

Es gibt aber auch komplexere Fragen: Krebsbehandlung ist teuer. Krebsforschung noch teurer. Doch von Krebs sind vor allem alte Menschen betroffen. Lohnt es sich, so viel Geld auszugeben für Menschen, die so oder so bald sterben?

Ich kann Ihnen darauf eine Antwort geben, aber sobald ich Krebs habe, gebe ich Ihnen wohl eine andere. Aber da ist noch ein ande-

res Problem: Medikamente verlängern zwar das Leben. Manchmal ein paar Monate, manchmal ein halbes Jahr, selten mehr als fünf Jahre. Heilen tun sie die Krankheit aber nicht. Die Überlebenschancen von Krebspatienten haben sich in den letzten Jahrzehnten nicht gross verändert. Aber jeder, der ein Krebsmedikament nimmt, hofft, dass er die Ausnahme ist. Wir müssen Krebstherapien verbessern.

Das Wachstumskontroll-Enzym TOR spielt auch beim Alterungsprozess eine wichtige Rolle. Wie alt möchten Sie werden?

100. Aber nur, wenn ich gesund bleibe. Es geht nicht darum, die Lebenserwartung zu verlängern, sondern darum, länger gesund zu bleiben.

Aber ist das möglich?

Es ist das Ziel. Der Schlüssel dazu liegt bei TOR. Nur, wenn wir alle noch länger gesund bleiben und länger leben, dann tauchen ganz neue Fragen auf.

Überbevölkerung zum Beispiel.

Ja, oder die Altersvorsorge. Es gibt sogenannte Wissenschaftler, für mich sind sie keine, die behaupten, dass wir irgendwann 1000 Jahre leben. Das ist Unsinn. Wir sind ein physikalisches Wesen, und dazu gehört, dass wir irgendwann nicht mehr funktionieren. Das ist wie bei einem Gebäude oder bei einem Auto...

Sie kamen 1987 nach Basel. Wie war das damals?

Es war wie eine Zeitreise. Ich kam aus San Francisco, dem Zentrum der Technologie. Wenn ich aus Basel in die Vereinigten Staaten telefonieren wollte, musste mich ein Operateur verbinden. Es gab keine Direktwahl.

Ich nehme an, die Uni Basel hat sich verändert, sonst wären Sie nicht mehr hier.

Das Biozentrum, an dem ich arbeite, war schon damals ein Leuchtturm in der Finsternis. Aber ja, die Uni hat sich verändert. Heute bin ich überzeugt, dass ich an einem anderen Ort nicht denselben Erfolg gehabt hätte wie hier.

Die Schweiz hat gute Universitäten, aber trotzdem schaut man neidisch in die USA. In den Rankings sind die ersten Plätze immer von amerikanischen Unis besetzt.

Die Schweiz hat acht Millionen Einwohner und wird in denselben Kategorien diskutiert wie die USA, obwohl sie da eigentlich von der Grösse her nichts zu suchen hat. Das verdanken wir der Schweizer Politik, welche Bildung, Forschung und Innovation auf äusserst intelligente Art und Weise finanziert. Und die Finanzierung ist sehr stabil. In den USA gibt es das nicht. Dort sind derzeit viele Forschungsarbeiten wegen des Shutdowns auf unbestimmte Zeit unterbrochen. Ich fühle mich hier wie ein Lotto-Gewinner.

In der Schweiz diskutieren wir derzeit intensiv über unsere Beziehungen zur EU. Teil dieser Beziehung ist das Horizon, ein Programm, das Forschungen finanziert. Auch

in der Schweiz. Wie wichtig ist Horizon für Sie?

Extrem wichtig. Gerade bevor Sie reinkamen, bearbeitete ich einen Finanzierungsantrag. Wir bekommen viel Geld von den EU-Millionen. Die Schweiz profitiert mehr davon, als wir finanziell reinstecken.

Wissenschaft ist politisiert. Nicht nur in den USA werden heute wissenschaftliche Fakten wie der Klimawandel bestritten. Spüren Sie das?

Hier nicht, nein. Aber in den USA ist es ein komplettes Desaster. Ich weiss nicht einmal, ob Trump einen wissenschaftlichen Berater hat. Nie hatte ein Präsident einen solchen nötiger als Trump, nie war einer weniger daran interessiert. Aber ganz ehrlich: Welcher Forscher mit Selbstachtung würde diesen Job annehmen?

Letzte Frage: Wenn Sie den Nobelpreis gewinnen würden, wäre das dann ein Schweizer Nobelpreis oder ein amerikanischer?

Nach so vielen Jahren fühle ich mich als Schweizer. Um also auf Ihre Frage zurückzukommen: Ich wäre stolz darauf, ein Schweizer Nobelpreisträger zu sein.

SonntagsBlick Magazin, 20. Januar 2019

Ungleicher Preis poker bei Arzneien

Zur Festlegung der Vergütung neuer Mittel greift das Bundesamt für Gesundheit auf den Vergleich der Auslandpreise zurück. Doch deren wahre Höhe hält die Branche geheim.

Steigende Medikamentenpreise sind ein Politikum. Allein die Ausgaben für neuartige Krebsmittel und Immunsuppressiva wuchsen letztes Jahr laut dem Helsana-Arzneimittelreport um mehr als 14 Prozent. Ihr Anteil an den gesamten Medikamentenausgaben hat die Schwelle von 25 Prozent überschritten.

In der Schweiz setzt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Medikamentenpreise fest. Der Preismechanismus gerät nun zunehmend in die Kritik. Gesundheitsökonominnen wie Guido Klaus von der Helsana, die Nichtregierungsorganisation Public Eye oder Preisüberwacher Stefan Meierhans fordern Reformen, weil das BAG gegenüber der Pharmabranche in einer schwächeren Position sei. «Pharmafirmen sollten weniger Macht haben bei der Bestimmung der Preise», sagt zum Beispiel Preisüberwacher Stefan Meierhans.

Auf dem Papier tönt der Preismechanismus einfach: Der Preis für Mittel, welche die Krankenkassen erstatten müssen, hängt zum einen von den Preisen ab, welche im Ausland für das

entsprechende Mittel bezahlt werden. Der zweite Faktor ist der therapeutische Quervergleich, also was die Behandlung mit vergleichbaren Mitteln kostet und wie hoch der Zusatznutzen des neuen Mittels ist.

Das Amt ist ohne Kenntnis

Das Problem: Das BAG hat keine Ahnung davon, wie viel zum Beispiel ein Krankenversicherer in Deutschland für ein neues Medikament tatsächlich bezahlt. Zwar gibt es offizielle Listenpreise, die publik sind. Aber die zahlt niemand, die Branche vereinbart Rabatte. «Keiner weiss die Nettopreise des anderen», bestätigt das BAG. «Gerade bei hochpreisigen Arzneimitteln ist es Tatsache, dass die international publizierten Preise nicht vergütet werden.»

Daher sagt Helsana-Experte Klaus: «Der Auslandpreisvergleich läuft wegen der gewährten Rabatte ins Leere, er ist ein Auslaufmodell.» Da kein Land die wahren Preise des anderen kennt, könne die Pharmabranche die Länder gegeneinander ausspielen. Die Folge: Die offiziellen Listenpreise sind nur noch Schaufensterpreise. Das räumt auch das BAG ein.

Das Problem: Das Amt selbst macht bei dem Rabattspiel mit. Jüngst hat die «Rundschau» in einem Beitrag gezeigt, wie das BAG und der Roche-Konzern sich jahrelang um den Preis für das Krebsmittel Perjeta gezankt hatten. Die «Rundschau» hat dieser Zeitung dazu Dokumente zukommen lassen. Eigentlich sind Rabatte im Schweizer Preissystem für Medikamente nicht vorgesehen. Laut den Dokumenten gibt es mittlerweile bereits 21 solcher Modelle mit einer sogenannten Rückvergütung.

Dennoch spricht das BAG davon, solche Modelle «nur in Ausnahmefällen» umzusetzen. So etwa für Kombinationstherapien, bei denen zwei oder mehr teure Krebsmittel eingesetzt werden, beispielsweise Roches Bestseller Herceptin und Perjeta. «Die gewährten Rabatte sind reine Hinterzimmerdeals, bei denen das BAG auf das Entgegenkommen der Branche angewiesen ist», urteilt dagegen Guido Klaus von Helsana. Das BAG habe keine rechtliche Handhabe, solche Rabatte zu verlangen oder durchzusetzen.

Man sei «für die Umsetzung von Preismodellen in der Spezialitätenliste von einvernehmlichen Lösungen mit den Pharmaunternehmen abhängig», sagt das BAG selbst. Allerdings würde sich die Branche an die vereinbarten Rabatte halten, die Modelle würden funktionieren.

Einfallstor für Preiserhöhung

Kein Wunder: Denn von hohen Schweizer Listenpreisen profitiert die Branche, wie Preisüberwacher Meierhans moniert: «Die Pharmabranche wünscht einen hohen Schweizer Schaufensterpreis, da auch im Ausland Auslandpreisvergleiche durchgeführt werden und ein hoher Schweizer Preis deshalb für sie vorteilhaft ist.»

Das BAG verweist in diesem Punkt darauf, dass das Amt seine Rabatte öffentlich mache. Dennoch kritisiert die Nichtregierungsorganisation Public Eye die Rabattmodelle wegen ihrer Intransparenz. Diese seien ein Einfallstor für versteckte Preiserhöhungen. So sei der aktuelle Nettopreis von Perjeta mit 2851.77 Franken rund 30 Prozent höher als im Jahr 2013, und dies, obwohl der offizielle Listenpreis um über 12 Prozent gefallen sei. Der Grund sei «ein substanzialer Rückgang des Rückzahlungsbeitrags», hat Public Eye ermittelt.

Die Debatte um die Reform des Systems läuft: Preisüberwacher Meierhans fordert, dass das BAG «vermehrt mit ausländischen Behörden zusammenarbeitet, um seine Verhandlungsmacht zu stärken». Zudem sollten Krankenversicherer bei Medikamentenpreisen ein Antrags- und Rekursrecht bekommen. Doch solange die gesetzlichen Preisregeln im Kern unverändert bleiben, würde laut Helsana-Experte Klaus solch ein Klagegerecht allein wenig bringen. Er will das gesamte System ändern. «Unter anderem müsste der Preis auch mit Rücksicht auf die Bezahlbarkeit für das System festgelegt werden», schlägt er vor. Einen entsprechenden Vorstoss in diese Richtung hat der Ständerat aber jüngst abgelehnt.

Die Pharmaindustrie spricht dagegen von einem «bewährten Preissystem». Dass Rabattlösungen das aktuelle System aushöhlen würden, davon «kann nicht die Rede sein», erklärt der Verband Interpharma. Bei Medikamenten, die bei mehreren Krankheiten eingesetzt werden könnten, sowie bei Kombinationstherapien stosse das System zwar «an seine Grenzen». Daher sei eine «Flexibilisierung des Preissystems nötig, wozu im Einzelfall Preis- und Erstattungsmodelle gehören», so Interpharma.

Tages Anzeiger, 12. Februar 2019

Santésuisse warnt vor hohen Mehrkosten

Laut dem Krankenkassenverband könnte die Pflegeinitiative zum teuersten Volksbegehren aller Zeiten werden.

Kaum ein Berufsstand hat ein derart glänzendes Image: Laut einer Umfrage vertrauen 95 Prozent der Bevölkerung dem Pflegepersonal – ein Wert, von dem Journalisten oder Politiker nur träumen können. Problemlos kamen angesichts dieser weit verbreiteten Sympathie genügend Unterschriften für ein Volksbegehren zusammen, das eine «starke Pflege» fordert. Wer hat schon etwas dagegen, die Frauen und Männer besserzustellen, die sich so aufopferungsvoll um die Patienten in Spitälern und Heimen kümmern? Doch ein zentraler Aspekt wurde bis anhin kaum diskutiert: die Kosten.

Der Bundesrat hat die Initiative zwar im letzten November ohne Gegenvorschlag zur Ablehnung empfohlen. Doch die Gesundheitspolitiker im Nationalrat räumen der Initiative gute Chancen an der Urne ein. Die Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit (SGK) hat deshalb im Januar einen indirekten Gegenvorschlag auf Gesetzesstufe aufgegleist, der die wichtigsten Anliegen der Initianten aufnimmt: Die Politik soll dafür sorgen, dass genügend Pflegepersonal ausgebildet wird und im Beruf bleibt, dies auch mittels einer «angemessenen» Vergütung. Ein weiteres Element ist, dass Pflegefachleute direkt über die Krankenkasse abrechnen dürfen.

Wie das konkret aussehen soll, will die SGK an diesem Donnerstag beraten. In der Krankenkassenbranche ist bereits Nervosität spürbar. «Wir fürchten, dass das Parlament unter dem Druck der Initiative ein reines Wunschkonzert abhält, ohne die finanziellen Folgen im Blick zu haben», sagt Verena Nold, Direktorin von Santésuisse. Der Krankenkassenverband hat deshalb eigene Berechnungen angestellt – und kommt auf alarmierende Zahlen. Auf die Schweiz kämen in absehbarer Zeit Mehrkosten von über 5 Milliarden Franken pro Jahr zu, behauptet Santésuisse. Und dies unabhängig davon, ob die Initiative umgesetzt würde oder der Gegenvorschlag in der aktuell diskutierten Form.

In den nächsten Jahren kommen die Babyboomer ins Pflegeheim oder benötigen Spitexleistungen daheim. Um diesen Andrang zu bewältigen, braucht die Schweiz bis ins Jahr 2030 rund 30 000 zusätzliche Pflegenden, auf Vollzeitpensen gerechnet. Das erhöht die Lohnkosten laut Santésuisse um rund 2,7 Milliarden Franken pro Jahr – völlig unabhängig von der Pflegeinitiative. Doch diese dürfte dazu führen, dass die Einkommen sowohl der bisherigen rund 144 000 wie auch der zusätzlichen Pflegenden steigen. Denn die einfachste Methode, die Attraktivität eines Berufs zu erhöhen, läuft über das Portemonnaie.

Santésuisse geht davon aus, dass Gehaltserhöhungen sowie Massnahmen zur besseren Vereinbarkeit von Familie und Beruf zu 20 Prozent höheren Lohnkosten pro Kopf führen würden. Das ergäbe ein Plus von 3,5 Milliarden Franken im Jahr. Der Krankenkassenverband befürchtet zudem eine Mengenausweitung, die bis zu 1,6 Milliarden Franken kosten würde. Denn die Pflegefachleute dürften künftig ohne Plazet eines Arztes Leistungen abrechnen. Die geforderte Ausbildungsoffensive könnte darüber hinaus mit rund 300 Millionen Franken zu Buche schlagen. Dies unter der Annahme, dass sich ein beträchtlicher Teil des Personals zur nächsthöheren Stufe ausbilden lässt, etwa von der Fachfrau Gesundheit zur Pflegefachfrau – mit entsprechend höheren Einkommen.

Verena Nold sagt, das Berechnungsmodell könne noch verfeinert werden. «Es geht uns vor

allem um die Dimensionen. Wir wollen darauf hinweisen, dass es sehr schnell sehr teuer werden kann, wenn die Initianten erfolgreich sind.» Falls die Berechnungen des Krankenkassenverbands auch nur annähernd stimmen, könnte die so harmlos erscheinende Pflegeinitiative zu einem der kostspieligsten Volksbegehren aller Zeiten werden. Die gut 5 Milliarden Franken entsprächen dem gesamten Armeebudget. Sie würden rund 5 Prozent der Gesundheitsausgaben ausmachen.

Die Schweiz komme gar nicht um attraktivere Bedingungen für den Pflegeberuf herum, argumentieren die Promotoren der Initiative. Doch Santésuisse zieht dies in Zweifel. «Die Bedingungen für die Pflege sind in der Schweiz vergleichsweise gut. Deshalb drängt sich kein Ausbau auf», sagt Direktorin Nold. Sie stützt sich dabei auf internationale Umfragen ab. Demnach ist die Arbeitszufriedenheit der Pflegefachleute nur in norwegischen Spitälern höher als in der Schweiz. Die hiesigen Pflegenden müssen sich um deutlich weniger Patienten pro Schicht kümmern als ihre Kolleginnen in Deutschland oder Spanien. In den Heimen sind 88 Prozent des Pflegepersonals insgesamt zufrieden. Auch die Patienten bewerten die Qualität der Pflege regelmässig als sehr hoch – das wäre kaum der Fall, wenn das Personal permanent überstrapaziert oder demotiviert wäre.

Yvonne Ribi ist Geschäftsführerin des Verbandes der Pflegefachleute (SBK), der die Initiative lanciert hat. Sie sagt, dass die demografische Entwicklung mehr Pflegeleistungen notwendig mache, was zu Mehrkosten führe. Die vom Krankenkassenverband genannten Zahlen beruhten jedoch auf «populistischen, unseriösen Schätzungen». Anstatt konstruktive Vorschläge gegen den Fachkräftemangel auszuarbeiten, würden die Versicherer reine Polemik verbreiten, betont Ribi. «Santésuisse scheint einzig das Ziel zu haben, die Pflegeinitiative zu diskreditieren. Zum Glück sind die Zahlen so hoch, dass jeder Laie merkt, dass sie aus der Luft gegriffen und falsch sind.»

Mit einer eigenen Kostenschätzung Santésuisse kontern will der SBK nicht. «Denn jede Schätzung, die nicht auf verschiedenen Szenarien beruht, ist unseriös.» Ribi würde es begrüssen, wenn das Bundesamt für Gesundheit eine unabhängige Untersuchung in Auftrag gäbe. Sie weist darauf hin, dass Studien belegen würden, dass gut ausgebildetes Personal nicht nur koste, sondern auch Geld spare. Dies müsse zwingend in die Berechnung einbezogen werden. «Wenn wir in die Pflege investieren, wird es weniger Komplikationen, tiefere Infektionsraten und dadurch kürzere Spitalaufenthalte und weniger Spitalwiedereintritte geben.» Und das menschliche Leid bei schlechter und fehlender Pflege sei ein zentraler Faktor, der nicht «monetarisiert» sei.

Die Behauptung, die Rahmenbedingungen für den Pflegeberuf seien heute schon attraktiv genug, hält Ribl für falsch. Sie verweist auf die tiefen Ausbildungszahlen und die «viel zu tiefe» Verweildauer im Beruf von durchschnittlich 15 Jahren. Die Lücken mit ausländischem Personal zu füllen, sei nicht nachhaltig. «Unsere Nachbarländer investieren viel Geld, um ihre Leute wieder zurückzuholen.» Die Gefahr einer Mengenausweitung, die laut Santésuisse enorm teuer werden könnte, sieht sie ebenfalls nicht. «Wenn die Krankenkassen ihrer Kontrollpflicht nachkommen, können Pflegefachpersonen gar keinen zu hohen Bedarf verrechnen.»

Neue Zürcher Zeitung, 4. April 2019

Kommentar der Redaktion

Santésuisse hat in der Vergangenheit schon einmal bewirkt, dass die parlamentarische Initiative Joder nicht durchkam: Diese Initiative wollte die Lage der Pflegefachfrauen verbessern.

Jetzt, im Anschluss an die Einreichung einer sehr erfolgreichen Volksinitiative, welche die gleichen Ziele der damaligen Initiative Joder vertritt, wartet Santésuisse sofort wieder mit Fantasiezahlen auf, um die Bevölkerung schon jetzt gegen die Initiative zu sensibilisieren.

Wir werden in den nächsten Monaten diesbezüglich noch einiges erleben...!

Gesundheitsreform steht auf der Kippe

Nach der erfolglosen Forderung nach einer Franchisenerhöhung steht die nächste Gesundheitsreform vor dem Absturz. Die bürgerliche Koalition bröckelt.

Der lange Arm der Wahlen? Noch bis vor kurzem war die Gesundheitsreform für eine einheitliche Finanzierung von ambulanten und stationären Leistungen auf gutem Weg. Eine solide Mehrheit der Gesundheitskommission unterstützte das Projekt, kein grosser Player wehrt sich bislang dagegen. Doch wenn sich die Kommission heute und morgen über die Vorlage beugt – und über die Weiterführung entscheidet, ist der Ausgang ungewiss.

Seit der Session im März wackeln die Gewissheiten. Die Zusammenarbeit im bürgerlichen Block bröckelt. Die Skepsis, ob Gesundheitsreformen derzeit möglich sind, wächst. Die Debatte um eine Franchisenerhöhung um 50

Franken zur Entlastung der Prämienzahler steht sinnbildlich für das Scheitern. Die Minireform veranlasste SVP- und CVP-Politiker zu spektakulären Pirouetten: Auf einmal wollten sie die bereits besiegelte Reform den Bürgern nicht mehr zumuten. Sechs Monate vor den Wahlen wollten sie nicht hinstehen und erklären, wieso die Patienten mehr aus dem eigenen Sack bezahlen sollen.

Fehlanreize im System

Über das Scheitern dieser Änderung braucht sich heute niemand mehr zu ärgern: Sie hätte das Gesundheitswesen nicht wesentlich vorangebracht, sie gehört zur Kategorie Pflasterlipolitik.

Doch mit der einheitlichen Finanzierung von Gesundheitsleistungen steht eine Reform vor dem Absturz, an der die Gesundheitskommission seit zehn Jahren gearbeitet hat. Die Motivation? Fehlanreize tilgen. Heute ist es für Krankenversicherer attraktiver, einen Leistenbruch stationär behandeln zu lassen, obwohl das unter dem Strich teurer und medizinisch gar nicht nötig ist. Der Grund, wieso es trotzdem noch passiert: die Finanzierung. Der Eingriff kostet mit Spitalaufenthalt 4760 Franken. Davon zahlt die Krankenkasse 45 Prozent, also 2142 Franken. Wäre die Leiste ambulant behandelt worden, hätte die Krankenkasse für den Eingriff hundert Prozent, also 3032 Franken, bezahlt.

Da freut sich der Dritte

Dieser Fehlanreiz ist ein unnötiger Treiber der Gesundheitskosten. Die Kommission arbeitete daran, ihn auszumerzen, führte Gespräche und überzeugte Verbände. Im sonst so streitanfälligen Gesundheitswesen stellt sich kein einziger Akteur gegen das Projekt. Ärzte, Spitäler, Apotheker, Versicherungen, Patienten- und Konsumentenschützer ziehen alle am gleichen Strick. Nur die Kantone haben die Vorlage mit zusätzlichen Wünschen aufgeladen: Sie wollen sämtliche medizinische Leistungen einer einheitlichen Finanzierung unterstellen – nebst stationären und ambulanten auch Pflegeleistungen. Die Forderung ist zwar konsequent, würde das Projekt aber um Jahre zurückwerfen: Jeder Kanton führt ein eigenes System der Pflegefinanzierung. Es fehlen schlicht Daten, um einen sinnvollen Verteilschlüssel zu berechnen.

Doch das ist nicht der einzige Grund, wieso die Unterstützung schwindet. Die SVP zeigt sich wankelmütig, obwohl sie das Projekt jahrelang unterstützt hat. Fraktionschef Thomas Aeschi beantragt, auf die Vorlage gar nicht erst einzutreten. Das Motiv lässt sich aber nicht ergründen. Ob ihm die Parteikollegen folgen, entscheidet sich heute. Klar ist: Ohne die Unterstützung der SVP reicht es für eine Mehrheit nicht.

Aargauer Zeitung, 4. April 2019

Comment la Chine veut s'affirmer dans la pharmacie

D'ici à 2030, le pays pourrait devenir le premier marché de la planète, devant les Etats-Unis.

Elles sont presque toutes là. Les Big Pharma internationales ont répondu à l'appel du gouvernement chinois pour participer, entre les 5 et 10 novembre, à Shanghai, à l'Exposition internationale d'importation de la Chine. Derrière le stand d'AstraZeneca, de Roche ou de Bayer, celui de Merck veut éclipser ceux de Novartis ou de Sanofi, ayant convié une poignée de journalistes français sur place.

Pour la fine fleur du secteur, pas question de rater un tel événement, car l'empire du Milieu, 1,4 milliard d'habitants, est devenu, en moins de dix ans, le second marché de la planète, à près de 110 milliards d'euros. D'ici à 2030, il pourrait devenir le premier, devant les Etats-Unis. Pas question pour les sociétés étrangères, dont la présence est «tolérée», selon un patron du secteur, de renoncer aux 25% de part de ce gigantesque marché qu'ils ont réussi à gagner ces dernières années.

Mais la Chine a bien l'intention de créer ses propres géants. Dans le cadre du plan «Made in China 2025», Pékin souhaite qu'au moins cent sociétés pharmaceutiques chinoises puissent exporter des médicaments dans les grands marchés de la planète, en atteignant une production au standard international d'ici à 2020. Car, pour l'instant, la majorité des 4100 sites chinois n'atteignent pas ces niveaux.

Toujours selon les directives du gouvernement, les entreprises chinoises devront enregistrer entre cinq et dix traitements de dernière génération auprès des autorités de certification américaines et européennes. «C'est une sacrée gageure, juge le consultant indépendant Olivier Milcamps. On part de très loin, car les acteurs locaux investissent bien moins en recherche et développement que les acteurs internationaux.»

«[En 2017], le taux de croissance du secteur se situait entre 3 % et 4 %, mais, pour les multinationales, la croissance se comptait à deux chiffres», constate Jean-Christophe Poinreau, le patron de Sanofi en Chine. Offrant des traitements plus récents, sans équivalents génériques chinois, les Big Pharma profitent de l'immense marché chinois. «Les besoins dans le pays sont aujourd'hui énormes, avec le vieillissement de la population et l'irruption de multiples maladies chroniques, comme le diabète ou le cancer, dus à la sédentarisation et au brusque changement des habitudes alimentaires», ajoute-t-il.

Pendant longtemps, l'Etat a traîné des pieds pour autoriser ou rembourser des traitements étrangers. Depuis 2017, plus besoin d'organiser localement des essais cliniques pour lancer une molécule déjà approuvée aux Etats-Unis ou en Europe. De même, depuis l'été 2018, les droits de douane de vingt-huit classes de médicaments ont été supprimés.

En revanche, pour rendre son médicament remboursable au niveau national, puis provincial, «les négociations sont dures», confirme-t-on chez Roche, qui a récemment réussi à enregistrer son Herceptin, un médicament contre le cancer du sein. Le groupe suisse a dû consentir une baisse de 70% de son tarif. Conséquence: les ventes ont bondi de 400%.

Ce que les Big Pharma perdent, au départ, en prix, elles le gagnent en volume. «Les patients se tournent vers nos traitements, assure M. Pointeau. Les malades privilégient un générique, mais s'ils peuvent s'offrir la molécule originale, ils le font sans hésiter.» Pour certaines multinationales, c'est une bonne affaire. Du fait de la médiocrité des nombreux médicaments génériques chinois et de la méfiance des habitants envers le système et l'industrie de la santé, ils peuvent écouler des produits originaux pourtant déjà «génériques» en Europe ou aux Etats-Unis.

Standards de qualité relevés

Au moyen terme, cependant, la Chine entend bien reprendre la main. «Pour réussir, le pays fait du classique, analyse Guillaume Zagury, médecin urgentiste et l'un des dirigeants d'Oasis, un hôpital international privé de Pékin. Il fait venir les meilleurs groupes internationaux, il capte le savoir et espère créer ensuite ses propres Big Pharma.»

Grâce au relèvement du niveau des standards de qualité, la Chine a avant tout décidé d'assainir et de consolider tout son secteur pharmaceutique. Aujourd'hui, les plus grandes entreprises, comme l'américain Pfizer ou les chinois Yangzi River et Jiangsu Hengrui, détiennent moins de 3% de part de marché dans le pays. En remontant ainsi les standards, l'Etat veut obliger les plus petites sociétés, qui ne peuvent investir pour se mettre à niveau, à se vendre à de plus grosses ou à fermer. Les Yangzi River, Jiangsu Hengrui ou Fosun Pharma pourront dès lors accroître leurs volumes de ventes, donc leurs revenus, afin de mobiliser assez de moyens pour développer des traitements de dernière génération (génétiques ou biologiques).

Dans le même temps, Pékin veut également s'appuyer sur les *returnees* («rapatriés») pour renforcer tout son secteur pharmaceutique. «De nombreux chercheurs chinois, envoyés ces vingt dernières années aux Etats-Unis, en Europe ou

ailleurs, sont aujourd'hui incités à revenir pour créer leur société ou pour renforcer les sociétés locales», confirme Olivier Milcamps.

«La force de ce pays, c'est qu'il va vite. Le système de santé rattrape son retard à vitesse grand V, juge M. Zagury. En matière d'innovation, il est certes en retard, mais il met des moyens colossaux pour [le] combler.» Exemple, l'hôpital numérique est en pleine croissance, avec 400 millions de consultations médicales en ligne prévues en 2018, contre zéro en 2016. De même, dans la génétique, des patients atteints de cancer ont déjà été guéris lors d'essais cliniques. «Ils vont d'autant plus vite, ajoute un expert, qu'ils ne s'embarrassent pas vraiment d'éthique pour réussir.»

Le Monde, 13 novembre 2018

La pharmacie droguée aux acquisitions

Voilà un secteur qui ne connaît ni frontières ni pause dans son appétit d'acquisitions: la pharmacie. Depuis le premier janvier, l'américain Bristol-Myers Squibb a annoncé le plus grand rachat de l'histoire de la biotechnologie, le japonais Takeda a finalisé celui de l'irlandais Shire pour plus de 50 milliards d'euros et, hier, c'était au tour de l'américain Eli Lilly de mettre la main sur son compatriote Loxo Oncology pour 8 milliards de dollars (7 milliards d'euros). Une fébrilité qui se traduit même sur les marchés boursiers par une hausse de près de 10% en une semaine seulement de l'indice du secteur sur la Bourse américaine des valeurs technologiques, le Nasdaq.

Comme dans l'agroalimentaire, les cessions et les acquisitions sont partie intégrante de la stratégie des entreprises du médicament. A la manière des holdings financières, elles recomposent en permanence leur portefeuille de produits en fonction des opportunités et de leur position concurrentielle sur le marché. Deux facteurs les poussent sans arrêt à modifier leur périmètre. Le premier, le plus fondamental, est l'évolution des priorités de santé. Aux épidémies ravageuses d'avant-guerre, puis à l'essor des maladies cardio-vasculaires durant les «trente glorieuses» ont succédé les affections chroniques de longue durée, comme le diabète et les cancers. Comme son nom l'indique, Loxo Oncology est un spécialiste de ce domaine et Celgene est la star des traitements biotechnologiques contre certains cancers.

Tout à fait le genre de sociétés qui attirent les grands laboratoires, historiquement plus chimistes que biologistes, par leurs compétences en matière de nouveaux traitements,

souvent à base de manipulation génétique. Il est devenu plus intéressant, et rapide, pour les ténors du secteur d'acheter des sociétés avec des produits déjà existants plutôt que de tenter de les développer en interne. Une manière d'externaliser une recherche de plus en plus hasardeuse et coûteuse.

Des caisses pleines

La deuxième raison qui pousse aux acquisitions est la pression exercée par les autorités de santé dans tous les pays développés. Pour contenir l'explosion du prix des traitements, notamment due au vieillissement des populations et à la complexité du traitement des nouvelles maladies chroniques, et face à des budgets de couverture santé de plus en plus contraints, les gouvernements mènent la guerre tarifaire. Ils s'appuient pour cela sur les biosimilaires et autres génériques qui profitent de l'expiration des brevets pour casser les prix. Les grands laboratoires cherchent donc à se renforcer dans certains domaines pour accroître leur pouvoir de négociation et à se désengager d'autres où ils sont plus faibles. Leur obsession est en permanence de remplir le tuyau de médicaments neufs et sans concurrence.

Une boulimie rendue possible par des caisses pleines à milliards. Avec la réforme fiscale américaine, les géants de la pharmacie ouvrent sans difficulté leur portefeuille pour préparer l'avenir et réduire la concurrence. Le capitalisme financier ne profite pas qu'à la finance.

Le Monde, 9 janvier 2019

La recette du «régime de santé planétaire»

Une commission internationale d'experts prône un changement profond des modes de production et de consommation.

Comment nourrir 10 milliards d'individus en 2050, tout en améliorant la santé humaine et en préservant la planète? Le défi est immense... mais il peut être tenu. C'est la conclusion, pour une fois optimiste, d'une équipe de trente-sept experts de seize pays qui, pendant trois ans, ont collaboré dans le cadre d'une commission formée par la revue médicale britannique *The Lancet* et la fondation EAT, avec un financement du Wellcome Trust britannique.

Ces scientifiques issus de plusieurs disciplines (santé publique, nutrition, agriculture, sciences politiques, environnement, etc.) livrent, dans une volumineuse étude publiée jeudi 17 janvier, la recette d'un «régime de santé planétaire». A la clé, un changement radical de nos modes de production et de consommation.

Aujourd'hui, rappellent les auteurs, les déficiences ou les excès alimentaires constituent «un risque de maladie et de mortalité plus grand que les rapports sexuels non protégés, l'alcool, les drogues et le tabac cumulés». Tandis que plus de 820 millions de personnes dans le monde souffrent de sous-nutrition, 2,4 milliards sont au contraire en situation de surconsommation, cause notamment de diabète, d'hypertension et de troubles cardiovasculaires. Et plus de 2 milliards d'individus présentent une carence en micronutriments.

Menu-type

Dans le même temps, la production agroalimentaire est «le principal facteur de dégradation de l'environnement et de transgression des limites planétaires». Responsable de près de 30% des émissions mondiales de gaz à effet de serre, elle mobilise environ 40% des terres et représente 70% de la consommation d'eau douce. En outre, plus de 30% des stocks de poissons sont surexploités.

Pourtant, affirment les chercheurs, même dans un contexte de croissance démographique, il est possible de manger de façon à la fois plus saine et plus durable.

Il ne s'agit pas de mettre l'humanité à la diète. L'apport journalier préconisé est de 2500 calories, ce qui représente une restriction par rapport à la moyenne actuelle des pays riches (3700 calories), mais un gain par rapport à celle des pays pauvres (2200 calories). L'objectif n'est pas non plus d'imposer un régime unique. Au milieu du siècle, il y aura toujours place, autour de la table, pour les amateurs de viande comme pour les végétariens ou les végétans.

Néanmoins, sur les seuls critères de santé publique, les experts préconisent un menu-type donnant la primauté aux légumes et aux fruits, dont chacun devrait consommer 500 grammes par jour. S'ajoutent dans l'assiette des céréales complètes fournissant plus du tiers de l'apport calorique, des produits laitiers, quelques cuillères d'huile végétale de préférence insaturée, et peu de sucres ajoutés.

Quant aux protéines, elles sont majoritairement d'origine végétale (125 grammes par jour). La ration journalière recommandée de viande rouge est de 14 grammes seulement – soit un steak ou hamburger hebdomadaire –, et celle de volaille et de poisson d'environ le double. Globalement, précisent les chercheurs, une alimentation saine suppose de «doubler la consommation mondiale de fruits, de légumes, de noix et de légumineuses» et de «réduire de plus de 50% celle de viande rouge et de sucres».

Ce repas standard est évidemment flexible pour tenir compte de la diversité «des systèmes agricoles, des traditions culturelles et des préférences individuelles». Mais aussi des différences de niveau de vie entre pays et de l'inégalité d'accès aux ressources alimentaires. Pour s'y conformer, un Nord-Américain devrait diviser par plus de six sa ration actuelle de viande rouge, tandis qu'un habitant d'Asie du Sud-Est devrait la multiplier par deux. Moyennant quoi, calculent les auteurs de l'étude, environ 11 millions de morts prématurées pourraient être évitées chaque année dans le monde. Ce qui réduirait de plus de 20% la mortalité des adultes.

La planète en tirerait, elle aussi, bénéfice. Un tel régime serait en effet compatible avec une production alimentaire qui n'exploiterait pas les écosystèmes au-delà de leurs limites. Il permettrait de stabiliser autour de leur niveau actuel les émissions des puissants gaz à effet de serre que sont le méthane et l'oxyde nitreux (5 milliards de tonnes équivalent CO₂ par an), de même que la superficie des terres occupées par l'agriculture (13 millions de km²) et les prélèvements d'eaux de surface ou souterraines (2500 milliards de mètres cubes). Ce qui, compte tenu d'une population mondiale plus nombreuse d'un tiers en 2050 qu'aujourd'hui, exige une baisse de même niveau de la pression exercée par chaque habitant sur la nature.

L'utilisation d'engrais azotés et phosphatés, source de pollution des milieux aquatiques, devrait cependant être fortement réduite par rapport aux pratiques présentes. Quant à la biodiversité, elle ne s'en porterait que mieux, avec une baisse du nombre d'espèces menacées d'extinction.

«Révolution agricole»

Encore faut-il convaincre les peuples, les gouvernements et l'industrie agroalimentaire de s'engager dans une mutation que les chercheurs qualifient de «nouvelle révolution agricole mondiale». Ces derniers proposent cinq «stratégies», qui ne pourront être mises en œuvre qu'à l'échelle du globe: un engagement international pour une transition vers une alimentation saine; une réorientation des priorités agricoles vers des produits de plus grande qualité; une intensification de la production alimentaire, mais sur un modèle durable; une gouvernance forte et coordonnée des terres et des océans; enfin, une réduction au moins de moitié des pertes et des gaspillages (30% de la production actuelle de denrées).

«Nos travaux montrent qu'une alimentation meilleure pour la santé est meilleure pour l'environnement», affirme Fabrice De Clerck, directeur de la recherche de la Fondation

EAT et cosignataire de la publication. *Il faut commencer par avoir un objectif commun. Le régime de santé planétaire que nous préconisons devrait être l'équivalent, dans le domaine alimentaire, de l'objectif de moins de 2° C de réchauffement que se sont fixé les Etats dans le domaine du climat.* La bonne nouvelle, soulignent les experts, est que la solution est «à notre portée».

Le Monde, 18 janvier 2019

Une étude confirme le lien entre glyphosate et lymphome

Une publication américaine décrit un risque accru de 41% pour les travailleurs les plus exposés.

C'est le dernier épisode en date du feuilleton scientifique sur le glyphosate. Selon une nouvelle étude publiée le 10 février, le risque de développer un lymphome non hodgkinien (LNH), une forme rare de cancer du sang, est accru de 41% pour les travailleurs les plus exposés. Inventé par Monsanto, l'herbicide vendu sous le nom commercial de Roundup est aujourd'hui le plus utilisé au monde.

«Ces résultats sont très convaincants», a expliqué l'une des auteures, Emanuela Taioli, professeure d'épidémiologie à l'Icahn School of Medicine at Mount Sinai (New York), jointe par *Le Monde*. La publication, qui regroupe les données de toutes les études épidémiologiques existantes, montre une augmentation du risque de lymphome pour les personnes qui ont été très exposées non pas aux glyphosate seul, mais aux produits formulés à base de glyphosate, dans les conditions réelles d'utilisation et d'exposition.

Et à n'en pas douter, ces conclusions auront un retentissement dans les tribunaux. A ce jour, 9 000 procédures judiciaires sont en cours au Etats-Unis contre Monsanto, intentées par des personnes atteintes de lymphome, ou par leur famille, pour celles qui sont mortes. Toutes estiment le glyphosate responsable de leur maladie.

Ces plaintes s'appuient notamment sur les conclusions du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). En mars 2015, cette agence des Nations unies avait classifié le glyphosate comme «cancérogène probable». Une décision qui a été à l'origine d'une controverse internationale sur la dangerosité de l'herbicide. Elle s'opposait en effet aux conclusions de la plupart des agences réglementaires à tra-

vers le monde, dont l'Autorité européenne de sécurité des aliments et l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA)...

L'étude réalisée par Emanuela Taioli et ses consœurs est une méta-analyse, c'est-à-dire que ses auteures ont agrégé les résultats de plusieurs études afin de donner un poids statistique plus important à leurs conclusions. En l'occurrence: cinq études dites «cas témoins» (historique d'usage du produit par des personnes malades, comparé à celui des personnes non touchées par la maladie) et une étude ayant suivi au cours du temps des travailleurs agricoles exposés (étude de cohorte) aux Etats-Unis, au Canada, en Suède et en France – soit six études au total. Le nombre d'études épidémiologiques ayant tenté de jauger le lien entre une exposition au glyphosate/ roundup et l'apparition de lymphomes non hodgkiniens est, en effet, très limité.

C'est pour cette raison que les scientifiques ont jugé nécessaire d'intégrer les données les plus récentes, issues de l'Agricultural Health Study (AHS). Menée aux Etats-Unis depuis 1993, cette étude de cohorte suivant 50 000 travailleurs agricoles a donné lieu à plusieurs dizaines de publications sur des questions très diverses. La dernière livraison concernant l'exposition au glyphosate, publiée en ligne en novembre 2017, ne montrait pas d'association avec les lymphomes...

L'étude des Américaines vient mettre à mal cette apparente unanimité. En effet, trois des cinq auteures, dont Emanuela Taioli, ont participé au panel d'experts sur le glyphosate mis en place par l'agence américaine EPA en 2016. L'EPA avait alors conclu que le glyphosate n'était pas cancérigène.

Mais, raconte l'épidémiologiste, la majorité des experts constituant le panel, appelés à débattre sans avoir de voix délibérative, n'étaient «pas heureux» de cette décision. Au vu des données scientifiques, concernant en particulier les études sur l'animal, ils avaient estimé que le glyphosate est bel et bien cancérigène.

«Frustrées», les trois scientifiques ont donc attendu que s'écoule l'année de délai figurant dans l'accord de confidentialité que l'EPA leur avait fait signer pour reprendre les données, effectuer leur propre analyse, et la publier dans une revue après examen par un comité de lecture. L'usage massif et croissant du glyphosate, concluent-elles dans l'article, «soulève de graves problèmes de santé».

Le Monde, 19 février 2019

L'espérance de vie en panne

Depuis plus d'un siècle, l'augmentation quasi ininterrompue de l'espérance de vie a constitué dans les sociétés occidentales un indicateur essentiel de l'amélioration de l'existence. Malgré les guerres, les crises économiques, les épidémies, les doutes sur l'évolution de l'humanité, la perspective de vivre de plus en plus longtemps donnait le sentiment d'un continuum rassurant. Demain serait forcément meilleur puisque la mort était progressivement repoussée.

Cette perspective a permis à certains progressistes invétérés de relativiser tous les fléaux, de la pollution chimique au réchauffement climatique, en passant par le creusement des inégalités. Quelle que soit la nature des menaces, chaque trimestre gagné était vécu comme une petite victoire de l'homme sur son destin. Pourtant, après avoir augmenté de trente ans depuis le début du XX^e siècle, l'espérance de vie plafonne en France depuis quatre ans. Selon l'Insee, celle des hommes s'établit à 79,4 ans, contre 85,3 ans pour les femmes. Même l'indicateur d'«espérance de vie en bonne santé» fait du surplace depuis dix ans.

On peut se rassurer en constatant que le phénomène, bien qu'inédit, n'est pas propre à la France. En Allemagne, aux Pays-Bas, en Australie, en Grande-Bretagne, partout au sein du monde développé l'inflexion est sensible. Aux Etats-Unis, on observe même depuis trois ans un recul inquiétant de l'espérance de vie, notamment du fait d'une explosion des overdoses médicamenteuses, des suicides et des maladies chroniques provoquées par l'obésité.

Le constat interroge d'autant plus en France que ces fléaux ont frappé dans des proportions moindres. L'une des hypothèses consiste à mettre en cause la convergence des modes de vie entre les hommes et les femmes. Ces dernières travaillent de plus en plus, dans des métiers de plus en plus stressants, tout en conservant une charge ménagère plus importante que les hommes, fument désormais presque autant, et voient finalement leur traditionnel avantage diminuer.

Autre piste à ne pas négliger: le creusement des inégalités qui tarade les sociétés occidentales. Même si celui-ci reste moins marqué en France, l'Insee constate qu'un individu qui appartient à la catégorie des 5% les plus pauvres a une espérance de vie inférieure de treize ans à un autre faisant partie des 5% les plus riches. On imagine sans mal que le déclin des classes moyennes observé un peu partout ne peut que tirer l'ensemble vers le bas en termes d'espérance de vie.

L'indicateur ne doit pas être interprété comme une anticipation du monde de demain, mais bien comme une photographie de la société d'aujourd'hui. Et celle-ci n'est pas très rassurante. Après la panne de l'ascenseur social, vivrait-on une «panne» de l'espérance de vie? S'agit-il d'un simple passage à vide ou d'une crise plus profonde, maladie de civilisation faite de creusement des inégalités sociales, de crise environnementale, de ralentissement de la diffusion du progrès médical au plus grand nombre? Est-ce carrément le signe que l'on s'approche des limites de la longévité humaine et que, sauf à se jeter dans les bras des apprentis sorciers post-humanistes, il faudra en prendre son parti?

Il est encore trop tôt pour le dire. Mais le temps où la croissance inexorable de l'espérance de vie permettait de tout justifier, ou du moins de nous rassurer collectivement, est derrière nous. Cela doit nous inviter à réfléchir différemment sur l'évolution du monde fini dans lequel nous vivons.

Le Monde, 20 février 2019

La Cour de cassation ouvre, en théorie, l'indemnisation du préjudice d'anxiété à tous les travailleurs de l'amiante

Tout salarié peut désormais obtenir des dommages et intérêts à ce titre s'il peut prouver un risque élevé de développer une pathologie grave et un manquement de son employeur à son obligation de sécurité.

La Cour de cassation est, parfois, capable d'autocritique. L'arrêt qu'elle a rendu, vendredi 5 avril, en témoigne. Il permet désormais à tout salarié, non malade, mais présentant un «risque élevé» de développer une pathologie mortelle en raison de son exposition aux poussières d'amiante, de demander réparation de son «préjudice d'anxiété», sous certaines conditions.

Reconnue cancérigène par le Centre international de recherche sur le cancer dès 1973 – mais seulement interdite en France en 1997, car les autorités nationales arguaient jusqu'alors de son «usage contrôlé» –, l'amiante, fibre naturelle utilisée massivement dans le monde entier pour ses qualités ignifuges et isolantes, a causé un véritable scandale sanitaire.

Mine de rien, la décision de la haute juridiction représente donc une petite révolution dans la jurisprudence, même si elle n'évite pas certains écueils. «Le salarié qui justifie d'une exposition

à l'amiante générant un risque élevé de développer une pathologie grave peut agir contre son employeur pour manquement de ce dernier à son obligation de sécurité, quand bien même il n'aurait pas travaillé dans l'un des établissements figurant sur les listes d'employeurs bénéficiaire de l'aide à la cessation anticipée des travailleurs de l'amiante (Acaata)», dit l'arrêt. Ce jugement marque donc théoriquement la fin du traitement inégalitaire auquel étaient soumis les travailleurs ayant inhalé des fibres d'amiante.

Revenir à davantage d'équité

Consacrée en 2010 par la Cour de cassation, juge du droit, la reconnaissance du préjudice moral d'anxiété était jusqu'ici strictement limitée aux salariés dont l'établissement employeur était inscrit sur une liste fixée par arrêté ministériel ouvrant droit à l'Acaata.

Considérée comme particulièrement arbitraire, cette jurisprudence a rapidement suscité des critiques et... la résistance des juridictions d'appel. Ainsi, le 29 mars 2018, la Cour d'appel de Paris a-t-elle donné raison à un ancien salarié d'une centrale thermique d'EDF de la région parisienne qui sollicitait la réparation de son préjudice d'anxiété pour avoir été exposé à des fibres d'amiante entre 1973 et 1988, alors que cette centrale ne figurait pas sur la fameuse «liste». La juridiction lui a accordé la somme de 10 000 euros de dommages et intérêts. Et elle a fait de même pour 108 de ses collègues figurant dans le même recours.

Ce camouflet a incité la Cour de cassation à revoir prestement sa copie. Le 22 mars, réunie en assemblée plénière – sa formation la plus solennelle –, la haute juridiction a profité du pourvoi formé par EDF dans le dossier du chaudronnier pour examiner les moyens de revenir à davantage d'équité. «De nombreux salariés» dont l'angoisse de développer une pathologie liée à l'amiante ne pouvait être indemnisée jusqu'ici «ont pu être exposés à l'inhalation de poussières d'amiante dans des conditions de nature à compromettre gravement leur santé», conclut l'arrêt du 5 avril...

Avec des délais de latence de plusieurs dizaines d'années, l'amiante provoque notam-

ment un cancer spécifique de la plèvre, le mésothéliome. Son inhalation est également responsable de 10% à 20% des cancers du poumon. En France, selon les autorités sanitaires, il cause environ 3 000 morts par cancer chaque année et, selon une étude de 2012 de l'Institut de veille sanitaire – devenue Santé Publique France en 2016 –, il devrait en provoquer au total entre 130 000 et 180 000 morts.

Le Monde, 6 avril 2019

Kommentar der Redaktion

Der Beschluss dieses französischen Gerichts ist insoweit revolutionär, da er nicht nur die bewiesenen Folgen von Asbest berücksichtigt, sondern auch die Angst, infolge Asbests zu erkranken. In der Schweiz haben wir leider eine sehr konservative juristische Praxis, die auch schon vom Europäischen Gerichtshof gerügt wurde. Zurzeit ist es undenkbar, selbst bei bewiesenen schweren Schäden, eine Verlängerung der Anmeldefrist jenseits von 20 Jahren zu erreichen. Vielleicht kann aber dieses französische Urteil auch in der Schweiz in nächster Zukunft einiges in Bewegung setzen.

Glaxo Makes Big Cancer-Drug Bet

Deal for Tesaro thrusts British company into highly competitive arena.

GlaxoSmithKline PLC on Monday said it would buy cancer-focused drug company Tesaro Inc. for about \$4.16 billion, positioning the health-care giant in a promising, but fiercely competitive, area of medicine.

Britain's Glaxo agreed to pay \$75 a share in cash for the Waltham, Mass.-based company, a premium of 61% on its closing price Friday. Including debt, the deal is valued at \$5.1 billion.

The acquisition hands Glaxo Tesaro's ovarian cancer drug Zejula, which went on sale in the U.S. and Europe last year. Zejula is one of a new class of drugs known as PARP inhibitors, which have increased survival rates for women with recurrent ovarian cancer. PARP inhibitors are also showing promise in other forms of cancer, such as lung, breast and prostate.

But in buying Zejula, Glaxo is entering a competitive arena.

AstraZeneca PLC's Lynparza is the market leader, and a third PARP inhibitor from Boulder, Colo.-based biotech company Clovis Oncology is also jostling for market share. All three are also racing to test their PARP inhibitors in other cancer types.

Zejula's sales have lagged behind rivals, with doctors and industry officials saying the treatment's side-effect profile is worse than the other drugs.

These concerns have given would-be buyers of Tesaro pause in the past. The company unsuccessfully explored the possibility of a sale more than a year ago. Since then, before Monday's announcement, its share price has fallen.

Glaxo investors appeared cool on the deal Monday, with its shares declining almost 8%. Analysts expressed surprise at the deal, pointing to the apparent lack of overlap with Glaxo's existing cancer pipeline and Zejula's less favorable side-effect profile. Tesaro's stock soared nearly 59%.

Glaxo's Chief Scientific Officer Hal Barron said a clinical study that is due to publish results in the second half of next year could expand Zejula's use to women at an earlier stage of ovarian cancer, boosting sales.

Dr. Barron also pointed to a growing body of research suggesting that PARP inhibitors combined with other cancer drugs could prove powerful in treating a range of cancers that exhibit a particular genetic defect...

The Wall Street Journal, 4 December 2018

Lifetime Achievement Award presented in Vienna to Dr. med. Alberto Costa, founder of the Ticino Breast Unit

The Lifetime Achievement Award is presented since 2015 by the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group to an international well-known personality in the field of breast surgery, diagnosis and therapy. Important basics are also interdisciplinarity, a scientific background, education and a broad network beyond national borders. International prominence for at least 20 years in the field of breast cancer therapy as well as lectures and presentations at international meetings on a regular basis are crucial.

The receiver of this award should also be outstanding on a special field. For the 2019 edition of the award, presented in Vienna last 19th March, during the International Breast Surgery Day, the chosen field was the education and support of young breast cancer scientists and researchers. On the basis of these criteria the 3rd ABCCS Lifetime Achievement Award was presented by Prof. Dr. med. Florian Fizal, Head of the University of Vienna Breast Centre, to Dr. med. Alberto Costa, founder of the Ticino Breast Unit and Secretary General of the European School of Oncology since 1982.

Dr. med. Alberto Costa was born in Biella, Italy, in 1951 and graduated in medicine at Milan University in 1976. Having accepted to spend his first training at Istituto Tumori in Milan, he had the chance to work with both Gianni Bonadonna (at the time developing his CMF regimen) and Umberto Veronesi (right at the start of the Milan I trial which will demonstrate the efficacy of conservative surgery). Costa developed his own clinical research programme joining the Michael Sporn cancer chemoprevention group in Bethesda in 1985 and publishing the first paper on fenretinide (4 HPR) in breast cancer prevention.

As a surgeon, Costa pioneered the nipple sparing mastectomy approach and the concept of partial radiotherapy by being the first in Italy and Switzerland to experiment the Mammosite device. He contributed to the development of the sentinel node procedure and to the study of IORT, intraoperative radiotherapy at the European Institute of Oncology in Milan.



From left: Dr. med. Alberto Costa, Prof. Dr. med. Florian Fizal

As leader of the European School of Oncology, Alberto Costa has contributed to the education and training of several young breast surgeons and oncologists. He also supported the idea of developing the area of advanced breast cancer (ABC), as proposed by Dr. med. Fatima Cardoso and since 2005 he has co-chaired with her the international conference ABC in Lisbon, Portugal. Costa was also instrumental in designing and launching the first patients advocated breast cancer coalition, Europa Donna, now active in nearly 50 countries.

Invited by Prof. Dr. med. Franco Cavalli in 2003 to reorganise breast cancer services in the Italian speaking part of Switzerland, Alberto Costa founded the Centro di Senologia della Svizzera Italiana by concentrating all surgical activities in two centres (Bellinzona and Lugano), introducing the concept of pathology services directly in the surgical theatre (sentinel node frozen sections and margin control) and investing in the training of dedicated surgeons. The Ticino Breast Unit has now 4 dedicated surgeons performing more than 50 operations per year and has both the European quality of care certification (EU-SOMA) and the Swiss one (Label Q of the Swiss League against cancer). Alberto Costa retired from clinical activity in 2018 and the head of the Ticino Breast Unit is currently Dr. med. Francesco Meani, his co-worker for many years.

Parlament verwirft unfaire Erhöhung der Franchise

Weil die Gesundheitskosten und damit die Krankenkassen-Prämien stetig steigen, sucht die Politik verschiedene Massnahmen zur Kostendämpfung. Dabei sollen alle Akteure in die Pflicht genommen werden. Da Lösungsansätze bei anderen Akteuren schwierig umzusetzen sind, versuchte das Parlament zuerst bei den Versicherten anzusetzen. Gleich mehrere entsprechende Geschäfte und Vorstösse wurden in der diesjährigen Frühjahrsession beraten.

Eine der wichtigsten gesundheitspolitischen Debatten wurde zur Anpassung der Franchisen an die Kostenentwicklung (18.036) geführt. Mit dieser Vorlage erfüllte der Bundesrat einen Auftrag des Parlaments. Die Änderung des KVG sah vor, dass die ordentlichen Franchisen automatisch um 50 Franken erhöht werden, sobald die durchschnittlichen Kosten je versicherte Person in der Grundversicherung 13 Mal höher als die Mindestfranchise sind. Bei den heutigen steigenden Gesundheitskosten rechnet man damit, dass dies im Jahr 2020 bereits das erste Mal der Fall ist. Bundesrat Alain Berset ging anschliessend von einer Erhöhung um 50 Franken alle drei bis vier Jahren aus. Die Befürworter glauben, dass mit der Erhöhung der Franchise die Eigenverantwortung der Versicherten gestärkt wird. Allerdings haben bisherige Erhöhungen der Franchisen keinen kostendämpfenden Effekt gehabt, was auch Bundesrat Berset in der Debatte betonte. Nachdem beide Räte der entsprechenden Änderung des KVG in der Detailberatung noch zugestimmt hatten, wurde sie im Nationalrat in der Schlussabstimmung in einer unheiligen Allianz von SP, Grünen sowie – nach einem kurzfristigen Meinungsumschwung – von einer Mehrheit der SVP und zahlreichen Enthaltungen aus der CVP zu Fall gebracht.

Ein weiterer Vorstoss, der «positive Anreize für kostenbewusstes Verhalten» schaffen wollte, um die Prämienbelastung zu senken, war eine Motion der nationalrätlichen Gesundheitskommission (SGK-N) (18.4096). Eine Mehrheit wollte den Bundesrat beauftragen, die ordentliche Franchise gemäss Verordnung über die Krankenversicherung (KVG) auf 500 Franken festzusetzen. Eine Minderheit beantragte

hingegen, die Motion abzulehnen. Ebenso der Bundesrat. Er hielt fest, dass «in der Schweiz die Kostenbeteiligung der Versicherten im internationalen Vergleich hoch ist». Er ist der Ansicht, dass eine Anhebung der ordentlichen Franchise um 66 Prozent unzumutbar ist, insbesondere für Versicherte in bescheidenen wirtschaftlichen Verhältnissen. Der Nationalrat hat die Motion in der Frühjahrsession abgelehnt, damit ist diese vom Tisch.

Auch eine Parlamentarische Initiative von Roland Borer aus dem Jahr 2015 verlangt die «Stärkung der Selbstverantwortung im KVG» (15.468). Sowohl die SGK-N wie auch die ständerätliche Gesundheitskommission (SGK-S) fanden es ursprünglich eine gute Idee, dass Versicherte ihre Wahlfranchisen nur noch alle drei Jahre wechseln dürfen. Während der Nationalrat auf die Vorlage eingetreten ist und den Entwurf der SKK-N detailliert diskutiert hat, ist der Ständerat in der Frühjahrsession nicht darauf eingetreten. Er folgte damit der vorberatenden SGK-S, die zum Schluss gelangte, «dass diese Vorlage die Selbstverantwortung im KVG nicht stärken, sondern im Gegenteil sogar noch schwächen könnte, weil die Versicherten tendenziell risikoscheu seien und eine tiefe Franchise dem Risiko einer mehrjährigen Bindung an eine hohe Franchise vorziehen könnten». Damit ist der Ball wieder beim Nationalrat.

Erhöhung der ordentlichen Franchise würde Krebsbetroffene unfair belasten

Die Krebsliga begrüsst diese Entscheide des Parlaments. Denn eine Erhöhung der ordentlichen Franchise würde die Falschen treffen. Eine Mindestfranchise wird von Versicherten insbesondere aufgrund des höheren Alters oder einer chronischen Krankheit gewählt. Die zahlreichen komplexen Behandlungen und Nachuntersuchungen sind neben der individuellen herausfordernden Situation für chronisch kranke Patientinnen und Patienten kostspielig und machen einen Grossteil unserer Gesundheitskosten aus. Es ist weiter zu befürchten, dass die Zahl der Menschen, die aufgrund der höheren Franchise auf eine medizinische Behandlung verzichten, zunehmen wird. Eine zu spät behandelte Erkrankung ist aber schwieriger und aufwendiger zu behandeln – was wiederum teurer ist.

Die Fachleute der Krebsliga stellen fest, dass ein Teil der Krebsbetroffenen vermehrt Schwierigkeiten hat, Krankenkassenprämien, Franchisen und Selbstbehalte zu bezahlen. 2018 betrafen beispielsweise die Hälfte der Gesuche an den Hilfsfonds für Härtefälle der Krebsliga solche Kosten. Denn eine Krebserkrankung kann drastische finanzielle Folgen mit sich bringen. Viele Betroffene können eine gewisse Zeit gar nicht oder nur teilweise arbeiten, was massive finanzielle Einbussen mit sich bringen kann. Zudem müssen sich die Patientinnen und Patienten als Versicherte an den Kosten der Behandlungen beteiligen. Neben den monatlichen Prämien und der ordentlichen Franchise kommt ein jährlicher Selbstbehalt von 10% der Kosten bis zu max. 700 Franken sowie ein Beitrag an die Spitalkosten hinzu. Krankenkassen erheben ausserdem einen Selbstbehalt von 20% für Medikamente, die durch ein günstigeres in der Spezialitätenliste aufgeführtes Medikament austauschbar ist. Nicht zu vergessen sind die weiteren zusätzlichen Kosten wie beispielsweise für nicht rezeptpflichtige Medikamente, Transport, auswärtige Verpflegung, zusätzliche Kinderbetreuung und vieles mehr.

Hinzu kommt, dass fast ein Drittel von erwachsenen Krebsbetroffenen sogenannten «off-label» behandelt wird. Dies sind Behandlungen mit Medikamenten, die ausserhalb ihrer zugelassenen Indikation angewendet werden. Ob die Krankenkasse eine off-label-Behandlung vergütet, entscheidet sie nachdem ein Kostengutsprachege such gestellt und der Einzelfall beurteilt wurde. Die Unsicherheit, ob ein oft überlebenswichtiges Medikament bezahlt wird, ist für Betroffene sehr belastend. Zudem vergeht

oft wertvolle Zeit. Die Entscheide lassen sich auch nicht immer klar nachvollziehen, weil es an Transparenz und Vergleichbarkeit fehlt. Leidtragende sind dabei die Patientinnen und Patienten. Wird die Vergütung von der Krankenkasse verweigert, müssen die Kosten selbst übernommen werden, ansonsten erhalten Betroffene die Behandlung nicht. Formal bleiben noch zwei Möglichkeiten: Patientinnen und Patienten können sich an die Ombudsstelle der Krankenkasse wenden oder den Rechtsweg beschreiten. Allerdings können krebskranke Menschen und ihre Angehörigen in dieser überaus herausfordernden Phase weder die Kraft noch die Zeit hierfür aufbringen.

Können Prämien und Selbstbehalte nicht mehr bezahlt werden, droht Krebsbetroffenen ein «Leistungsstopp». Je nach Kanton werden Betroffene auf einer sogenannten «Schwarzen Liste» aufgeführt und werden nur noch in Notfällen behandelt. In diesem Zusammenhang ist fraglich, was «Notfall» bedeutet. Wird beispielsweise die Vergütung einer Computertomographie oder parenteraler Ernährung verweigert, weil diese nicht als Notfallbehandlung gelten, kann dies für Krebspatientinnen und -patienten lebensbedrohend sein.

Sicher ist, dass es im Schweizer Gesundheitswesen noch viel Potenzial für die nötige Kostendämpfung gibt. Anstatt ältere und chronisch kranke Menschen noch mehr zu belasten, ist ein anderer Fokus angebracht.

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

Update der Nationalen Strategie gegen Krebs (NSK)

NSK 2.3 Expertengremium Krebsfrüherkennung

Die Trägerschaft des Expertengremiums Krebsfrüherkennung hat entschieden, dass sich das Expertengremium als erstes mit den zwei folgenden Themen beschäftigt: Lungenkrebs-Screening mittels niedrigdosierter Computer-Tomographie («low-dose CT» oder LDCT) und Gebärmutterhalskrebs-Screening. Zum Lungenkrebs-Screening mittels low-dose CT existieren gut durchgeführte Studien, die eine Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit infolge eines LDCT-Screening belegen. Die Publikation der vollständigen Resultate der europäischen NELSON-Studie wird in absehbarer Zeit erwartet. Es scheint der Trägerschaft daher angezeigt, sich jetzt mit dem Thema vertieft auseinanderzusetzen.

Für eine Neubeurteilung der Untersuchungen zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs sprechen neben gesundheitspolitischen und ökonomischen Aspekten auch die neuen Kenntnisse zu Nutzen und Schaden verschiedener Verfahren des Gebärmutterhalskrebs-Screenings. Die zeitliche Priorisierung zwischen den beiden Themen wird im Moment vorgenommen, das Gremium wird bis Mitte 2020 die erste der beiden resultierenden Empfehlungen erarbeitet haben. Ansprechperson ist die Leiterin der Geschäftsstelle, Yvonne Grendelmeier (office@cancerscreeningcommittee.ch).

NSK 5.2.2 Kompetenzbildung

Die Young Oncology Academy der SAKK rekrutiert vielversprechende junge Onkologinnen und Onkologen, die einen aktiven Beitrag zur klinischen und translationalen Forschung leisten und lernen möchten, was es für die erfolgreiche Leitung, Durchführung und Veröffentlichung einer Studie braucht. Im Rahmen des Programms 2019 arbeiten wieder sieben Mentorinnen und Mentoren eng mit erfolgreichen Bewerbern zusammen. Assistenzärzte am Anfang ihrer medizinischen Laufbahn mit klarem Fokus auf Krebsmedizin konnten sich für die Teilnahme bewerben, die erfolgreichen Kandidaturen wurden so-

eben ausgewählt. Weitere Informationen finden Sie unter www.sakk.ch, Ansprechperson ist die Leiterin Fundraising & Kommunikation, Flurina Hoffmann (flurina.hoffmann@sakk.ch).

NSK 7.1 Bundesgesetz über die Registrierung der Krebserkrankungen (KRG)

Ab 2020 wird die Nationale Krebsregistrierung umgesetzt, d.h. die gemäss Krebsregistrierungsgesetz KRG und –verordnung KRV zu erhebenden Daten werden flächendeckend registriert. Die Nationale Krebsregistrierungsstelle NKRS, das Kinderkrebsregister KiKR sowie die kantonalen Krebsregister KKR haben mit Vorbereitungsarbeiten für die Umsetzung begonnen. Ziel ist die vollzählige, vollständige und einheitliche Erfassung der zu meldenden Daten in guter Qualität. Die Nationale Strategie gegen Krebs NSK hat im Rahmen des Projekts 7.1 die Aufgabe, diese Schritte zu begleiten.

Zu diesem Zweck und um einen direkten und umfassenden Informationsfluss zwischen Vertreter/innen von Bund, Kantonen, Registern, Meldepflichtigen und weiteren beteiligten Organisationen sicherzustellen wird es Ende Mai ein Austauschtreffen zwischen allen Beteiligten geben. Dabei soll versucht werden, einen Überblick über die grössten und dringendsten Herausforderungen bei der Umsetzung des KRG zu gewinnen und gemeinsam mögliche Massnahmen zu diskutieren. Informationen zum Anlass erhalten Sie bei der NSK-Gesamtprojektleitung (michael.roethlisberger@nsk-krebsstrategie.ch).

NSK 7.2 Registerdaten zu Behandlungsqualität und Datenverknüpfung

Die Arbeitsgruppe «Behandlungsdaten KRG» (eine Untergruppe von Projekt 7.2) hat die Diskussionen zu den Qualitäts-Indikatoren betreffend Dickdarmkrebs mit einem Konsens abgeschlossen. Eine Liste mit 19 Qualitäts-Indikatoren, welche Aussagen zur Behandlungs- und Versorgungsqualität bei Kolonkrebs und Rektalkrebs zulassen,

wurde unter Einbezug von 20 Fachgruppen verabschiedet. Ein Vorschlag für Qualitäts-Indikatoren zu Prostatakrebs ist beim Nationalen Institut für Krebsepidemiologie und –registrierung NICER erarbeitet worden und geht nun in Vernehmlassung. Informationen dazu erhalten Sie beim Leiter der Arbeitsgruppe, Dr. Rolf Heusser (rolf.heusser@nicer.org) oder beim Direktor von NICER, Dr. Ulrich Wagner (ulrich.wagner@nicer.org).

Aktivitäten der NSK-Gesamtprojektleitung

Mitte März hat die NSK ihren ersten Newsletter verschickt. Anlass war das Erscheinen des Berichts «Onkologische Qualitätssicherung in der Schweiz» der Krebsliga Schweiz. Der Newsletter wird in Zukunft mehrmals im Quartal erscheinen, wir freuen uns über Ihr Eintragen auf der Empfängerliste unter www.nsk-krebsstrategie.ch in der Box auf der rechten Seite.

Zudem wird die NSK in Zukunft regelmässig in Form von Interviews einzelne Schwerpunkte aus dem Um-

setzungsplan beleuchten. Der erste Interviewpartner ist Prof. Dr. Miklos Pless. Er erläutert Sinn, Zweck und Ziele der Young Oncology Academy der SAKK (NSK 5.2.2, siehe Seite 118). Die Interviews finden Sie unter <https://www.nsk-krebsstrategie.ch/medien/>.

Am zweiten Swiss Oncology and Hematology Congress SOHC, welcher vom 26. bis zum 28. Juni 2019 in Zürich stattfindet, führt die NSK mehrere Podiumsdiskussionen bzw. Workshops durch. Themen hierbei sind die Umsetzung des KRG (NSK 7.1, siehe Seite 118), die Entwicklung der Koordinierten Versorgung in der Schweiz (NSK 4.1.1) sowie die Chancen und Herausforderungen der zellulären Krebstherapien (in Zusammenarbeit mit der Krebsforschung Schweiz KFS). Informationen zu den Workshops wie zum gesamten Kongress finden sie unter www.sohc.ch.

*Dr. sc. nat. Michael Rötchlisberger
Co-Leiter Nationale Strategie gegen Krebs NSK*

Work-up und präoperative Radiotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen

Gabriela Studer, Thomas Treumann, Silvia Hofer, Beata Bode, Bruno Fuchs

1. Einleitung

a) Minimal Work-up Requirements

Die Chirurgie ist der Hauptpfeiler in der Behandlung von Weichteil-Sarkomen (WS). Die Radiotherapie hat für definierte Situationen beim WS Erwachsener (WSE) einen langjährigen, in prospektiv randomisierten Studien mehrfach belegten Stellenwert im Sinne einer Verbesserung der Lokalkontrollrate verglichen mit der Operation alleine. Bedingung für den korrekten Entscheid einer allfälligen präoperativen Radiotherapie ist die vorgängige **lege artis Situations-Analyse** im Sinne eines «minimal work-up requirement» (Abb.1):

Unter der Adresse www.swiss-sarcoma.net ist das überregionale Sarkom-Experten-Netzwerk zu finden, das im Rahmen einer wöchentlichen Sarkom-Videokonferenz alle konsekutiven Patienten der bisherigen Mitglieder-Institutionen (KSW/LUKS/KS) prä-therapeutisch gemeinsam bespricht und Prozederevorschläge erarbeitet; das Forum ist allen Medizinern zugänglich/offen im Sinne einer persönlichen Teilnahme vorort oder via Videokonferenz, oder auch im Sinne einer Delegation der Fallpräsentation an eines der Netzwerk-Mitglieder (zu finden unter dieser Adresse).

Die Abklärung von Weichteiltumoren ist mitunter komplex, da es für die Definition von Malignität keine klaren klinischen Parameter gibt. Dies wird insbesondere für

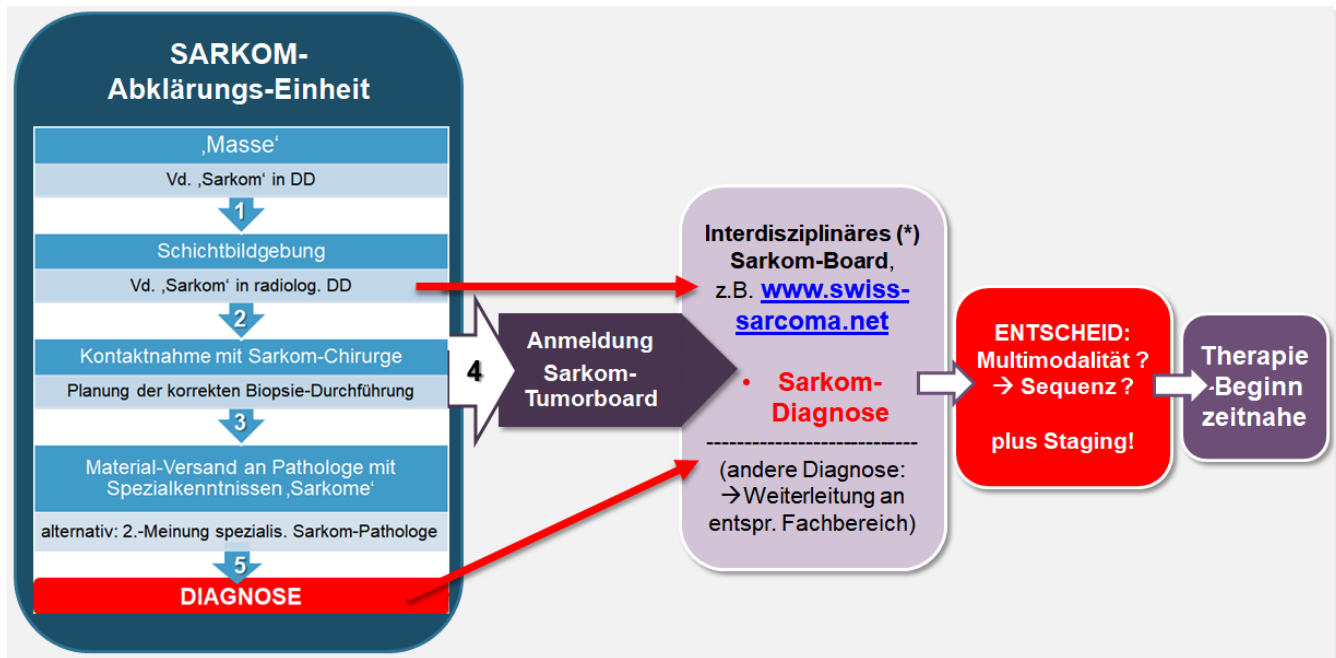


Abb. 1. «State of the Art» - Prozess.

(*): beteiligt sind folgende Disziplinen: Pathologen mit Schwerpunkt Weichteil- und Knochentumoren, Sarkom-Chirurgen, Radio-Onkologen, Medizinische Onkologen, Radiologen mit Schwerpunkt Muskuloskeletale Radiologie, idealerweise Pädiater.

lipomatöse Weichteiltumoren offensichtlich, da das «klassische» Lipom nicht definiert ist. Es stellen sich regelmässig folgende Fragen bei Vorliegen einer Weichteil-‘Masse’ (siehe auch [1]):

1. «Masse» Malignitäts-verdächtig?
Bei Vorliegen einer Raumforderung mit Kriterien, die nicht dem «klassischen» Lipom entsprechen (rascheres Wachstum, Symptome, Palpation, Ultraschall), **muss an eine maligne Läsion gedacht werden.**
2. Indikation für eine Biopsie?
Diese ist beim alleinigen Verdacht auf ein Sarkom gegeben.
3. Wie soll die Biopsie durchgeführt werden?
Die Wahl des Biopsieweges ist kritisch und soll immer so erfolgen, dass dieser während der später folgenden Operation ohne vermeidbare Gewebekontaminierung oder Eröffnung zusätzlicher Kompartimente mit der Inzision entfernt werden kann, um das Tumorzell-Seeding und damit die Gefahr des Lokalrezidivs zu minimieren. Deshalb ist die **vorgängige Absprache mit dem Sarkom-Chirurgen** von zentraler Bedeutung.

Wenn immer möglich, soll die Biopsie mittels **Stanzbiopsie** unter Bildgebung mit CT- oder aber US-geführt erfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass ein Tumorzell-Seeding bei perkutaner Stanzbiopsie bei lediglich 0.37% liegt [2], wohingegen diese Rate bei offener Biopsie mit 32% deutlich höher liegt, was in einem statistisch signifikant unterschiedlichen Rezidiv-freien Überleben resultierte. Eine Feinnadelbiopsie für primäre Sarkome ist in der Regel nicht indiziert, da die Trefferquote für die korrekte Diagnose zu tief liegt. Die histo- und molekularpathologische Diagnosestellung bei diesen «rare diseases» ist substantiell abhängig von der Expertise des Pathologen, welcher seinerseits auf qualitativ repräsentatives Gewebe angewiesen ist.

4. Indikation für eine Schichtbildgebung?
Diese ist beim alleinigen Verdacht auf ein Sarkom gegeben – idealerweise eine Kontrastmittel-verstärkte MRI.
5. Wie weiter bei vorliegender Sarkom-Diagnose?
Spätestens jetzt sollte der Patient an einem **Sarkomzentrum resp. einer etablierten interdisziplinärer Sarkomeinheit** vorgestellt und diskutiert werden. Die Festlegung der weiteren optimalen Vorgehens-Strategie für den individuellen Patienten ist **heutzutage zwingend als interdisziplinärer Prozess zu verstehen/realisieren**. Der erforderliche enge Austausch zwischen Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Onkologen und Sarkomchirurgen in einem solchen Gremium garantiert ein raschmögliches orchestriertes

Vorgehen, und verhindert unnötige zeitliche Verzögerungen, Re-Biopsien, suboptimale Staging-Untersuchungen, inkorrekte Diagnosen.

Mit dem beschriebenen Vorgehen (Abb. 1) ist **eine bestmögliche Einleitung der Behandlung gegeben, bzw. das Risiko für eine sogenannte «WHOOPS lesion»-Situation** (unerwartete Sarkom-Diagnose, mindestens 20% der Fälle betreffend) mit bekanntlich in der Folge schlechterer Prognose minimiert;
→ **Vorgehen mit bestem Einfluss auf die Prognose.**

Dem gegenüber steht das **unstrukturierte Vorgehen mit ungünstigem Einfluss auf die Prognose**: Worst Case Scenario in diesem Kontext ist die Situation einer «Whoops lesion» (unerwartete Sarkom-Diagnose, mindestens 20% der Fälle betreffend) mit fehlender präoperativer Schichtbildgebung, nicht-onkologischer Operationstechnik, resultierend meist in R1-2 Resektionen, quere Schnittführung, Eröffnung von Faszien/Kompartimenten, verzögerte oder ausbleibende anschliessende onkologische Re-Operation;
→ **Vorgehen mit ungünstigem Einfluss auf die Prognose** [3-7].

b) Sequenz des therapeutischen Vorgehens

Die Sequenz des therapeutischen Vorgehens (alleinige Chirurgie, versus praeRT +/- Induktionstherapie, oder postoperative Systemtherapie) nach erfolgter Staging-Komplettierung ist von diversen Faktoren abhängig (Abb. 2).

II. Präoperative Radiotherapie (praeRT)

a) Bei Extremitäten-Weichteilsarkomen des Erwachsenen (EWSE)

Indikationen für eine kombinierte Behandlung sind im Wesentlichen Tumoren > 5 cm, subfasziale Lage und/oder Nähe zum Gefäss-Nervenbündel bzw. high grade Tumoren (wobei der relative Gewinn einer zusätzlichen RT auch bei G1-2-Läsionen erhalten bleibt [8]). Die Einschätzung der technischen Machbarkeit einer funktionserhaltenden suffizienten Resektion durch den Chirurgen ist zentral für ein kombiniertes Vorgehen in Situationen ausserhalb der genannten Indikationen. Bereits 2014 wurden nationale Richtlinien zur Behandlung bzw. Abklärung des WTS Bestrahlung von EWSE erstellt (SwissSarcomaNetwork (www.swiss-sarcoma.net) in Zusammenarbeit mit der Swiss Society for Radiation Oncology) [9].

Primäres Ziel einer kurativen praeRT des operablen EWSE ist die Elimination des mikroskopischen Tumorbefalls (Sterilisierung) der Tumor-Umgebung, so dass die

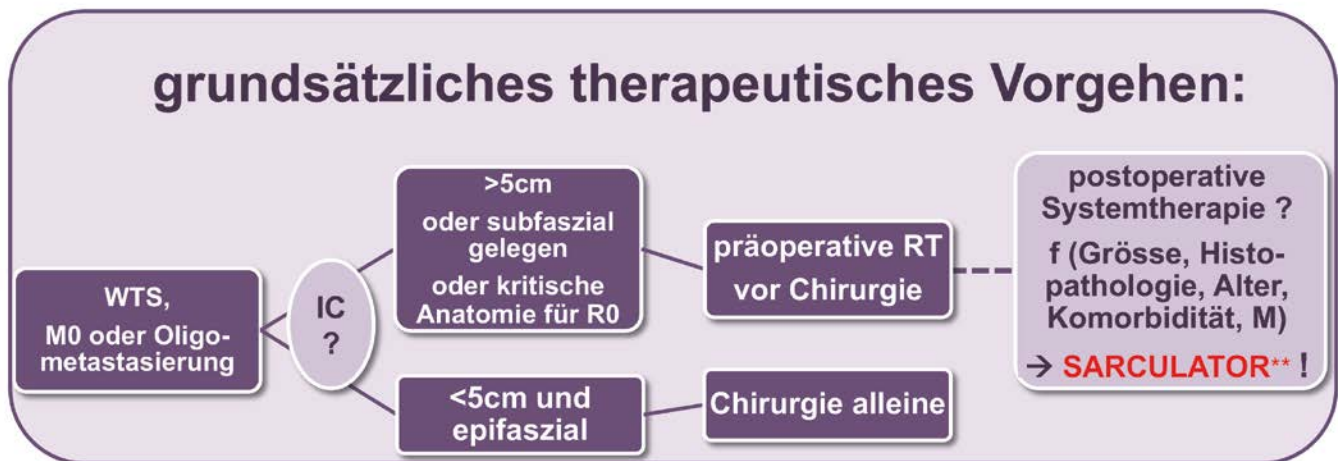


Abb. 2. **: www.sarcuator.com: errechnet praediktive Information zur Wahrscheinlichkeit des individuellen Rezidiv- und Metastasierungs-Risikos [10] – einsetzbar zur Abschätzung der Indikationsstellung für eine allfällige Systemtherapie; CAVE: der Sarculator gibt keine Auskunft über die Effektivität/Nebeneffektivität bzw. die Nutzen-Risiko-Ratio einer Systemtherapie; für viele Situationen ist die Indikation bzw. Substanzenwahl der Systemtherapie derzeit noch nicht definiert.

chirurgische Exzision zum umgebenden Normalgewebe hin zurückhaltender und besonders im Fall kritischer Strukturen besser schonbar und mit entsprechend weniger Funktionseinschränkungen erfolgen kann.

Eine Tumorverkleinerung nach RT wird – abhängig vom histologischen Sarkom-Typ (~ 80% Reduktion bei niedrig-gradigem myxoiden Liposarkom vs. <1% bei high grade Sarkomen) [2] – kaum erwartet; Patienten müssen auf dieses Faktum hingewiesen werden. Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die perkutane Radiotherapie – die Kombination brachytherapeutischer Bestrahlungstechniken kann in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden; über deren Anwendung z.B. als zusätzliche intraoperative Massnahme existieren nur vereinzelte Serien mit kleinen Fallzahlen [5].

Die **Kombinationsbehandlung** ermöglicht heutzutage den Extremitäten- und Funktionserhalt bei einem Grossteil der Patienten, mit einer Lokalkontrollrate von >90-95% trotz oft sehr grossvolumiger Tumoren. Die zusätzliche Radiotherapie reduziert die Lokalrezidivrate um ~30% (von ~70% auf >95%) nach alleiniger Chirurgie [8].

Bei gegebener Indikation für eine Kombination von Operation und Radiatio ist die **praerRT** der postoperativen RT vorzuziehen und heutzutage als Standard zu verstehen: die niedrigere erforderliche Dosis und das kleinere zu bestrahlende Normalgewebenvolumen bei praerRT haben den Vorteil einer Reduktion radiogener Spätnebenwirkungen, insbesondere der Entwicklung von Fibrose, Ödem und Gelenksteifigkeit bzw. Funktionseinschränkungen (prospektiv randomisierte NCIC SR2 Studie 2002 [11]). Zielvolumen der praerRT ist die meist grossvolumige Lä-

sion inklusive eines relativ grossen einzuschliessenden Normalgewebesbaums, w.m. inklusive Biopsie-Kanal. Betreffend die Dosierung ist die 5-wöchige Behandlung mit idR 25 Sitzungen à 2.0 Gy Einzeldosis bis zur Gesamtdosis von 50 Gy langjähriger Standard.

Befürchtungen hinsichtlich erhöhter Wundkomplikationsraten durch die praerRT sind hinreichend entkräftet durch die vorliegende Faktenlage:

- Bereits mit konventionellen Bestrahlungstechniken (wie im Einsatz bei den NCIC SR2 Studienpatienten [11]) zeigten sich zwar höhere Raten, jedoch wenig gravierende Wundkomplikationen gegenüber der postoperativen Radiatio (35% vs 17%).
- Die mittels modernen sogenannt Intensitäts-modulierten (IMRT) Techniken erreichbare Reduktion der mit höherer Dosis belegten Normalgewebe verbessert die Therapie-Verträglichkeit – IMRT ist entsprechend die Standardtechnik für die preRT [9, 12, 13].
- Eigene Resultate von 67 konsekutiven Patienten nach präoperativer IMRT-Behandlung zeigten eine tiefe Wundheilungskomplikationsrate von ~7% [14].
- NCCN Guidelines Version 2.2019: ... «Based on the pros and cons of preoperative versus postoperative radiation, the panel has expressed a general preference for preoperative radiation.»

b) RT beim Retroperitonealen Sarkom (RPS)

Für das retroperitoneale Sarkom (RPS) fehlt eine höhergradige Evidenz eines Vorteils der Radiatio zusätzlich zur Operation. Diverse Studien sind unterwegs zur Frage

Operation +/- RT (Phase-III STRASS Studie der EORTC, EU-21113, STRASS, NCT01344018).

Die Resultate der EORTC-62092-22092 liegen vor, konnten keinen Gewinn durch die RT zeigen [15], der Entscheid für ein kombiniertes Vorgehen ist entsprechend nach wie vor Fall-basiert zu treffen in enger Absprache zwischen Chirurgen und Radio-Onkologen. RPS sind bei Diagnosestellung meist gross und liegen in unmittelbarer Nähe der hinsichtlich Radiotherapie kritischen Organe, Nieren, Darm und Magen. Die klinische Implementierung modulierter Bestrahlungstechniken machte eine zusätzliche Radiatio mit vertretbaren Nebenwirkungen in manchen Fällen von RPS überhaupt erst möglich. Die Fall-basierte Indikationsstellung wird auch in der Ende 2014 publizierten «Transatlantic Consensus Approach» Publikation empfohlen [7]. Wenn initial die zusätzliche Radiatio befürwortet wird, ist diese aufgrund der geringeren erforderlichen Dosis möglichst präoperativ einzusetzen, was für die abdominalen Risikoorgane Magen/ Darm/Nieren von zentraler Bedeutung ist. Bei postoperativer Radiatio (mit Dosen von 60–66 (–70) Gy) sind oft Dosis- und/ oder Volumenkompromisse zugunsten der benachbarten Gewebe (Nutzen-Risiko-Abwägungen) erforderlich.

Literatur

1. B. Fuchs, M. Beck, S. Hofer, T. Treumann, J. Diebold, G. Studer. Prätherapeutische Abklärung und Strategie-Festlegung bei Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren. *Luzerner Arzt* 109: 59-63, 2017.
2. Roberge D, Skamene T, Nahal A et al: Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 97: 404-407, 2010.
3. Siegel HJ, Brown O, Lopez-Ben R, Siegal GP. Unplanned surgical excision of extremity soft tissue sarcomas: patient profile and referral patterns. *J Surg Orthop Adv* 18: 93-98, 2008.
4. Tedesco NS, Henshaw RM. Unplanned Resection o sarcoma. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2016;24(3):150-9.
5. Potter BK, Adams SC, Pitcher JD, Temple HAT. Local recurrence of disease after unplanned excision of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 466: 3093-3100, 2008.
6. Kouloxouzidis G, Schwarzkopf E, Bannasch H, Stark GB. Is revisional surgery mandatory when an unexpected sarcoma diagnosis is made following primary surgery? *World J Surg Oncol* 13: 306, 2015.
7. Abellan FJ, Lamo de Espinosa JM, Duart J, et al. Nonreferral of possible soft tissue sarcomas in adults: a dangerous omission in policy. *Sarcoma* 2009: 827912, 2009. doi 10.1155/2009/827912. Epub 2009 Dec 31.
8. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. A randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16: 197-203, 1998.
9. Brodmann S, Studer G, Zimmermann F, et al. Radiotherapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten bei Erwachsenen. Behandlungsrichtlinien der Schweizer Gesellschaft für Radio Onkologie (SRO). *Swiss Medical Forum* 15: 430-433, 2015.
10. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. EORTC – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 109: 51-60, 2019.
11. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 359: 2235-2241, 2002.
12. Studer G, Bode-Lesniewska B, Fuchs B. Weichteil-Sarkome: Stellenwert der Radiotherapie. *info@onkologie* 2: 14-17, 2012.
13. Studer G, Brown M, Fuchs B. Radiotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen. *info@onkologie* 2: 13-15, 2015.
14. Studer G, Glanzmann C, Franziska Maduz, Bode B, Fuchs B. Preoperative IMRT for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: low rate of wound complications. *Current Orthopaedic Practice* 29: 466-470, 2018.
15. Haas RLM et al. Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: a report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer* 125: 1290-1300, 2019.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Gabriela Studer
Chefärztin Radioonkologie, Kantonsspital
Spitalstrasse, CH-6004 Luzern
gabriela.studer@luks.ch
www.sarcoma.surgery, www.swiss-sarcoma.net

Moderne histopathologische Diagnostik der Sarkome

Beata Bode-Lesniewska, Institut Pathologie Enge, Zürich

Epidemiologie und klinische Aspekte

Primäre mesenchymale Neoplasien bilden eine stark heterogene Gruppe von Tumoren der Weichteile und Knochen mit grossem Spektrum der klinischen Verläufe, von völlig gutartigen, bis hin zu klinisch hochgradig aggressiven, mit hohem Risiko der ausgedehnten Metastasierung und kurzen Überlebenszeiten einhergehenden Tumoren. Einige histologische Subtypen der benignen Tumoren, wie Lipome oder Hämangiome sind durchaus häufig, aber harmlos, auch wenn sie selten eine beträchtliche Grösse erreichen können. Die meisten der bösartigen mesenchymalen Tumoren (als **Sarkome** bezeichnet) hingegen sind sehr **selten** – gesamthaft gesehen entspricht die Häufigkeit der Sarkome der Weichteile und des Knochens nicht mehr als 1% aller Malignome [1]. Gleichzeitig zeichnet die Sarkome eine grosse **Heterogenität** aus, und zwar nicht nur hinsichtlich der betroffenen Körperareale, aber vor allem der **histologischen Subtypen** [2]. Die histopathologische Diagnostik von Sarkomen erfordert einer Expertise, welche auf langjähriger Erfahrung und konstanter Exposition in spezialisierten Zentren basieren muss. Multidisziplinärer Austausch mit ausführlichen Informationen hinsichtlich der Vorgeschichte des Patienten, klinischen und bildgebenden Präsentation sind, neben pathologischen Sachkenntnissen, die grundlegenden Voraussetzungen korrekter Diagnosen. Da die Tragweite der initialen histopathologischen Diagnose für die Festlegung der Therapie-Optionen enorm ist, ist es wichtig, dass die Beurteilungen, welche ausserhalb der spezialisierten Zentren von in Bezug auf mesenchymale Neoplasien weniger erfahrenen Pathologen, im Rahmen der Zweitmeinung von Experten eingesehen werden. Gemäss Literatur müssen mindestens 10 bis 30% der ursprünglichen histopathologischen Diagnosen revidiert werden, häufig mit grundlegendem Einfluss auf die Gestaltung der Therapiepläne für die Patienten [3, 4].

Weichteiltumore präsentieren sich klinisch hauptsächlich als unterschiedlich grosse **Raumforderungen**, welche alle Körperregionen betreffen können. Besonders häufig betroffen sind die unteren Extremitäten (Ober-

schenkel), oder das Retroperitoneum. Bei beträchtlicher Grösse der Läsionen kann es - unabhängig von der Dignität des Tumors - zu einer Kompressionssymptomatik der angrenzenden Strukturen oder Organe kommen. Infiltrativ wachsende Tumoren können funktionelle Ausfälle, Passage-Störung bei intraabdominellen Massen und vor allem Schmerzen verursachen. **Knochentumore** präsentieren sich häufig als zuerst intermittierender, später vor allem nächtlicher Schmerz. Im Verlaufe kann es zu pathologischen Frakturen kommen.

Das **Wachstumsmuster** ist für unterschiedliche Entitäten mesenchymaler Tumoren jeweils charakteristisch: es gibt jeweils vor allem für die Weichteiltumore sowohl gutartige wie auch bösartige Neoplasien, welche vergleichbare Wachstumsformen zeigen können. Die zuverlässige Bestimmung eines spezifischen Tumortypes nur aufgrund der klinischen Präsentation und/oder Bildgebung ist ohne mikroskopische Analyse der zellulären Zusammensetzung des Tumors **in den meisten Fällen nicht möglich**. Die Versuche der unsachgemässen therapeutischen Exzisionen von vermeintlich gutartigen Läsionen ohne vorherige diagnostische bildgebende und biopsische Abklärungen führen regelmässig zu den für die Patienten schwerwiegenden Fehlern im Management ihrer Erkrankung.

Die meisten Sarkome metastasieren hauptsächlich auf dem **hämatogenen Weg** und so werden regelmässig bei einem Teil der Patienten bereits bei der Erstdiagnose Lungen-Metastasen festgestellt. Metastasen der Sarkome treten bei einigen Tumoren früh, innerhalb von wenigen Monaten ab der Erstdiagnose auf mit der Häufigkeit von bis 80% (z.B. bei Osteosarkomen, Ewing-Sarkomen oder Leiomyosarkomen), bei anderen Entitäten treten sie hingegen in lediglich 20-50% auf und zwar erst Jahre/Jahrzehnte nach der Behandlung des Primärtumors (z.B. fibromyxoide Sarkome, oder extraskelettale myxoide Chondrosarkome). Durch die histopathologische **Graduierung** [5] der unbehandelten primären Weichteiltumore erfolgt eine Einteilung in Malignitätsgrade - in der Regel dreistufig mit dem Grad 1 (G1) für hoch differenzierte, niedrig maligne Tumoren, bis zum Grad 3 (G3) für aggressive Tumorformen. Dadurch wird

Malignitätgrad	5-Jahre metastasen-freies Überleben
G1	90 %
G2	70 %
G3	40 %

Tab.1. 5-Jahre metastasen-freies Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Malignitätstgrad (Coindre JM. Arch Pathol Lab Med 130: 1448-1453, 2006).

aufgrund der mikroskopischen Eigenschaften des Gewebes des Primarius das Risiko der Metastasierung (Tab. 1) und die Überlebenschancen eingeschätzt, während man im **Staging** die Ausdehnung der Erkrankung im Organismus beschreibt (Grösse, Infiltration der benachbarten Strukturen, Nachweis von Metastasen).

Pathogenese der primären Weichteiltumoren und Grundlagen der Klassifikation

Die aktuell geltende histopathologische Klassifikation der mesenchymalen Neoplasien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vom Jahr 2013 [6] unterscheidet nicht weniger als 50 Sarkom-Typen und -Varianten. Die einzelnen Sarkom-Entitäten wurden anfangs des XX-ten Jahrhunderts, meistens aufgrund der mikroskopischen Ähnlichkeit mit den körpereigenen Gewebetypen benannt. Heutzutage basiert diese Klassifikation jedoch zunehmend auf den Erkenntnissen zu genetischen Eigenschaften des Tumors [7-9] (Abb. 1), obwohl die Interpretation der molekularen Ab-

berrationen nach wie vor in enger Korrelation mit den mikroskopischen Befunden erfolgen muss. Da die Nomenklatur des XX-Jahrhunderts grösstenteils beibehalten wurde, muss man unser Verständnis einzelner Erkrankungen dem modernen Wissensstand anpassen, auch wenn es zuweilen etwas verwirrend sein kann. Als «Synovial-Sarkom» (Abb. 2) bezeichnete man früher ein mikroskopisch typisches Sarkom, welches besonders häufig in der Nähe der grossen Gelenke jüngerer Patienten auftrat. Heute wird das «Synovial-Sarkom» durch den Nachweis einer bestimmten, typischen, genetischen Aberration definiert, nämlich einer Translokation $t(X;18)$ (Abb. 2 E) zwischen dem Chromosom X im Bereiche eines der *SSX*-Gene und Chromosom 18 im Bereiche des *SYT*-Gens und der Ausbildung eines Fusionsproduktes *SSX-SYT* [10]. Unterdessen ist es unbestritten, dass Synovialsarkome pathogenetisch nichts mit der Tunica synovialis oder sonst Gelenkstrukturen zu tun haben, auch wenn sie gehäuft periartikulär vorkommen. Es werden regelmässig primäre Synovialsarkome der gelenksfernen Körperregionen diagnostiziert, wie z.B. der Lunge (Abb. 2) oder der Niere, und zwar objektiver gestützt auf die molekularen Eigenschaften des Tumorgewebes. **Translokationen** zwischen anderen Abschnitten des genetischen Materials und dementsprechend unter Beteiligung anderer Gene als beim Synovialsarkom sind zwischenzeitlich für zahlreiche benigne und maligne mesenchymale Neoplasien bekannt. Die Anzahl der Translokations-assoziierten Weichteilneoplasien wächst in den letzten Jahren dank den Erkenntnissen der sich im rasanten Tempo entwickelnden neuen molekularen Techniken, vor allem des «Next Generation-Sequencing» (NGS) [11].

Einfache Karyotypen

mit reproduzierbaren genetischen Veränderungen

- **Translokationen**
 - Dermatofibrosarcoma protuberans
 - Synovialsarkom
 - Myxoides Liposarkom
 - Ewing-Sarkom
 - Aneurysmatische Knochenzyste
- **Mutationen, aktivierend**
 - Gastrointestinaler Stromatumor
 - Intramuskuläres Myxom
 - Fibromatose (Desmoid-Tumor)
 - Fibröse Dysplasie des Knochens
 - Riesenzelltumor des Knochens
- **Mutationen, Funktionsverlust**
 - Epithelioides Sarkom

Komplexe Karyotypen

- **Amplifikationen**
 - Gut differenziertes / dedifferenziertes Liposarkom
 - Gut differenziertes Osteosarkom
 - Angiosarkom (strahlenassoziiert)
- **Ohne typische Aberrationen**
 - Leiomyosarkom
 - Myxofibrosarkom
 - Angiosarkom (nicht strahlenassoziiert)
 - Pleomorphes Liposarkom
 - Pleomorphes Rhabdomyosarkom
 - Undifferenziertes pleomorphes Sarkom
 - Konventionelles Osteosarkom

Abb. 1. Molekulare Klassifikation der mesenchymalen Tumoren.

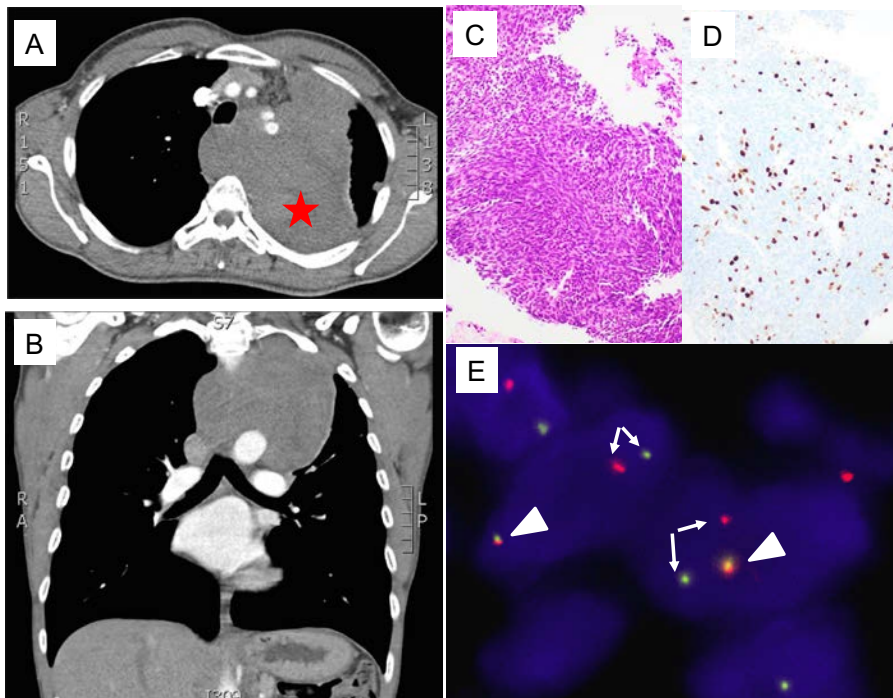


Abb. 2. Seit 3 Wochen Husten und Schmerzen zwischen den Schulterblättern bei einer 49-jährigen Frau. Bildgebend im CT sichtbar (A, B) grosser Tumor (Stern) im oberen linken Mediastinum. Die Stanzbiopsie zeigt histologisch (C; HE-Färbung, Vergr. 200x) ein Spindelzellsarkom mit immunohistochemisch hohem Proliferationsindex Mib1 (D; Vergr. 200x). Die molekularen Analysen (E) zeigten in einer Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung (FISH) eine Rearrangierung des SYT-Gens (Pfeile zeigen die durch eine Translokation getrennten Signale und Pfeilkopf das normal fusionierte Signal). In der RT-PCR ergab sich Fusionsprodukt SYT-SSX2, was diagnostisch ist für ein Synovialsarkom.

Die Translokationen stellen eine der häufigsten, aber nicht die einzige **genetische Aberration** dar, welche bei mesenchymalen Neoplasien pathogenetisch beteiligt wird (Abb. 1). Die **Liposarkome (LPS)** haben sich nach der Aufschlüsselung der zugrundeliegenden genetischen Mechanismen als eine besonders interessante Gruppe erwiesen [12]. Die zuvor als fünf Subgruppen beschriebenen Liposarkome könnten in Abhängigkeit von der definierenden genetischen Aberration in drei klinisch sinnvollen Erkrankungsformen gruppiert werden: 1. die gut differenzierte/dedifferenzierte LPS-Gruppe mit einer *mdm2*-Gen-Amplifikation assoziiert, 2. die myxoid/rundzellige LPS-Gruppe Translokation-assoziiert und 3. die pleomorphe LPS-Gruppe mit komplexen Karyotypen. Die Unterscheidung des spezifischen, genetisch definierten Liposarkom-Subtypes ist prognostisch so wichtig, dass die Diagnose eines «Liposarkomes» ohne definierendes Adjektiv nicht benutzt werden sollte.

Die Kenntnisse der genetischen Veränderungen im Tumorgewebe werden in der Ergänzung zu konventionellen mikroskopischen und immunohistochemischen Analysen zurzeit hauptsächlich für die präzise **Diagnostik** von spezifischen Weichteilneoplasien eingesetzt. Der Stellenwert der routinemässigen gesamtgenomischen Sequenzierungs-Methoden (Next Generation Sequencing (NGS)) als **Prädiktion** für therapeutische systemische Interventionen bei Weichteilsarkomen ist – im Gegensatz zu einigen anderen häufigen Tumortypen wie z.B. bei Lungenkarzinomen – noch nicht etabliert [13].

Multidisziplinäre Management-Konzepte der Sarkom-Patienten

Das Planen des Managements von Patienten mit unklaren Weichteilschwellungen und vor allem mit histologisch diagnostizierten Sarkomen sollte multidisziplinär im Rahmen von geeigneten multidisziplinären Tumorboards unter Mitwirkung von Sarkom-Experten diverser Fächer erfolgen, um die Chancen des optimalen Outcomes/der Heilung zu steigern – diesem Vorgehen wird ein grosses Gewicht bei den Besprechungen im Rahmen des Sarkomboards des SwissSarcomaNetworks (www.swiss-sarcoma.net) beigemessen. Für präoperative histologische Abklärungen des Tumortyps einer Weichteilschwellung oder eines Knochentumors stehen im Wesentlichen drei Verfahren zur Probe-Entnahme zur Verfügung: 1. die offene Biopsie, sowie zwei, etwas weniger invasive Verfahren: 2. die Stanzbiopsie (Engl. core biopsy) oder 3. die Feinnadelpunktion (FNP) [14-16]. Die nebenwirkungsarme, aber aussagekräftige Stanzbiopsie wird von den meisten Zentren für primäre Diagnostik bevorzugt, während die FNP vor allem bei extraossär lokalisierten, entzündlichen Prozessen, Lokalrezidiven bekannter Tumore, oder Metastasen zum Einsatz kommt. Die Befundung der histologischen Proben der primären Weichteil- und Knochen-Neoplasien kann angesichts der Seltenheit und der Heterogenität dieser Tumoren (sowohl inter- wie auch intra-tumoral) herausfordernd sein und sollte durch einen über entsprechende Expertise verfügenden Pathologen erfolgen. In vielen Fällen ist die Durchführung von immunohistoche-

mischen und/oder molekularen Zusatzanalysen unabdingbar, welche vor allem in grossen/spezialisierten Zentren verfügbar sind. Die histopathologische Referenz-Zweitbegutachtung durch erfahrene Pathologen mit Expertise auf dem Gebiet der Weichteil- und Knochen-Pathologie wird für alle im Sarkomboard des SwissSarcomaNetworks besprochenen Tumoren umgesetzt.

Literatur

1. Hui JY. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surg Clin North Am* 96: 901-914, 2016.
2. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th Ed ed: Elsevier Saunders, 2014.
3. Al-Ibraheemi A, Folpe AL. Voluntary Second Opinions in Pediatric Bone and Soft Tissue Pathology: A Retrospective Review of 1601 Cases From a Single Mesenchymal Tumor Consultation Service. *Int J Surg Pathol* 24: 685-691, 2016.
4. Perrier L, Rasclé P, Morelle M, et al. The cost-saving effect of centralized histological reviews with soft tissue and visceral sarcomas, GIST, and desmoid tumors: The experiences of the pathologists of the French Sarcoma Group. *PLoS One* 13: e0193330, 2018.
5. Petersen I, Wardelmann E. [Grading of soft tissue and bone sarcomas]. *Pathologie* 37: 320-327, 2016.
6. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC 5: 305-309, 2013.
7. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol* 17: 532-538, 2016.
8. Neuville A, Ranchere-Vince D, Dei Tos AP, et al. Impact of molecular analysis on the final sarcoma diagnosis: a study on 763 cases collected during a European epidemiological study. *Am J Surg Pathol* 37: 1259-1268, 2013.
9. Lauer S, Gardner JM. Soft tissue sarcomas - new approaches to diagnosis and classification. *Curr Probl Cancer* 37: 45-61, 2013.
10. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ, Lin PP. Synovial Sarcoma: Advances in Diagnosis and Treatment Identification of New Biological Targets to Improve Multimodal Therapy. *Ann Surg Oncol* 24: 2145-2154, 2017.
11. Mertens F, Tayebwa J. Evolving techniques for gene fusion detection in soft tissue tumours. *Histopathology* 64: 151-162, 2014.
12. Conyers R, Young S, Thomas DM. Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics. *Sarcoma* 2011: 483154, 2011.
13. Italiano A. Is There Value in Molecular Profiling of Soft-Tissue Sarcoma? *Curr Treat Options Oncol* 19: 78, 2018.
14. Berger Richardson D, Swallow C. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations. *Cancer* 123: 560-567, 2017.
15. Traina F, Errani C, Toscano A, et al. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am* 97: e7, 2015.
16. Adams S, Potter B, Pitcher D, Temple HT. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 468: 2774-2780, 2010.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Beata Bode-Lesniewska
Institut Pathologie Enge
Hardturmstrasse 133, CH-8005 Zürich
beata.bode@patho.ch
www.sarcoma.surgery, www.swiss-sarcoma.net



Adhärenz bei oraler Tumorthherapie
Eine gemeinsame Arbeitsgruppe der SGM0 und der OPS

Adhärenz

ist auch bei Ihren Patientinnen und Patienten ein Thema!

Gezielte Information und fachgerechte Beratung fördern die korrekte und sichere Einnahme der Medikamente.

Auf unserer neuen Webseite finden Sie fachliche Grundlagen zu Adhärenz und gut verständliche Medikamenten-Merkblätter für Patientinnen / Patienten zu oralen Tumorthapeutika.

www.oraletumorthherapie.ch

Targeted therapies for rhabdomyosarcoma

Michele Bernasconi, Dzhangar Dzhumashev, Andrea Timpanaro and Jochen Rössler

Department of Pediatric Hematology and Oncology, Inselspital, Bern University Hospital
Department for BioMedical Research (DBMR), University of Bern, Switzerland

Abstract

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common childhood soft tissue sarcoma. Current therapies need to be improved in order to increase survival, and decrease long-term side effects. We are currently following two approaches to devise novel targeted therapies: development of targeted nanotherapeutics, and identification of novel targets for chimeric antigen (CAR) T cell therapies.

Rhabdomyosarcoma

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common childhood soft tissue sarcoma, counting for approximately 10% of all childhood solid cancers. It is subdivided in two main histological groups, embryonal RMS (eRMS) and alveolar RMS (aRMS) [1]. eRMS arises in around 60-70% of all patients and has a rather good prognosis (70% 5-year survival). In contrast, aRMS is the most aggressive subtype, characterized by a chromosomal translocation leading to the expression of a chimeric transcription factor PAX3/FOXO1, and has the poorest prognosis at diagnosis, with a 5-year survival not exceeding 35%. Treatment response and prognosis vary widely depending on location and histology. Tumors can arise anywhere in the body except in bone, to which tumors can metastasize, among other sites. RMS metastatic at diagnosis has a dismal 5-year survival of 11.7%, and despite improvements, recurring RMS are usually refractory to standard chemotherapy forcing the use of more aggressive therapies [2].

The significant toxicity associated with current chemotherapies generates late effects, a major complication in pediatric oncology [3]. Therefore, more effective and less toxic chemotherapies are needed for pediatric sarcomas.

Nanomedicine

Encapsulation of therapeutic agents into nanoparticles has significant advantages over free drugs as it prolongs their circulation time and decreases toxic side effects. The first FDA approved nano-drug formulation for cancer treatment was Doxil, a doxorubicin formulation in PEG-liposomes [4]. The clinical efficacy of Doxil has been explained by a phenomenon called the enhanced permeability and retention (EPR) effect first reported by Matsumura and

Maeda in 1986 [5]. The EPR effect describes the ability of particles that range between 10-500 nm in size, such as proteins, macromolecules, liposomes, micelles, to penetrate tumors via a hyperpermeable leaky vasculature, and to be retained owing to an impaired lymphatic drainage in the tumor. It is now well established that liposomal formulations can reduce some of the most severe side effects of the free drugs, without, however, achieving a significant increase of the therapeutic impact of drugs such as vincristine (Marqibo), doxorubicin (Caelix/Doxil, Myocet), daunorubicin, cytarabine or cisplatin [6].

The relevance of EPR effect in human tumors is object of questions and controversies [7], therefore active targeting of nanoparticles has the potential of being more effective in a clinical setting. The surface modification of nanoparticles with ligands can further enhance the interactions of the vesicles with the target cells and thus increase the cytotoxic activity of the chemotherapeutic agent. Overexpression of specific receptors on cancer cells can be exploited to target nanoparticles with chemotherapeutics or therapeutic siRNA. Different types of ligands can be used as active targeting molecules, such as antibodies, polysaccharides, aptamers, peptides and small molecules.

Targeted nanoparticles have not yet reached the market, but several are currently in clinical trials. Different formulations of nanoparticles have been successfully tested in preclinical studies, among them liposomes, polymeric nanoparticles composed of polylactic acids or polylactico-glycolic acids, mesoporous silica nanoparticles etc. Among these nanosized drug carriers, liposomes represent one of the most studied systems, both at the preclinical and at the clinical level [8].

Nanomedicine for pediatric tumors

There are no nanotherapeutics approved specifically for pediatric cancers. Some nanoformulations for passive drug delivery have reached phase III pediatric clinical trials for leukemias and lymphomas [9], while testing for solid tumors is still at the pre-clinical or early clinical stages [10]. The development of targeted liposomes for pediatric tumors is gaining momentum, e.g. liposomes modified

with specific peptides targeting neuroblastoma [11], or immunoliposomes specific for the disialoganglioside GD2 [12], have shown positive results in pre-clinical tests for neuroblastoma.

For RMS, only few approaches have been tested so far. Work performed in our laboratories has shown promising results in pre-clinical tests with RGD-functionalized liposomes encapsulating the antitumor compound Patupilone (EPO906) [13], and RGD-functionalized Lipid-Protamine-siRNA (LPR) nanoparticles targeting PAX3/FOXO1 [14]. Vincristin-loaded liposomes showed enhanced tumor accumulation, but phage-display discovered peptides targeting the proprotein convertase furin could not further increase tumor accumulation [15]. With the aim to achieve maximal drug tumor accumulation and tumor regression, we are now evaluating additional targets and we are improving the targeting ligands.

In particular, we have selected nanobodies targeting FGFR4, which is frequently upregulated in RMS, and in particular in aRMS [16]. Moreover, we will investigate other potential targets on the surface of RMS or RMS-associated vasculature, as summarized in **Table 1**: the gamma-subunit of the fetal acetylcholine receptor (fAChR) [22], furin [18], and IGF1R [23]. Other targets overexpressed in RMS are integrin $\alpha_v\beta_3$, overexpressed on tumor vessels, epidermal growth factor receptor (EGFR, [32]), C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4, [27]). For each target, several ligands (peptides, antibodies) have been described, but have not been tested on nanoparticles, yet. From our early approaches, we have learned that a robust method to evaluate the effectiveness of tumor targeting is paramount to develop the best targeting moieties for successful pre-clinical translation. Therefore, we have de-

veloped a Quantum Dot (QD)-platform to evaluate the potential of different molecules to drive targeting of nanoparticles to specific membrane proteins on the surface of RMS cells. Semiconductor QDs are nanoparticles with unique optical and electronic features that make them ideal for *in vivo* imaging. Implementation of this novel QDs-based imaging procedure for evaluation of selected ligands *in vitro* and *in vivo* will improve the translation of the targeting approach to drug-loaded liposomes. These will be eventually tested *in vivo* on RMS xenograft tumor models.

Surface targets identification for CAR T cell therapy of rhabdomyosarcoma

A second approach we are following in our laboratory, to improve existing RMS therapies, focuses on the profiling of RMS surfaceome in order to identify an optimal target for the development of a CAR T cell therapy. CAR T cells are engineered T cells expressing chimeric antigen receptors (CARs), fusion proteins composed of an extracellular antigen binding moiety, usually a single chain fragment variable (scFv) derived from specific monoclonal antibodies recognizing tumor surface antigens, or from phage libraries screening; a transmembrane domain; and an intracellular effector domain [40]. CAR T cells have shown considerable success in the treatment of hematological malignancies, the CD19 targeted CAR T cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the first treatment that has been approved for pediatric use [41]. However, use of CAR T cells for pediatric solid tumors is challenging on several fronts. Epitopes for targeting are largely unknown for many pediatric solid tumors. CAR T cells targeting the disialoganglioside GD2 in neuroblastoma are most advanced in clinical trials [42]. For RMS several targets have been proposed and tested preclinically (**Tab. 2**).

Target	Targeting Moiety
FGFR4 [16]	Humanized mAb [17], Nanobodies*
Furin [18]	Peptides: RMS-P3 [19], TmR [15], p-AGP*
Gamma-subunit fetal acetylcholine receptor (fAChR) [20]	Peptides: α A-conotoxins [21] Human Ab [22]
IGF1R [23]	Humanized mAbs [24]
MCAM (MUC18) [25]	mAbs [26]
CXCR4 [27]	Peptides: T22 [28], LFC131 [29], CDPs [30] mAb [31]
EGFR [32]	Peptide: GE11 [33] mAbs [34]
Integrin $\alpha_v\beta_3$ [13, 35]	RGD-like peptides [36]
Neuropilin 1*	Peptides: iRGD (CendR motif) [37], iNGR [38]
Aminopeptidase N (CD13)*	Peptide: NGR [39]

* own unpublished observation

Tab. 1. Potential targets for drug delivery to RMS.

Target	Tumor expression	Clinical Trial Phase	References
GD2	Neuroblastoma, Osteosarcoma, Soft-tissue sarcoma, Ewing sarcoma	I, II	NCT02919046, NCT03373097, NCT03356782, NCT01953900 Reviewed in [42]
IL-13R α 2	Glioblastoma, Diffuse intrinsic pontine glioma	I Preclinical	NCT01082926, NCT00880061 [43]
HER2 (ErbB2)	Osteosarcoma, Ewing sarcoma Glioblastoma Rhabdomyosarcoma	I Preclinical, I Preclinical	NCT00902044, [44] [45] [46]
EGFRvIII	Glioblastoma	I	[47]
Glypican-3	Pediatric liver cancer	Preclinical, I	[48], NCT02932956
L1-CAM/CD171	Neuroblastoma	I	[49]
ALK	Neuroblastoma, Neuroectodermal tumors, Glioblastoma, Rhabdomyosarcoma	Preclinical	[50]
B7-H3	Osteosarcoma, Medulloblastoma, Ewing sarcoma	Preclinical	[51]
Gamma-subunit fetal acetylcholine receptor (fAChR)	Osteosarcoma Rhabdomyosarcoma	Preclinical Preclinical	[52] [53]
IL-11R α	Osteosarcoma	Preclinical	[54]
FGFR4	Rhabdomyosarcoma	Preclinical	[55]

Tab. 2. CAR T cell for pediatric solid tumors.

There is still incomplete information about RMS surfaceome, and more targets need to be identified for RMS. Our aim is to investigate the surface proteome in several RMS cell lines by using mass spectrometry and databases for peptides alignment. Once all the surface proteins will have been revealed, a short list of candidates will be created evaluating expression levels and functions of each protein. Phage display libraries will be then screened to find the best scFv binding our targets with highest affinity. The resultant antibodies will be used to create CARs. Finally, cytotoxic assays will be performed to select the most effective CAR T that will be tested in mice carrying RMS xenografts. The significance of this study is related to the possibility to identify new targets expressed on the surface of RMS cancer cells in order to decrease side-effects and invasive treatments with CAR T cells therapy.

The development of targeted therapies for pediatric sarcomas is our priority in order to improve existing therapies and reduce long-term side effects. With the current projects, we want to take our commitment a step closer to the clinical application.

References

- Skapek SX, et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 5: 1, 2019
- Ognjanovic S, et al., Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer* 115: 4218-4226, 2009.
- Fernandez-Pineda I, et al. Long-term functional outcomes and quality of life in adult survivors of childhood extremity sarcomas: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Cancer Surviv* 11: 1-12, 2017.
- Barenholz Y. Doxil (R) the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release* 160: 117-34, 2012.
- Matsumura Y and Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res* 46: 6387-6392, 1986.
- Huwylar J, Drewe J, and Krähenbühl S. Tumor targeting using liposomal antineoplastic drugs. *Int J Nanomedicine* 3: 21-29, 2008.
- Park K. Questions on the role of the EPR effect in tumor targeting. *J Control Release* 172: 391, 2013.
- Li H, et al. Cancer nanomedicine: mechanisms, obstacles and strategies. *Nanomedicine (Lond)*: 1639-1656, 2018.
- Rodriguez-Nogales C, et al. Nanomedicines for Pediatric Cancers. *ACS Nano* 12: 7482-7496, 2018.

10. Sabnis N, Bowman WP, and Lacko AG. Lipoprotein based drug delivery: Potential for pediatric cancer applications. *World J Pharmacol* 4: 172-179, 2015.
11. Loi M, et al. Novel phage display-derived neuroblastoma-targeting peptides potentiate the effect of drug nanocarriers in preclinical settings. *J Control Release* 170: 233-241, 2013.
12. Pastorino F, et al. Doxorubicin-loaded Fab' fragments of anti-dialloganglioside immunoliposomes selectively inhibit the growth and dissemination of human neuroblastoma in nude mice. *Cancer Res* 63: 86-92, 2003.
13. Scherzinger-Laude K, et al. Treatment of neuroblastoma and rhabdomyosarcoma using RGD-modified liposomal formulations of patupilone (EPO906). *Int J Nanomedicine* 8: 2197-2211, 2012.
14. Rengaswamy V, et al. RGD liposome-protamine-siRNA (LPR) nanoparticles targeting PAX3-FOXO1 for alveolar rhabdomyosarcoma therapy. *J Control Release* 235: 319-327, 2016.
15. Roveri M, et al. Prolonged circulation and increased tumor accumulation of liposomal vincristine in a mouse model of rhabdomyosarcoma. *Nanomedicine (Lond)* 12: 1135-1151, 2017.
16. Taylor JG 6th, et al. Identification of FGFR4-activating mutations in human rhabdomyosarcomas that promote metastasis in xenotransplanted models. *J Clin Invest* 119: 3395-3407, 2009.
17. Bumbaca D, et al. Highly specific off-target binding identified and eliminated during the humanization of an antibody against FGF receptor 4. *MAbs* 3: 376-386, 2011.
18. Jaaks P, et al. The proprotein convertase Furin contributes to rhabdomyosarcoma malignancy by promoting vascularization, migration and invasion. *PLoS One* 11: e0161396, 2016.
19. Hajdin K, et al. Furin targeted drug delivery for treatment of rhabdomyosarcoma in a mouse model. *PLoS One* 5: e10445, 2010.
20. Gattenlohner S, Muller-Hermelink HK, and Marx A. Polymerase chain reaction-based diagnosis of rhabdomyosarcomas: comparison of fetal type acetylcholine receptor subunits and myogenin. *Diagn Mol Pathol* 7: 129-134, 1998.
21. Teichert RW, et al. Definition and characterization of the short alphaA-conotoxins: a single residue determines dissociation kinetics from the fetal muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Biochemistry* 45: 1304-1312, 2006.
22. Gattenlohner S, et al. A human recombinant autoantibody-based immunotoxin specific for the fetal acetylcholine receptor inhibits rhabdomyosarcoma growth in vitro and in a murine transplantation model. *J Biomed Biotechnol* 2010: 187621, 2010.
23. Martins AS, et al. Targeting the insulin-like growth factor pathway in rhabdomyosarcomas: rationale and future perspectives. *Sarcoma* 2011: 209736, 2011.
24. Pappo AS, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *J Clin Oncol* 29: 4541-4547, 2011.
25. Orentas RJ, Lee DW, and Mackall C. Immunotherapy targets in pediatric cancer. *Front Oncol* 2: 3, 2012.
26. Stalin J, et al. Therapeutic and Diagnostic Antibodies to CD146: Thirty Years of Research on Its Potential for Detection and Treatment of Tumors. *Antibodies* 6: 17, 2017.
27. Kashima K, et al. Inhibition of metastasis of rhabdomyosarcoma by a novel neutralizing antibody to CXCR4 chemokine receptor-4. *Cancer Sci* 105: 1343-1350, 2014.
28. Unzueta U, et al. Intracellular CXCR4(+) cell targeting with T22-empowered protein-only nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 7: 4533-44, 2012.
29. Wang RT, et al. LFC131 peptide-conjugated polymeric nanoparticles for the effective delivery of docetaxel in CXCR4 overexpressed lung cancer cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 133: 43-50, 2015.
30. Valdivia-Silva J, Medina-Tamayo J, and Garcia-Zepeda EA. Chemokine-Derived Peptides: Novel Antimicrobial and Antineoplastic Agents. *Int J Mol Sci* 16: 12958-12985, 2015.
31. Zhou W, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 Axis in Tumor Immunotherapy. *Curr Med Chem*, 2017 Aug 29. doi: 10.2174/0929867324666170830111531.
32. Ganti R, et al. Expression and genomic status of EGFR and ErbB-2 in alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Mod Pathol* 19: 1213-1220, 2006.
33. Genta I, et al. GE11 Peptide as an Active Targeting Agent in Antitumor Therapy: A Minireview. *Pharmaceutics* 2017 Dec 22,10. pii: E2. doi: 10.3390/pharmaceutics10010002.
34. Herrmann D, et al. Cetuximab promotes immunotoxicity against rhabdomyosarcoma in vitro. *J Immunother* 33: 279-286, 2010.
35. Rengaswamy V, Kontny U, and Rossler J. New approaches for pediatric rhabdomyosarcoma drug discovery: targeting combinatorial signaling. *Expert Opin Drug Discov* 6: 1103-1125, 2011.
36. Cheng Y and Ji Y. RGD-modified polymer and liposome nanovehicles: Recent research progress for drug delivery in cancer therapeutics. *Eur J Pharm Sci* 128: 8-17, 2019.
37. Sugahara KN, et al. Coadministration of a tumor-penetrating peptide enhances the efficacy of cancer drugs. *Science* 328: 1031-1035, 2010.
38. Alberici L, et al. De novo design of a tumor-penetrating peptide. *Cancer Res* 73: 804-812, 2013.
39. Arap W, Pasqualini R, and Ruoslahti E. Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. *Science* 279: 377-380, 1998.
40. June CH, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359: 1361-1365, 2018.
41. First-Ever CAR T-cell Therapy Approved in U.S. *Cancer Discov* 2017 Oct; 7: OF1. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-126.
42. Voeller J and Sondel PM. Advances in Anti-GD2 Immunotherapy for Treatment of High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 41: 163-169, 2019.
43. Kioi M, Seetharam S, and Puri RK. Targeting IL-13Ralpha2-positive cancer with a novel recombinant immunotoxin composed of a single-chain antibody and mutated Pseudomonas exotoxin. *Mol Cancer Ther* 7: 1579-1587, 2008.
44. Ahmed N, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *J Clin Oncol* 33: 1688-1696, 2015.
45. Ahmed N, et al. HER2-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified Virus-Specific T Cells for Progressive Glioblastoma: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. *JAMA Oncol* 3: 1094-1101, 2017.
46. Merker M, et al. Generation and characterization of ErbB2-CAR-engineered cytokine-induced killer cells for the treatment of high-risk soft tissue sarcoma in children. *Oncotarget* 8: 66137-66153, 2017.
47. O'Rourke DM, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 2017 Jul 19; 9. pii: eaaa0984. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa0984.
48. Li W, et al. Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma With T Cells Engineered To Express Glypican-3-Specific Chimeric Antigen Receptors. *Mol Ther* 23: S164-S165, 2015.

49. Pinto N, et al. ENCIT-01: A Phase 1 Study of Autologous T-Cells Lentivirally Transduced to Express CD171-Specific chimeric antigen receptors for recurrent/refractory high-risk neuroblastoma. In Adv Neuroblastoma Res 2018 San Francisco, CA.
50. Majzner RG, et al. Abstract 2648: Chimeric antigen receptor T-cell therapy against anaplastic lymphoma kinase (ALK) is limited by target antigen density and CAR surface expression. Cancer Res 76: 2648-2648, 2016.
51. Majzner RG, et al. CAR T Cells Targeting B7-H3, a Pan-Cancer Antigen, Demonstrate Potent Preclinical Activity Against Pediatric Solid Tumors and Brain Tumors. Clin Cancer Res 2019 Jan 17. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0432.
52. Wang Z, et al. T-Cell-Based Immunotherapy for Osteosarcoma: Challenges and Opportunities. Front Immunol 7: 353, 2016.
53. Gattenlöhner S, et al. Rhabdomyosarcoma lysis by T cells expressing a human autoantibody-based chimeric receptor targeting the fetal acetylcholine receptor. Cancer Res 66: 24-28, 2006.
54. Ahmed N, et al. Immunotherapy for osteosarcoma: genetic modification of T cells overcomes low levels of tumor antigen expression. Mol Ther 17: 1779-1787, 2009.
55. Shivaprasad N, et al. 649. Developing FGFR4 Chimeric Antigen Receptor CAR T Cell Therapy Against Rhabdomyosarcoma. Mol Ther 24: S257-S258, 2016.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Jochen Rössler
 Abteilungsleiter, Hämatologie & Onkologie
 Universitätsklinik für Kinderheilkunde
 Freiburgstrasse 15, CH-3010 Bern
 jochen.roessler@insel.ch



Young Investigator Research Grant 2019

**The deadline
 for the submission
 of the request is:
 September 15th 2019**

Fond'Action contre le Cancer proposes to identify and support promising young researchers in oncology in Switzerland to enable them to begin their career as independent research faculty. Young Investigator refers to early stage researchers under the age of 40 holding a PhD or an MD degree.

The research proposal can be preclinical, translational or clinical. The amount of support will be CHF 100'000.– for 2 years. A research plan should be provided as well as a short CV and a financial overview. The request should include a support letter from the director of the Institution. The request must be written in English.

The conditions and rules are detailed on the website: www.fondaction.ch. The grant proposal will be assessed by the scientific commission.

The request must be sent directly by mail to:
info@fondaction.ch
 or could be printed on paper and sent to the address:
**Fond'Action contre le Cancer, avenue de Rumine 55,
 1005 Lausanne**

Perioperative Chemotherapie bei Weichteilsarkomen

Christian Rothermundt¹, Silvia Hofer² und Christian Britschgi³

¹ Kantonsspital St. Gallen, Department für Medizinische Onkologie und Hämatologie, St. Gallen

² Kantonsspital Luzern, Medizinische Onkologie, Luzern

³ Universitätsspital Zürich, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Zürich

Bei der Behandlung lokalisierter Weichteilsarkome sind die Rolle der chirurgischen Resektion und der prä- oder postoperativen Radiotherapie etabliert und unumstritten [1, 2, 3, 4, 5].

Patienten mit Knochensarkomen (Osteosarkom und Ewing Sarkom), Rhabdomyosarkomen, sowie anderen Weichteilsarkomen, die im Kindes- und Jugendalter auftreten, werden im Rahmen multimodaler Konzepte behandelt, bei denen die Systemtherapie einen wichtigen Stellenwert einnimmt. Idealerweise werden die Patienten in Studienprotokolle eingeschlossen, welche wichtige Erkenntnisse für die Behandlung zukünftiger Patienten liefern und zur Optimierung der Therapie beitragen [6, 7, 8, 9, 10].

Unklarer ist die Rolle der perioperativen Chemotherapie bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter [11]. Aufgrund der Seltenheit von Weichteilsarkomen [12] und ihrer biologischen Heterogenität [13], hat sich die Durchführung qualitativ guter Studien als schwierig erwiesen. Gemäss 2001 publizierter Daten der Französischen Sarkom Studiengruppe, betrug das 5-Jahre Metastasen-freie Überleben bei Grad 3 Weichteilsarkomen nur 44% [14]. Es ist somit offensichtlich, dass Strategien zur Verbesserung der Krankheitskontrolle und des Gesamtüberlebens für Patienten mit Weichteilsarkomen eine grosse Bedeutung haben.

In einer 1997 publizierten Metaanalyse von 14 randomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie hatte sich eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich der lokalen Tumorrezidiv-Rate, der Fernmetastasierung sowie des krankheitsfreien Überlebens gezeigt [15]. Die Überlebensrate wurde durch den Einsatz einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie nach 10 Jahren um 4% verbessert, dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant. In der Subgruppe der Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten fand sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebensrate um 7%. Hauptkritikpunkte an den Studien waren: Der Einsatz von marginal wirksamen Substanzen, variable Dosen der beiden wirksamsten Chemotherapeutika (Anthrazyklin und Ifosfamid), kein strikter Ausschluss von Nicht-Hochrisiko-Weichteilsar-

komen und Einschluss von Histologien mit besonderer Biologie (z.B. gastrointestinale Stromatumoren [GIST]) [16]. In der Folge wurden weitere randomisierte Studien zur Prüfung der adjuvanten Chemotherapie durchgeführt und publiziert. Die Italienische Sarkom Studiengruppe randomisierte 104 Patienten mit high-grade und grossen Weichteilsarkomen der Extremitäten oder des Stammes zu Resektion gefolgt von fünf Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit Epirubicin (60 mg/m²) und Ifosfamid (9 g/m²) versus alleinige Operation. Die Studie wurde nach Einschluss der halben prädefinierten Studienpopulation aufgrund einer Interim Analyse mit Nachweis eines günstigen Effekts der adjuvanten Chemotherapie auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben frühzeitig gestoppt [17]. Der zunächst nachgewiesene Überlebensvorteil konnte jedoch mit längerer Nachbeobachtungszeit nicht bestätigt werden [18]. Eine durch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) durchgeführte Studie (EORTC-STBSG 62931) zeigte auch keinen Vorteil für Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin (75 mg/m²) und Ifosfamid (5 g/m²) erhielten [19]. In diese Studie waren allerdings auch Patienten mit sogenannten low-grade Weichteilsarkomen eingeschlossen worden (6%) sowie Patienten, die bereits ein Lokalrezidiv erlitten hatten (12%).

Eine retrospektive Analyse nicht-randomisierter Daten von Patienten, welche 1980 bis 1999 in Frankreich behandelt wurden, deutete auf einen Vorteil durch adjuvante Chemotherapie hin: 262 Patienten mit Grad 3 Weichteilsarkomen hatten eine adjuvante Chemotherapie erhalten, sie wiesen ein 5-Jahres Metastasen-freies Überleben von 58% gegenüber 49% ohne Chemotherapie auf (hazard ratio (HR) 0.7 (95% confidence interval (CI) 0.6 – 0.9, p = 0.01), das 5-Jahre Gesamtüberleben mit adjuvanter Chemotherapie betrug 58% versus 45% ohne Chemotherapie (HR 0.6 (95% CI 0.5 – 0.8), p = 0.0002) [20].

Nach über 9½ Jahren medianem Follow-up (Interquartile (IQ) range 103 - 135 Monate) einer Studie der Italienischen und Spanischen Sarkomgruppen bei soge-

nannten Hochrisiko Weichteilsarkomen (high-grade, >5cm und tief gelegen) bestätigte sich die Noninferiorität von 3 Zyklen präoperativer Chemotherapie im Vergleich zu 5 Zyklen Chemotherapie, davon 3 präoperativ und 2 postoperativ, mit jeweils Epirubicin (120 mg/m²) und Ifosfamid (9 g/m²). Das Therapieansprechen durch die Chemotherapie vor Operation war mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert [21]. Kritisch muss hier erwähnt werden, dass diese Studie keinen Vergleich zu einer Chemotherapie-freien Behandlung zog. Auch die randomisierte Phase-3 Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit regionaler Hyperthermie in Kombination mit prä- und postoperativer Chemotherapie versus Chemotherapie alleine (EORTC 62961-ESHO 95) zeigte einen positiven Effekt der regionalen Hyperthermie (krankheitsfreies und Gesamtüberleben), lässt aber keinen Vergleich zur Behandlung ohne Systemtherapie zu [22, 23]. Somit haben diese beiden Studien die perioperative Chemotherapie nicht definitiv in der Behandlung von Weichteilsarkomen verankert. In den European Society of Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines 2018 heisst es entsprechend: «Es gibt keinen Konsensus bezüglich der aktuellen Rolle adjuvanter Chemotherapie. Studienergebnisse sind widersprüchlich, mit negativen Ergebnissen der grössten Studien und Daten kleinerer Studie mit Hinweis auf Verbesserung oder zumindest Verlängerung des Metastasen-freien und Lokalrezidiv-freien Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie» [11].

Bislang wurde nur eine randomisierte Studie mit neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von Operation im Vergleich zu direkter Operation bei 150 Patienten mit Hochrisiko Weichteilsarkomen publiziert. Es zeigte sich jedoch in dieser Studie kein Vorteil in Bezug auf das Rezidiv-freie und Gesamtüberleben bei den Patienten, die mit Doxorubicin (50 mg/m²) und Ifosfamid (5 g/m²) behandelt wurden [24]. Für definitive Schlussfolgerungen ist diese Studie jedoch zu klein und die Ifosfamid-Dosierung war gemäss heute erachtetem Standard zu tief.

Zu vielen Diskussionen gab die ISG-ST5 1001 Studie Anlass, welche in Italien, Spanien, Frankreich und Polen durchgeführt worden war. Patienten mit Hochrisiko Weichteilsarkomen der Extremitäten oder des Stammes wurden in den Standardarm mit Epirubicin (60 mg/m²) und Ifosfamid (9 g/m²) oder einen experimentellen Arm mit der Histologie angepasster neoadjuvanter Chemotherapie randomisiert: Patienten mit high-grade myxoidem Liposarkom erhielten Trabectedin (1.3 mg/m² mittels 24-Stunden kontinuierlicher Infusion) alle 3 Wochen; Patienten mit Leiomyosarkom Gemcitabine (1800 mg/m²) und Dacarbazin (500 mg/m²) alle 2 Wochen, Patienten mit Synovialsarkom hochdosiertes Ifosfamid (14 g/m² über 14 Tage mittels Pumpe) alle 4 Wochen, Pa-

tienten mit malignem peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) Etoposid (150 mg/m² Tag 1 – 3) und Ifosfamid (3 g/m² Tag 1 – 3) alle 3 Wochen und Patienten mit undifferenziertem pleomorphen Sarkom Gemcitabine (900 mg/m² Tag 1 und 8) sowie Docetaxel (75 mg/m² Tag 8) alle 3 Wochen [25]. Nach einem kurzen Follow-up von 12.3 Monaten zeigte sich im Rahmen einer Futilitätsanalyse ein besseres projiziertes Krankheits-freies Überleben nach 46 Monaten in der Standardgruppe 62% (95% CI 48–77) im Vergleich zur experimentellen Gruppe 38% (95% CI 22–55) (p = 0.004; HR 2.00, 95% CI 1.22–3.26; p = 0.006). Lediglich bei den myxoiden Liposarkomen deutete die exploratorische Subgruppenanalyse auf ein ähnliches Krankheits-freies Überleben unter Standardchemotherapie und Trabectedin hin.

Die Autoren sehen in dem Effekt der neoadjuvanten Standard Chemotherapie einen Mehrwert an sich und postulieren einen indirekten Hin-/Beweis für die Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie.

In einer 2017 publizierten Umfrage unter 12 Sarkom Experten der EORTC STBSG wurden verschiedene Kriterien zur Entscheidungsfindung bezüglich perioperativer Chemotherapie genannt: Chemosensitivität der vorliegenden Sarkom-Entität (z.B. Leiomyosarkom, Synovialsarkom, myxoides Liposarkom, undifferenziertes pleomorphes Sarkom), Patienten Performance Status, Tumorgrad, Lokalisation und Tumorgrosse. Weitere Aspekte waren Resektabilität und Resektionsstatus des Weichteilsarkoms (Abb. 1). Präoperative Chemotherapie wurde in den meisten Zentren zu diesem Zeitpunkt nur bei marginal resektablen Tumoren erwogen, während in anderen Zentren neoadjuvante Chemotherapie (in Kombination mit Hyperthermie) als Standard erachtet wurde. Adjuvante Chemotherapie wurde nur in wenigen Zentren routinemässig durchgeführt [26].

Prognostische Nomogramme erlauben die Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit und des Risikos für Fernmetastasen bei Patienten mit Weichteilsarkomen [27, 28, 29].

Am Istituto Nazionale Tumori (Mailand, Italien) operierte Patienten mit Weichteilsarkom bildeten eine Entwicklungskohorte, Patienten des Institut Gustave Roussy (Villejuif, Frankreich), des Mount Sinai Hospital (Toronto, Kanada) und des Royal Marsden Hospital (London, Grossbritannien) bildeten die externe Validierungskohorte. Mithilfe der Daten wurden zwei Nomogramme und daraus ein Computerprogramm (SARCULATOR) entwickelt, welches als App heruntergeladen werden kann [30]. Der SARCULATOR erlaubt im Alltag eine schnelle Einschätzung des individuellen Risikos und ist damit sehr hilfreich in der Beratung von Patienten mit Weichteilsarkom [31].

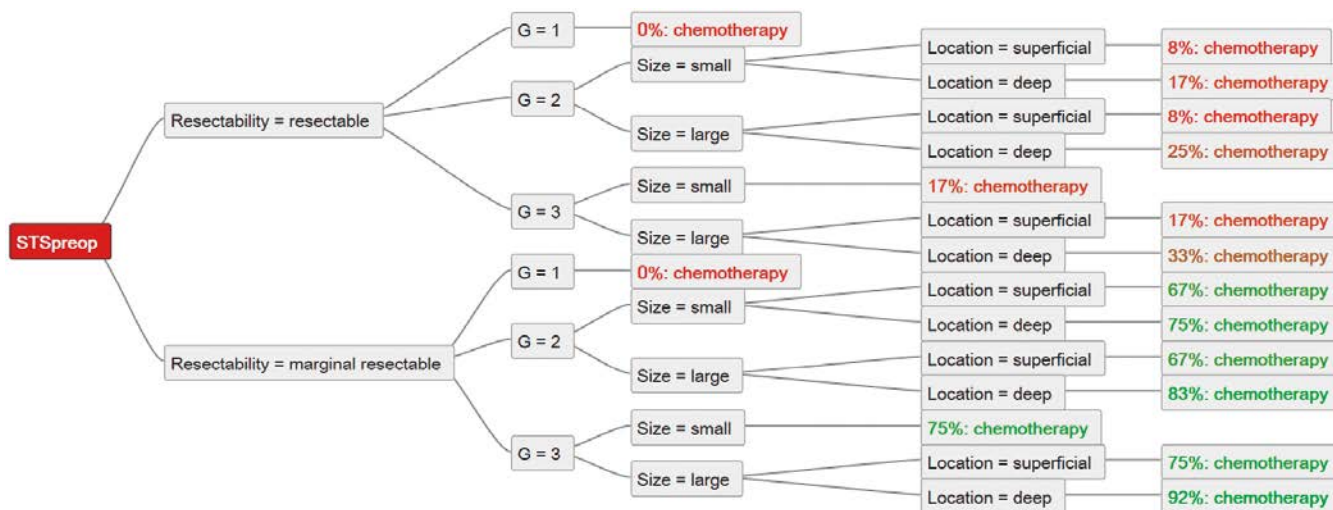


Abb. 1. Entscheidungsbaum für präoperative Chemotherapie. Abkürzungen: G, Grad; STS, soft tissue sarcoma [26].

Der SARCULATOR wurde zur Stratifizierung der Prognose von Hochrisiko Weichteilsarkom Patienten, die in eine randomisierte Studie der Italienischen und Spanischen Sarkomgruppen zur Evaluation verschiedener perioperativer Therapielängen eingeschlossen wurden, herangezogen. Dabei zeigte sich eine grosse Bandbreite bezüglich des vorhergesagten 10-Jahres Überlebens von 9 bis 92% [32]. Mithilfe der prognostischen Einschätzung des SARCULATOR wurde kürzlich die 2012 publizierte und damals bezüglich des Überlebens negative adjuvante Chemotherapie-Studie der EORTC (EORTC-STBSG 62931) neu analysiert. Die adjuvante Chemotherapie halbierte das Rezidivrisiko (HR 0.46, 95% CI 0.24 – 0.89) und das Sterberisiko (HR 0.46, 95% CI 0.23 – 0.94) in der Patientengruppe mit tiefem prognostiziertem Gesamtüberleben nach 10 Jahren (pr-OS<51%), hingegen zeigte die adjuvante Chemotherapie keinen Effekt in der Gruppe mit mittlerem (51<pr-OS≤66) und gutem prognostiziertem Gesamtüberleben (pr-OS>66%) [32]. In einer weiteren Analyse wurden Patienten mit pr-OS<60% zusammengefasst (n = 80) und auch hier ergab sich ein signifikanter Vorteil für das krankheitsfreie Überleben (HR 0.49, 95% CI 0.28 - 0.85) und das Gesamtüberleben (HR 0.50, 95% CI 0.30 - 0.90).

Gemäss dieser Analyse sollte der Einsatz einer Systemtherapie erwogen werden, wenn ein tiefes prognostiziertes Gesamtüberleben berechnet wird und der Allgemeinzustand des Patienten eine intensive Behandlung mit adäquat dosiertem Anthrazyklin und Ifosfamid zulässt. Ob jedoch ein zur Prognoseabschätzung aus retrospektiven Daten entwickeltes und validiertes Tool auch als Prädiktor für den Effekt einer perioperativen Systemtherapie eingesetzt werden kann, sollte noch in einer prospektiven Studie geprüft werden.

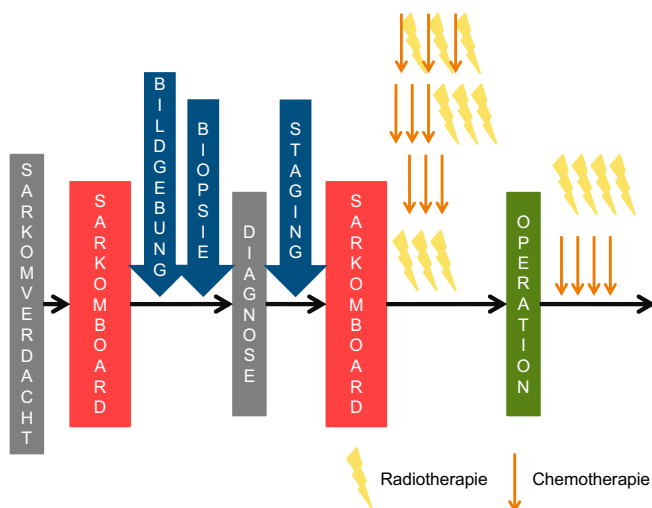
Für die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie sprechen die postulierte Verbesserung der Resektabilität des Primärtumors, die frühzeitige Elimination von Mikrometastasen und die Möglichkeit, den Therapieeffekt zu beurteilen.

Letztlich ist die optimale Dosierung und Dauer einer neoadjuvanten Chemotherapie unklar. Einschränkend muss zudem festgehalten werden, dass die medikamentöse Kombinationstherapie (Anthrazyklin und Ifosfamid) mit einer Ansprechrates von nur 14% (26 von 189 Patienten erreichten im Standardtherapiearm der ISG-STBSG 1001 Studie eine Partialresponse, es gab keine komplette Remission) im Grunde zu wenig wirksam ist. Bedauerlicherweise schlugen diverse Versuche, bessere Therapie-Kombinationen in der palliativen Situation zu etablieren, allesamt fehl [33, 34, 35]. Somit ist derzeit keine bessere Systemtherapie in Aussicht.

Im Rahmen einer Studie der Französischen Sarkomgruppe wird demnächst der Stellenwert einer Genexpressionssignatur (CINSARC) [36], die in Zusammenhang mit der Genom Komplexität steht, für die Entscheidung bezüglich adjuvanter Chemotherapie evaluiert [37]. Die Arbeitsgruppe Sarkome der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) evaluiert eine Teilnahme an dieser multizentrischen Studie.

Medizinische Onkologen in der Schweiz, die einen Schwerpunkt in der Betreuung von Sarkompatienten haben, pflegen regen und konstruktiven Austausch miteinander. Wir sind zudem mit Sarkomexperten aus Italien, Frankreich, England und Deutschland gut vernetzt.

Abb. 2. Behandlungspfad bei Weichteilsarkomen.



Insbesondere in Situationen mit kurativem Therapieansatz, sind Patienten mit einer der seltenen und dadurch meist komplexen Sarkomdiagnosen darauf angewiesen, von einem erfahrenen Team betreut und ggf. einem entsprechenden Zentrum zugewiesen zu werden. Hier kann nur an das Augenmass des Primärbehandlers appelliert werden. Wegstrecken können in der Schweiz kein Argument gegen eine Zuweisung sein.

Es ist uns ein Anliegen, auf das Portfolio der Arbeitsgruppe Sarkome SAKK hinzuweisen. Studienteilnahmen sind derzeit bei der kurativen Behandlung von Ewingsarkomen sowie in der palliativen Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie möglich [38].

Abb. 3. Klinische Sarkom Studien in der Schweiz.

Studie	Indikation	Zentren
EURO EWING 2012	Ewingsarkom	Inselspital Bern Kantonsspital St. Gallen Universitätsspital Zürich
SAKK 57/16 NAPAGE: Nab-Paclitaxel and GEmcitabine in advanced soft tissue sarcoma. A multicenter open-label single arm phase Ib/IIa trial.	Fortgeschrittenes oder metastasiertes high-grade Weichteilsarkom, >1 und ≤ 2 vorherige Therapielinien	CHUV - Centre hospitalier universitaire vaudois EOC - Istituto Oncologico della Svizzera Italiana Hôpitaux Universitaires de Genève Inselspital Bern Kantonsspital Graubünden Kantonsspital St. Gallen Universitätsspital Basel Universitätsspital Zürich
E-TRAB Geriatric assessment of elderly «unsuited» patients receiving trabectedin in first line treatment for advanced soft tissue sarcomas (STS)	Fortgeschrittenes oder metastasiertes Weichteilsarkom, Patientenalter ≥ 65 Jahre oder Komorbiditäten	Inselspital Bern Kantonsspital St. Gallen
ANITA A Phase II multicenter study comparing the efficacy of the oral angionogenesis inhibitor nintedanib with the intravenous cytotoxic compound ifosfamide for treatment of patients with advanced metastatic soft tissue sarcoma after failure of systemic non-oxazaphosphorine-based first line chemotherapy for inoperable disease	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Weichteilsarkom nach Versagen einer Erstlinientherapie	Inselspital Bern
GISG 11 - PazoQoL Quality of life in patients with non-adipocyte soft tissue sarcoma under palliative chemotherapy or pazopanib – a randomized, controlled trial	Fortgeschrittenes oder metastasiertes Weichteilsarkom – kein Liposarkom, gemäss SL	Inselspital Bern Kantonsspital Graubünden Kantonsspital Luzern Universitätsspital Basel Universitätsspital Zürich
SAKK 66/17 Intratumoral injection of IP-001 following thermal ablation in patients with advanced solid tumors. A multicenter phase Ib/IIa trial with expansion cohorts in melanoma and soft tissue sarcoma patients	Fortgeschrittenes oder rezidiertes Sarkom nach Versagen der Standardtherapie	CHUV - Centre hospitalier universitaire vaudois Kantonsspital St. Gallen

Zusammenfassung

Eine perioperative, meist präoperative Systemtherapie sollte bei fitten Patienten mit Hochrisiko Sarkomen diskutiert und erwogen werden. Eine berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren von $\leq 60\%$ (SARCULATOR) kann als zusätzliches Entscheidungskriterium herangezogen werden. Dabei soll die Systemtherapie in das interdisziplinäre kurative Therapiekonzept integriert werden, meist in folgender Sequenz: präoperative Systemtherapie, präoperative Radiotherapie, Resektion.

Auf eine ausreichende Dosierung der beiden wirksamsten Chemotherapeutika (Doxorubicin 75 mg/m^2) und Ifosfamid $9\text{-}10 \text{ g/m}^2$) ist zu achten.

Referenzen

- Eilber FC, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg* 237: 218-226, 2003. doi:10.1097/01.sla.0000048448.56448.70.
- Bonvalot S, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol* 19: 2981-2991, 2012. doi:10.1245/s10434-012-2342-2.
- Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 22: 256-263, 2015. doi:10.1245/s10434-014-3965-2.
- Yang JC, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16: 197-203, 1998. doi:10.1200/jco.1998.16.1.197.
- Haas RL, et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma; past, present and future perspectives on dose fractionation regimens and combined modality strategies. *Radiother Oncol* 119: 14-21, 2016. doi:10.1016/j.radonc.2015.12.002.
- Bielack S, Smeland S, Whelan J & Marian N. MAP plus maintenance pegylated interferon α -2b (MAPIfn) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS-1 «good response» randomization. *J Clin Oncol* 31, Suppl; Abstr LBA10504, 2013.
- Marina NM, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17: 1396-1408, 2016. doi:10.1016/s1470-2045(16)30214-5.
- Le Deley MC, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol* 32: 2440-2448, 2014. doi:10.1200/jco.2013.54.4833.
- Whelan J, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*, 2018. *Jco*2018782516, doi:10.1200/jco.2018.78.2516.
- Seitz G, et al. Improvements in the Treatment of Patients Suffering from Bladder-Prostate Rhabdomyosarcoma: A Report from the CWS-2002P Trial. *Ann Surg Oncol* 23: 4067-4072, 2016. doi:10.1245/s10434-016-5391-0.
- Casali PG, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29, Suppl 4: iv268-iv269, 2018. doi:10.1093/annonc/mdy321.
- Gatta G, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 47: 2493-2511, 2011. doi:10.1016/j.ejca.2011.08.008.
- WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone 4th edn. International Agency for Research on Cancer (IARC), 69372 Lyon Cedex 08, France, 2013.
- Coindre JM, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 91: 1914-1926, 2001.
- Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 350: 1647-1654, 1997.
- Hofer S & Reichardt P. Perioperative Systemtherapie bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen – bereits konsensfähig? *Onkologie* 5, 2019.
- Frustaci S, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 19: 1238-1247, 2001. doi:10.1200/jco.2001.19.5.1238.
- Frustaci S, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 65, Suppl 2: 80-84, 2003. doi:10.1159/000073366.
- Woll PJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13: 1045-1054, 2012. doi:10.1016/s1470-2045(12)70346-7.
- Italiano A, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol* 21: 2436-2441, 2010. doi:10.1093/annonc/mdq238.
- Gronchi A, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol* 27: 2283-2288, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw430.
- Issels RD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 11: 561-570, 2010. doi:10.1016/s1470-2045(10)70071-1.
- Issels RD, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4: 483-492, 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4996.
- Gortzak E, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 37: 1096-1103, 2001.
- Gronchi A, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 18: 812-822, 2017. doi:10.1016/s1470-2045(17)30334-0.
- Rothermundt C, et al. Pre- and Postoperative Chemotherapy in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Expert Survey. *Oncologist* 23: 461-467, 2018. doi:10.1634/theoncologist.2017-0391.
- Mariani L, et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 103: 402-408, 2005. doi:10.1002/cncr.20778.

28. Anaya DA, et al. Postoperative nomogram for survival of patients with retroperitoneal sarcoma treated with curative intent. *Ann Oncol* 21: 397-402, 2010. doi:10.1093/annonc/mdp298.
29. Gronchi A, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 31: 1649-1655, 2013. doi:10.1200/jco.2012.44.3747.
30. <https://www.sarculator.com/>.
31. Callegaro D, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 17: 671-680, 2016. doi:10.1016/s1470-2045(16)00010-3.
32. Pasquali S, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 109: 51-60, 2019. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.009.
33. Seddon B, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1397-1410, 2017. doi:10.1016/s1470-2045(17)30622-8.
34. Tap WD, et al. Doxorubicin plus evofosfamide versus doxorubicin alone in locally advanced, unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma (TH CR-406/SARC021): an international, multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1089-1103, 2017. doi:10.1016/s1470-2045(17)30381-9.
35. Olaratumab for STS Disappoints in Phase III. *Cancer Discov* 9: 312-313, 2019. doi:10.1158/2159-8290.cd-nb2019-011.
36. Chibon F, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 16: 781-787, 2010. doi:10.1038/nm.2174.
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03805022?term=CIRSA RC&rank=1>.
38. <https://www.sakk.ch/de>.

Korrespondenz:

Dr. med. Christian Rothermundt

Leitender Arzt

Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

Departement Innere Medizin

Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen

christian.rothermundt@kssg.ch



FOND'ACTION contre le cancer

EINGABE VON FORSCHUNGS-UND STIPENDIENGESUCHEN

Anträge können bis spätestens **16. September 2019** eingereicht werden.

- Ausschreibung in der Höhe von 1 Million Franken zur Unterstützung der präklinischen und klinischen Forschung und des Gesundheitswesens.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung und für die Patienten muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Die maximale Dauer des Stipendiums ist 3 Jahre.
- Die Sprache für die Gesucheingabe ist Englisch.
- Die formalen Gesuchbedingungen finden Sie auf der Website: www.fondaction.ch.
- Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission unter Beiziehung von externen Experten begutachtet.
- Das Forschungsgesuch muss in Papierform an unterstehende Adresse geschickt werden:

Fond'Action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne, info@fondaction.ch

The Translational Research Centre in Oncohaematology – united from all horizons against cancer

Prof. Patrick Meraldi¹, Caroline Turk², Prof. Pierre-Yves Dietrich³

¹ Translational Research Centre in Oncohaematology, Faculty of Medicine, University of Geneva (UNIGE)

² Geneva University Hospitals (HUG)

³ Geneva University Hospitals (HUG) and Translational Research Centre in Oncohaematology, Faculty of Medicine, University of Geneva (UNIGE)

Cancer today is the number one cause of death in Switzerland. Every year, more than 16'000 people die from cancer, and another new 40'000 people get diagnosed with this disease. 47% of Swiss men and 38% of Swiss women bear the risk to develop cancer once in their lifetime (OFS, NICER, RSCE, 2016 [1]).

With an ageing population and cancer treatments being more effective, both incidence and prevalence of the disease are rising, even though cancer mortality is dropping. This leads to more and more people living with cancer for longer years. In Switzerland, around 500'000 people are expected to live with cancer by 2030 (OFS, NICER, RSCE, 2016 [1]).

Meanwhile, cancer research is advancing at an extremely rapid pace, with insights coming from a broad range of research areas and clinical specialties. The complexity of this research is both a challenge and a great opportunity, which can only be met by a multi-disciplinary approach.

The Translational Research Centre in Oncohaematology (in French «Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie» or CRTOH) is born out of this need of multidisciplinary. It aims to create a favourable research environment allowing specialists from all disciplines of cancer research to interact on a daily basis. This is a major added value for the 18 research groups united into a single cross-disciplinary centre. Three new groups specialized in translational cancer research, established thanks to the creation of the CRTOH, joined 15 existing groups from the University of Geneva (see complete list at the end of the article).

The main hallmark of the CRTOH is that the researchers come from tremendously various backgrounds, such as basic biological sciences, medicine, surgery, or genetics, representing different departments of the Faculty of Medicine, as well as three associated groups from the Pharmaceutical Sciences section of the Faculty of Science. Their research covers the whole spectrum, from fundamental to translational to clinical research, investigating cancer in the context of different types of organs (blood, brain,

breast, kidney, liver, ovaries or prostate). The investigators use a large set of model systems, such as classical tissue culture, patient-derived cells, mice, flies or the nematode *C. elegans*, to test their research hypotheses. Under the banner of the CRTOH they are, however, united by their common goal to fight cancer.

The aim of the Centre is to build new scientific bridges within the cancer research community at the University of Geneva and to accelerate the transfer of knowledge from the bench towards the patient. This transversal approach is therefore not limited to the research itself, but extends to involve clinical oncologists. Indeed, a frequent back and forth between clinical observations and cancer biology is necessary to integrate findings from biomedical sciences into concrete treatments for patients. This dialogue is at the heart of the Centre. Oncologists from the Geneva University Hospitals (HUG) are therefore closely linked to the new Centre, and their clinical research unit (DFDL) already administrates drugs in development that emerged from research laboratories that are today part of the CRTOH.

In practical terms, the Centre was set up at the end of 2016, when most research groups moved into a dedicated space within the new buildings of the Faculty of Medicine of the UNIGE at the Centre médical universitaire (CMU). Its history dates back to 2011 when the Faculty of Medicine asked the external scientific advisory board to evaluate cancer research within the different departments of the Faculty of Medicine and the Geneva University Hospitals. While they found a broad range of exciting research and a great potential, they regretted a lack of coordination and frequent gaps between the fundamental and clinical research activities. This led to the conception of a translational research centre in oncohaematology that would bridge the gap between fundamental and clinical research through a spatial proximity and the recruitment of new translational research groups. Eventually, the generous support of 5 local foundations (Fondation Copley May, Fondation Lombard Odier – Fonds Jean Pastré, Fondation Dr Henri Dubois-Ferrière Dinu Lipatti, Ligue genevoise contre le cancer, Fondation Medic) made this project come



Inauguration of the CRTOH in attendance of, from left to right: Ms Dominique Papon, Vice-President, Dr Henri Dubois-Ferrière Dinu Lipatti Foundation, Prof. Patrick Meraldi, Coordinator of the CRTOH, Prof. Yves Flückiger, Rector of the UNIGE, Mr Patrick Odier, President of the Dr Henri Dubois-Ferrière Dinu Lipatti Foundation, Prof. Henri Bounameaux, Dean of UNIGE Faculty of Medicine, Mr Mauro Poggia, Geneva State Councillor in charge of security, employment and health, and Prof. Pierre-Yves Dietrich, Chairman of the HUG Oncology Department & UNIGE Faculty of Medicine. Picture: UNIGE.

true. In November 2018, the Centre was officially inaugurated (see picture on next page), celebrating the innovative public-private partnership spearheading this initiative.

Three key aims: a collaborative spirit, translational research, and attracting young cancer researchers

The first major objective of the Centre is to **foster collaborations** between researchers to advance knowledge of cancer. This is achieved thanks to various factors: the close physical location of the research groups, the sharing of a common infrastructure and equipment, their affiliation to a research community, and most importantly the regular scientific meeting activities. These monthly «Cancer Seminars» are at the heart of the Centre and bring together researchers and physicians for presentations of current internal research projects, followed by prolonged discussions that favour networking, new ideas and possible collaborations. These seminars have proven to be key in presenting the large array of model systems and investigative tools used by groups throughout the CRTOH. The internal presentations are complemented by talks of invited speakers that expose all researchers to the latest cutting-edge international research. In the past

two years these regular activities have led to stimulating new ideas, exchange of methodologies and a flurry of new collaborations that already led to joint publications (for example Berndsen et al. 2017 [2], Dutoit et al. 2017 [3], Labidi-Galy et al. 2017 [4]).

In addition to regular seminars, the CRTOH also organized its first day-long off-site symposium in June 2018 under the name «Cancer research: from bench to bedside and back». The symposium gathered 130 researchers of the CRTOH and clinical oncologists to follow presentations, poster discussions and interactive sessions that offered possibility to mingle and exchange around selected topics of choice. This symposium proved extremely successful at creating bridges between researchers and clinicians and is now becoming an annual event.

The second major objective of the Centre is to **translate scientific knowledge into applicable therapeutic strategies** for cancer patients, hence the close proximity and collaboration with the Department of Oncology at the Geneva University Hospitals (HUG). The interaction and dialogue between clinicians and researchers constitutes a key element for this approach. The existence of a clinical research unit for early phase studies at the HUG



Interactive sessions at the 2018 CRTOH Symposium, Campus Biotech Geneva. Pictures: UNIGE.

represents a major advantage for fostering the interface between basic science and medical oncology. This unit was founded in 2010 thanks to a public-private partnership with the Dr. Henri Dubois-Ferrière Dinu Lipatti (DFDL) Foundation and allows patients from the entire region to access new drugs in development in the frame of clinical trials. A first example has been achieved in the field of brain tumors. Basic research leading to the identification of several glioma antigens was translated to the development of several clinical trials investigating the potential of therapeutic vaccines for glioma patients (Migliorini et al. 2019 [5], Hilf et al. 2019 [6]). Other innovative treatment strategies will be investigated thanks to the collaboration between the group of Prof. Vladimir Katanaev and Dr. Alexander Bodmer, head of the Breast Cancer Centre,

to repurpose clofazimine, a potent inhibitor of the Wnt signalling pathway often deregulated in triple-negative breast cancers (Ahmed et al. 2019 [7]).

The third major objective of the Centre is to increase the **visibility of cancer research in Geneva and to attract the next generation of researchers**. By grouping resources and talents from fundamental, translational and clinical cancer research in one site, the CRTOH aims to be a natural multi-disciplinary incubator for promising young cancer researchers, with a biology, pharmacy or medicine background. One prominent example so far is Dr. Intidhar Labidi-Galy, an oncologist working at the HUG Oncology Service who was hosted for 3 years by Prof. Patrick Meraldi's group to familiarize herself

with cell biology approaches. Building up on her dual expertise, she successfully applied for an AMBIZIONE fellowship from the Swiss National Science Foundation, the first step towards academic independence. Thanks to its multi-disciplinary environment, the Centre aims at offering ideal working conditions for younger promising researchers.

CRTOH's future and integration in the SCCL

Still in its early years, the Centre is expected to grow in terms of exchanges, collaborations and tangible outcomes. In the very near future, new members will join the Centre and the UNIGE Faculty of Medicine. Part of them will be located in the new AGORA cancer research building in Lausanne, acting as natural bridges between Geneva and Lausanne. Indeed, the CRTOH is now a full member of a major regional initiative in the cancer field, namely the Swiss Cancer Center Léman (SCCL), which was presented in the 3rd edition 2018 of the Schweizer Krebsbulletin. Initially an initiative from CHUV, UNIL and EPFL, it has since incorporated UNIGE and HUG and hence ac-

quired a real regional lemanic dimension. The ambition of the SCCL is to become the first integrated Cancer Centre in Switzerland and will be a key actor for scientific and therapeutic progress related to cancer. The CRTOH, with its researchers and top-level technical installations, constitutes a major player in this lemanic initiative, as well as its anchoring point in the canton of Geneva.

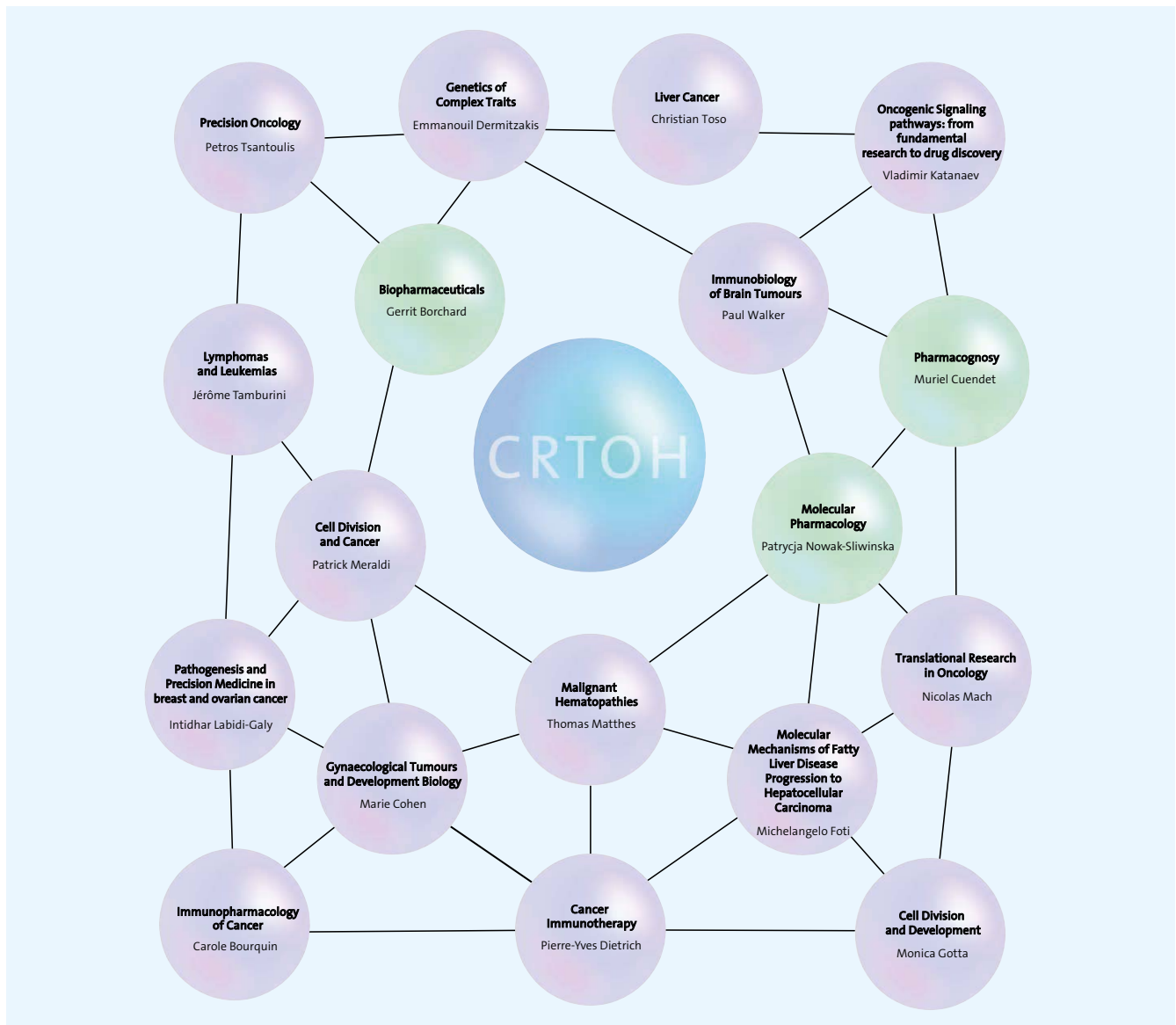
Research areas present in the Centre

Finally, we here give an overview of the breadth of research topics represented at the CROTH by briefly highlighting their main aims.

The laboratory of Prof. Carole Bourquin «Immunopharmacology of Cancer» works on the development of novel treatments to enhance the body's immune defences against cancer by first, uncovering new mechanisms leading to activation of the immune system, and second, using this bioinspiration to develop pharmacological ways to stimulate anticancer immunity. Prof. Bourquin is the Vice-Coordinator of the CRTOH.



CRTOH group leaders, from left to right: Nicolas Mach, Muriel Cuendet, Gerrit Borchard, Carole Bourquin, Patrick Meraldi, Paul Walker, Michelangelo Foti, Marie Cohen, Petros Tsantoulis, Monica Gotta, Thomas Mattes, Pierre-Yves Dietrich, Vladimir Katanaev. Picture: UNIGE.



Breadth of research areas within the CRTOH. Image: UNIGE.

The laboratory of Prof. Marie Cohen «Gynaecological Tumor and Development Biology» works on placental physio/pathology and on the role of GRP78 in ovarian carcinogenesis.

The laboratory of Prof. Pierre-Yves Dietrich «Cancer Immunotherapy» aims at implementing immunotherapy approaches for the treatment of glioma (brain tumours), a disease for which current treatments are of limited efficacy. His group pursues three main research axes: development of therapeutic vaccines, development of CAR T cell therapy, and glioma tumor microenvironment. Prof. Dietrich is also a co-director of the SCCL.

The laboratory of Prof. Michelangelo Foti «Obesity, liver metabolic disorders and cancer» aims at understanding the molecular mechanisms underlying the development of metabolic liver disorders associated with obesity and hepatic insulin resistance and their progression towards cancer. His group also investigates the mechanisms by which the liver crosstalks with other peripheral organs to regulate homeostasis in physiopathological conditions.

The laboratory of Prof. Monica Gotta «Cell division and development» studies the process of mitosis in symmetric and asymmetric cell division. Their research focuses on the timing of cell division, the assembly and orientation

of the mitotic spindle, and the spatial control of asymmetric cell division. The Gotta group studies these processes in the embryos of the nematode *Caenorhabditis elegans* and in human cells using a combination of cell biology, biochemistry, genetics, genomics and proteomics.

The laboratory of Prof. Vladimir Katanaev «Oncogenic signaling pathways» focuses its research on the evolutionary conserved Wnt/Frizzled signalling pathway in the context of breast cancer research. His group aims to discover novel molecular components of the Wnt pathway as potential drug targets and to establish novel paradigms for the discovery of Wnt-targeting drugs.

The laboratory of Dr. Intidhar Labidi-Galy «Pathogenesis and precision medicine in breast and ovarian cancers» focuses on the correlation between genomic alterations, the immune infiltrate and response to therapies in breast and ovarian cancers, with a current main research focus on BRCA1 and BRCA2 mutations. Another second major topic is the pathogenesis of ovarian cancer.

The laboratory of Prof. Thomas Matthes «Cellular and Molecular Analysis Tools for Lymphoma and Leukemia Diagnosis» develops new molecular methods for a better and more precise classification of leukemias and lymphomas. The group pursues currently three projects: leukemia and lymphoma diagnosis using nanotechnology, leukemia and lymphoma diagnosis using high-throughput sequencing, and analysis of the junctional adhesion molecule C (JAM-C) in normal and malignant B lymphocytes.

The laboratory of Prof. Nicolas Mach «Translational cancer research» works on four parallel projects, the first being understanding the critical role of immunostimulatory molecules during the initial phase of cancer immunization, using preclinical in-vitro and in-vivo models. The second relates to developing clinical grade cell encapsulation technology for delivering prolonged, stable, standardized quantity of adjuvant cytokines at the immunization site. The third is the manufacturing in the Swissmedic certified Cell Therapy facility of HUG clinical grade cell-based products including encapsulated, genetically modified cells line, engineered to secrete specific adjuvant. The fourth project aims at assessing immune responses following cancer-cell-based immunization both in preclinical and in ongoing clinical trials (FACS, Multiplex Elisa, Elispot assays).

The laboratory of Prof. Patrick Meraldi «Human Cell Division in normal and cancer cells» investigates how human cells ensure the correct segregation of chromosomes in time and space during cell division, and how this process is deregulated in cancerous cells. In addition, the Meraldi group studies how anti-mitotic compounds kill

cancer cells and it investigates the resistance mechanisms that allow cancer cells to often escape cell death. Prof. Meraldi is the Coordinator of the CRTOH.

The laboratory of Prof. Jérôme Tamburini «Lymphomas and leukaemias» aims at discovering new treatment options for hematological malignancies, particularly acute myeloid leukemia (AML) and aggressive lymphomas. The three ongoing projects focus on the role of the AMP-activated protein kinase (AMPK) in AML, in promoting new therapeutic strategies in FLT3-mutated AML, and the search for genetic alterations leading to oncogenic RAS activation in AML.

The group of Dr. Petros Tsantoulis «Precision oncology» translates research knowledge into clinical applications. Dr. Tsantoulis heads the Molecular Tumor Board, in collaboration with various departments at the HUG and the CHUV. It interacts closely with the national network for personalized health (SPHN) and the «Precision Oncology» driver project. The common theme underlying all their studies is the re-classification of cancer types based on molecular features and the usage of that information to predict clinically relevant outcomes.

The laboratory of Prof. Christian Toso «Transplantation and Hepatology» explores the mechanisms and possible treatments to improve outcomes of liver transplantation. Different fields of investigations are developed in animal models and the group is also involved in clinical research, where its investigations focus on the establishment of novel models predicting the outcome of liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma, as well on the impact of liver graft quality on the risk of post-transplant liver cancer recurrence.

The laboratory of Dr. Paul Walker «Immunobiology of Brain Tumours» has three major aims: it investigates a novel tumour vaccine that is based on antigenic proteins coupled to a cell penetrating peptide (CPP), which is efficiently delivered to antigen presenting cells; it explores immune function under hypoxia to better understand the tumour microenvironment; finally, it aims to identify chemotherapies that can synergise with immunotherapy to target glioma stem-like cells that are refractory to current treatment modalities.

The laboratory of Prof. Gerrit Borchard «Biopharmaceuticals» focuses on the understanding of complex drugs of biological and non-biological origin such as therapeutic proteins, nanomedicines and vaccines. It uses physico-chemical characterization of these drugs by developing *in vitro* models representing tissues involved in absorption, metabolism and immune response, and by *in vivo* studies. It strives to optimize the interaction between complex drugs and biological systems in terms of an enhanced efficacy and safety.

The laboratory of Prof. Patrycja Nowak-Sliwinska «Molecular Pharmacology» aims at identifying optimized therapeutic strategies for the treatment of complex disease, mainly cancer. Its optimization strategy uses fundamental research to reveal the action mechanisms of the optimized drug mixtures. In turn, such strategy may identify novel signalling pathways, mechanisms of resistance and leads to new drug discovery alleys.

The laboratory of Prof. Muriel Cuendet «Pharmacognosy» focuses on the discovery and characterization of cancer chemopreventive and antiparasitic agents from various natural sources. Its ultimate goal is to understand how compounds act *in vitro* and *in vivo*.

The laboratory of Prof. Emmanouil Dermitzakis «Population Genomics and Genetics of Complex Traits» focuses on the link between genetic variations to phenotypic variation in the human population. It uses the latest cutting-edge genomics tool to investigate how changes in gene expression levels and nucleotide variation can increase the susceptibility to certain diseases. Since cancer is the prototypical disease of the genome, one important focus is the study the genetic variations present in cancer tissues.

References

1. Arndt V, et al. Le cancer en Suisse, rapport 2015: Etat des lieux et évolutions. Office fédéral de la statistique (OFS), Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (NICER), Registre Suisse du Cancer de l'Enfant (RSCE); 2016.
2. Berndsen RH, et al. Combination of ruthenium(II)-arene complex [Ru(η⁶-p-cymene)Cl₂(pta)] (RAPTA-C) and the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib results in efficient angiostatic and antitumor activity. *Scientific Reports* 7: 43005, 2017.
3. Dutoit V, et al. Antigenic expression and spontaneous immune responses support the use of a selected peptide set from the IMA950 glioblastoma vaccine for immunotherapy of grade II and III glioma. *Oncoimmunology* 7: 2, 2017.
4. Labidi-Galy IS, et al. Location of mutations in BRCA2 gene and survival in patients with ovarian cancer. *Clinical Cancer Research* 24: 326-333, 2017.
5. Migliorini D, et al. Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multi-peptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro-Oncology*; in press, 2019.
6. Hilf N, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature* 565: 240-245, 2019.
7. Ahmed K, et al. Towards the first targeted therapy for triple-negative breast cancer: Repositioning of clofazimine as a chemotherapy-compatible selective Wnt pathway inhibitor. *Cancer Letters* 449: 45-55, 2019.

Correspondence:

Prof. Patrick Meraldi
CRTOH Coordinator and Group Leader
University of Geneva
Department of Cell Physiology and Metabolism CMU
Rue Michel-Servet 1, CH-1211 Genève 4
patrick.meraldi@unige.ch
www.unige.ch/medecine/crttoh

PD Dr. Martin Reist wird neuer CEO der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK)

Der Vorstand hat PD Dr. Martin Reist zum neuen CEO der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) gewählt. PD Dr. Martin Reist tritt sein Amt Mitte August an und folgt damit auf Dr. Peter Brauchli, welcher die SAKK Ende November 2018 verlassen hat.

Der 47-jährige PD Dr. Martin Reist hat den Vorstand der SAKK mit seiner Erfahrung als Forscher, Wissenschaftler und Manager von komplexen Expertenorganisationen sowie mit seiner Expertise an der Schnittstelle von Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlicher Hand überzeugt. PD Dr. Martin Reist führt heute sein eigenes Beratungsbüro und hat zuvor unter anderem in verschiedenen Funktionen beim Bund erfolgreich Bereiche strategisch aufgebaut, geführt und weiterentwickelt. Er verfügt über einen doppelten Dokortitel (Dr. med. vet. der Universität Zürich sowie Dr. sc. nat. ETH) und habilitierte am Veterinary Public Health Institute der Universität Bern. PD Dr. Martin Reist ist verheiratet und lebt mit seiner Familie in Bern.



Der Vorstand der SAKK ist überzeugt, mit PD Dr. Martin Reist eine hervorragende Besetzung für die CEO-Funktion gefunden zu haben, und wünscht ihm viel Erfolg bei seiner neuen Tätigkeit.

Prof. Dr. med. Roger Von Moos
SAKK Präsident

Prof. Dr. med. Viviane Hess
SAKK Vizepräsidentin

Du fehlst.

8. SEPTEMBER 2019
BUNDESPLATZ BERN
#DUFEHLST

SEI DABEI!
ZUGUNSTEN VON
KREBSBETROFFENEN
UND ZUR FÖRDERUNG
DER KREBSFORSCHUNG
IN DER SCHWEIZ
RACEFORLIFE.CH

RACE FOR LIFE

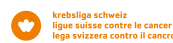
PRESENTING PARTNER:



EVENT PARTNER:



PARTNER:





SAKK/Astellas GU-Oncology Award 2019

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und Astellas vergeben 2019 erneut die mit 30'000 CHF dotierte Auszeichnung für herausragende wissenschaftliche oder klinische Leistungen.

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

Der Fokus des SAKK/Astellas GU-Oncology Award liegt auf spürbaren Verbesserungen in Bezug auf das Patientenmanagement und die Ergebnisse der Behandlung von urogenitalen Krebserkrankungen. Der Preis ist mit CHF 30'000.– dotiert und soll der Weiterführung der Forschungstätigkeit dienen. Das Preisgeld ist daher von der Forschungsgruppe im Rahmen des Forschungsprojektes für laufende und zukünftige Forschungsarbeiten zu verwenden.

Bewerbungen für den SAKK/Astellas GU-Oncology Award 2019 können **bis zum 30. September 2019** via E-Mail bei tanja.brauen@sakk.ch eingereicht werden.



Forschungsstipendium für innovative translationale Krebsforschung

Amgen und die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) schreiben ein Forschungsstipendium für innovative translationale Krebsforschung aus. Der Preis ist mit 50'000 CHF dotiert.

Ziel des von SAKK und Amgen verliehenen Research Grants ist es, translationale Forschung in der Schweiz zu fördern. Alle zwei Jahre werden neue und aussergewöhnliche Projekte ausgezeichnet, welche dazu beitragen, das Leben von Krebspatientinnen und -patienten zu verbessern.

Bewerben können sich einzelne Forscher oder Forschungsgruppen, die an einem Schweizer Spital oder in einer Schweizer Institution arbeiten. Der Research Grant ist mit CHF 50'000.- dotiert und soll einen wesentlichen wissenschaftlichen Teil des Forschungsprojektes abdecken.

Eine unabhängige Jury unter dem Vorsitz von SAKK Präsident Prof. Roger von Moos wird die Anträge anonymisiert evaluieren und das Siegerprojekt auswählen. Die Preisverleihung findet im Rahmen der SAKK Halbjahresversammlung im November statt und wird im Schweizer Krebsbulletin veröffentlicht. Bewerbungen für den SAKK/Amgen Research Grant 2019 können **bis zum 30. September 2019** via E-Mail bei researchgrant.ch@amgen.com eingereicht werden.

Überblick über das Förderprogramm onkologische Versorgungsforschung

Die Stiftung Krebsforschung Schweiz stellt mit dem Programm «Health Services Research in Oncology and Cancer Care» jährlich rund eine Million Franken für Versorgungsforschungsprojekte zur Verfügung. Drei Förderrunden sind vorbei, in diesem und im nächsten Jahr haben Forschende nochmals die Gelegenheit überzeugende Projekte einzureichen.

Das Gesundheitswesen steht vor grossen Herausforderungen, dazu gehört der steigende Bedarf an ökonomischen, aber auch personellen Ressourcen. Um Unter-, Über- und Fehlversorgung zu vermeiden und langfristig eine gute Versorgung zu gewährleisten, müssen aktuelle Prozesse im Gesundheitswesen analysiert und neue Konzepte entwickelt werden. Die Versorgungsforschung (engl. health services research) leistet hier einen wesentlichen Beitrag. Sie untersucht, wie Menschen mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen versorgt werden. Im Zentrum stehen dabei vor allem die Qualität, der Nutzen und die Kosten der medizinischen Versorgung. Wobei sich der Begriff Versorgung nicht nur auf Patientinnen und Patienten, sondern auch auf die gesunde Bevölkerung bezieht, beispielsweise in der Prävention [1].

Somit unterscheidet sich die Versorgungsforschung klar von der Grundlagen- und klinischen Forschung. Während die Grundlagenforschung häufig als erste Säule bezeichnet wird und anhand von Zellkulturen, Geweben und Tiermodellen neue Erkenntnisse zu biologischen Prozessen liefert, gilt die klinische Forschung als zweite Säule. Sie untersucht die Wirksamkeit von Therapien an klar definierten und ausgewählten Patientinnen und Patienten. In dieser Logik kann die Versorgungsforschung als dritte Säule der Gesundheitsforschung betrachtet werden (Abb. 1) [1, 2].

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der Versorgungsforschung sollen Patientinnen und Patienten, Leistungserbringern und Entscheidungsträgern aus Politik

und Wirtschaft dienen und einen wesentlichen Beitrag zur notwendigen Umstrukturierung und Weiterentwicklung des Gesundheitssystems leisten. Fachpersonen unterscheiden zwischen drei verschiedenen Ebenen: der Makro-, Meso- und Mikroebene. Die Forschung auf der Mikroebene fokussiert auf individuelle Interaktionen zwischen Leistungserbringer und -empfänger. Die Forschung auf der Mesebene analysiert die Organisation und Erbringung von gesundheitsrelevanten Dienstleistungen und Produkten unter Alltagsbedingungen. Die Makroebene wiederum analysiert das Gesundheitssystem auf regionaler, nationaler und internationaler Ebene. Meist werden dazu bereits bestehende, hoch aggregierte Daten ausgewertet. Auf der Meso- und Mikroebene hingegen verwenden die Forschenden nicht nur bereits bestehende Daten, sondern generieren diese auch selbst [3].

In der Schweiz unternahm die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zusammen mit der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung im Jahr 2012 erste Bestrebungen zur Stärkung der Versorgungsforschung und lancierte ein fünfjähriges Förderprogramm. Seit 2015 betreibt auch der Schweizerische Nationalfonds das Nationale Forschungsprogramm «Gesundheitsversorgung» (NFP 74). Beide Förderprogramme haben aber nicht primär den Bereich Onkologie im Fokus. Deshalb hat die Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) mit Unterstützung von der Stiftung Accentus (Marlies-Engeler-Fonds) im Rahmen der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2020 ein Forschungsprogramm lanciert, das die Untersuchung von krebsbezogenen Fragestellungen aus der Versorgungsforschung unterstützt. Im Rahmen dieses Programms werden seit 2016 einmal jährlich jeweils bis zu vier grosse Forschungsprojekte (mit bis zu 250'000 Franken) und mehrere kleine Pilotprojekte (mit bis zu 75'000 Franken) gefördert. Das Förderprogramm soll den Verbesserungsbedarf in der Versorgung Krebsbetroffener aufzeigen und helfen, die besonderen Herausforderungen im Bereich Onkologie zu meistern [4-6].

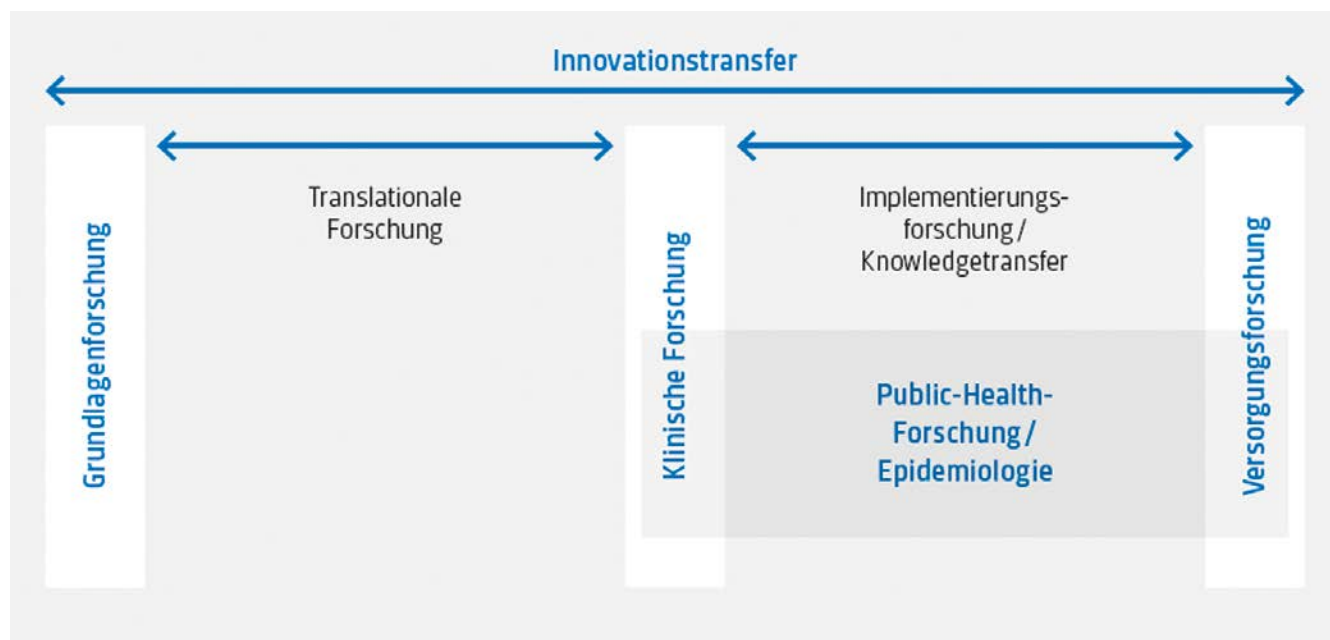


Abb. 1. Einordnung der Versorgungsforschung in die Forschungslandschaft von Medizin und Gesundheitswesen: Das 3-Säulen-Modell (übernommen von: SAMW, 2014 [1]).

Inzwischen hat die KFS das Förderprogramm mit dem Namen «Health Services Research in Oncology and Cancer Care» bereits drei Mal ausgeschrieben. Es wurden insgesamt 106 Forschungsprojekte eingereicht. Der geforderte Gesamtbetrag der eingereichten Projekte beläuft sich auf fast 16 Millionen Franken. In einem zweistufigen Evaluationsverfahren hat ein eigens zusammengestelltes Expertenpanel die eingereichten Gesuche begutachtet. Das Panel setzt sich aus Expertinnen und Experten zusammen, die alle relevanten Themengebiete der Versorgungsforschung abdecken (s. Call for Applications auf Seite 157). Die Fachpersonen prüften alle Anträge hinsichtlich deren Bedeutung für die onkologische Versorgung, der wissenschaftlichen Qualität und Angemessenheit der gewählten Methoden sowie der Durchführbarkeit und des Leistungsausweises der Antragstellerin oder des Antragstellers.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt haben die Panelmitglieder 22 Gesuche in einer Gesamthöhe von etwas mehr als 3 Millionen Franken bewilligt (Tab. 1). Die geförderten Projekte stammen überwiegend von Forschenden, die an Spitälern und Universitäten oder Fachhochschulen tätig sind, aber auch von Krebsregistern, Krankenkassen und Patientenorganisationen. Eine vorläufige Auswertung der Fachgebiete und Institute der Haupt- und Nebenantragsteller zeigt, dass die beteiligten wissenschaftlichen Disziplinen wie erwartet breit gestreut

sind. Der Anteil «klinische Medizin» umfasst insbesondere die medizinische Onkologie, die Radio-Onkologie, die Hämatologie, die Allgemeine Innere Medizin und die Gynäkologie. In der «nicht-klinischen Medizin» ist vorwiegend die Wissenschaftsdisziplin Public Health vertreten, während die Gruppe «andere wissenschaftliche Disziplinen» sehr heterogen ist: Vertreten sind die Fachgebiete Pharmazie, Ethik, Biostatistik, Informatik, Pflegewissenschaften, Ökonomie, Soziologie, Psychologie und Informationswissenschaften (Abb. 2).

Thematisch verteilen sich die bewilligten Projekte über alle Ebenen (Makro-, Meso- und Mikroebene) und den gesamten so genannten Patientenpfad (Abb. 3). Dieser setzt bereits bei der Vorsorge von Krebs an und beschreibt den langen Weg über Diagnose, Behandlung bis hin zu Palliative Care oder Survivorship. Wie aus Abbildung 3 und Tabelle 1 ersichtlich, befassen sich die geförderten Projekte im Bereich Vorsorge mit Fragestellungen zu Screening-Programmen und genetischen Tests. Demgegenüber stehen im Bereich Behandlung Fragestellungen zur medizinischen Versorgung und zur Betreuungsqualität im Vordergrund, untersucht werden aber auch gesundheitsökonomische und gesetzgeberische Aspekte. Vier Projekte beziehen sich übergreifend auf die Bereiche Behandlung und Survivorship und wurden deshalb an der Schnittstelle platziert. Wichtige Themen

Thema des Forschungsprojektes	Beteiligte Organisationen	Beteiligte Disziplinen
1 Kontinuität der medizinischen Versorgung bei Krebsbetroffenen in der Schweiz	Krankenkasse	Public Health
2 Einfluss der Leitlinien-Adhärenz auf die Gesundheitsversorgung von Patientinnen und Patienten mit myelodysplastischem Syndrom in der Schweiz	Spital Universität	Hämatologie Public Health
3 Mammographie-Screening-Programme und demografisch und sozioökonomisch bedingte Ungleichheiten in der Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen	Spital Universität	Sozioökonomie Soziologie Allgemeine Innere Medizin
4 Bedarf an psychosozialer Nachsorge nach Krebs im Kindesalter	Universität	Public Health Psychologie
5 Auswertung der Betreuungsqualität von jungen Frauen mit Brustkrebs in der Schweiz	Spital Krebsregister	Public Health Gynäkologie Medizinische Onkologie
6 Optimierung zielgerichteter Krebstherapien: für ein besseres Selbstmanagement durch den Patienten	Spital	Klinische Pharmakologie Pharmazie Medizinische Onkologie
7 Sicherheitsprobleme bei der Nutzung von Informationstechnologien in der Versorgung onkologischer Patienten	Patientenorganisation	Qualitätsmanagement
8 Veränderungen der Darmkrebscreeningraten zwischen 2012-2017 in der Schweiz	Spital Krankenkasse Universität	Hausarztmedizin Allgemeine Innere Medizin Public Health
9 Der Gebrauch sozialer Medien bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen während und nach einer Krebserkrankung: Sichtweisen der Patienten und Onkologen	Universität	Bio- und Medizinethik
10 Entwicklung und Testung eines eHealth-Versorgungsmodells zur Förderung des Selbstmanagements bei allogener Stammzelltransplantation	Universität Spital Hochschule	Public Health Pflegerwissenschaften Hämatologie Allgemeine Innere Medizin Informatik Biostatistik
11 Vergleich von zwei Tumornachsorge-Strategien bei Patientinnen und Patienten mit behandeltem Mundhöhlen-, Rachen- oder Kehlkopfkrebs	Universität Spital	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Radio-Onkologie Radiologie Biostatistik
12 Erfahrungen von Krebspatientinnen und Krebspatienten im Rahmen der Behandlung und Betreuung: Eine multizentrische Querschnittstudie in der Westschweiz	Universität Spital	Public Health Pflegerwissenschaft
13 Nachsorge nach einer Krebserkrankung im Kindesalter in der Schweiz	Universität Spital	Pädiatrische Onkologie-Hämatologie Public Health
14 Kann ein körperliches Training während der Chemotherapie die unerwünschten Nebenwirkungen auf die Herzfunktion von Brustkrebsbetroffenen schmälern?	Spital	Kardiologie Medizinische Onkologie
15 Unterschiede in der Anwendung der Strahlentherapie bei Frauen, denen aufgrund von Brustkrebs die gesamte Brust entfernt wurde	Spital Krebsregister	Radio-Onkologie Public Health
16 Verbesserung der Erfassung von psychischen Belastungen bei Krebsbetroffenen mittels einer Mobiltelefonapplikation	Spital	Medizinische Onkologie Psychologie
17 Individuelle Vorhersage des Progressionsrisikos bei Patientinnen und Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie im Frühstadium	Spital	Hämatologie
18 Belastung der Krebsbetroffenen und deren Familien durch die Kosten einer Protonentherapie	Forschungsinstitut Spital	Radio-Onkologie
19 Ist es kosteneffektiv jede Brustkrebspatientin auf vererblichen Brustkrebs zu testen?	Spital Universität	Gynäkologie Medizinische Onkologie Pflegerwissenschaft Medizinische Genetik Ökonomie Biostatistik
20 Wie hängen die Fallzahlen von bauchchirurgischen Eingriffen bei Krebs mit den Behandlungsergebnissen zusammen?	Krankenkasse	Public Health
21 Klinischer Nutzen, Preisfestsetzung und Kostenübernahme von onkologischen Arzneimitteln: eine vergleichende Studie zwischen der Schweiz, England, Deutschland, Frankreich und den USA	Spital	Hausarztmedizin Medizinische Onkologie Gesundheitsrecht
22 Gesundheitsökonomische Analyse der postoperativen Behandlung von Brustkrebsvorstufen	Spital Universität	Radio-Onkologie Gynäkologie Ökonomie

Tab. 1. Die 22 bisher geförderten Versorgungsforschungsprojekte, deren Themen, die beteiligten Organisationen und wissenschaftlichen Disziplinen im Überblick.

Versorgungsforschung als multi- und transdisziplinäres Forschungsgebiet

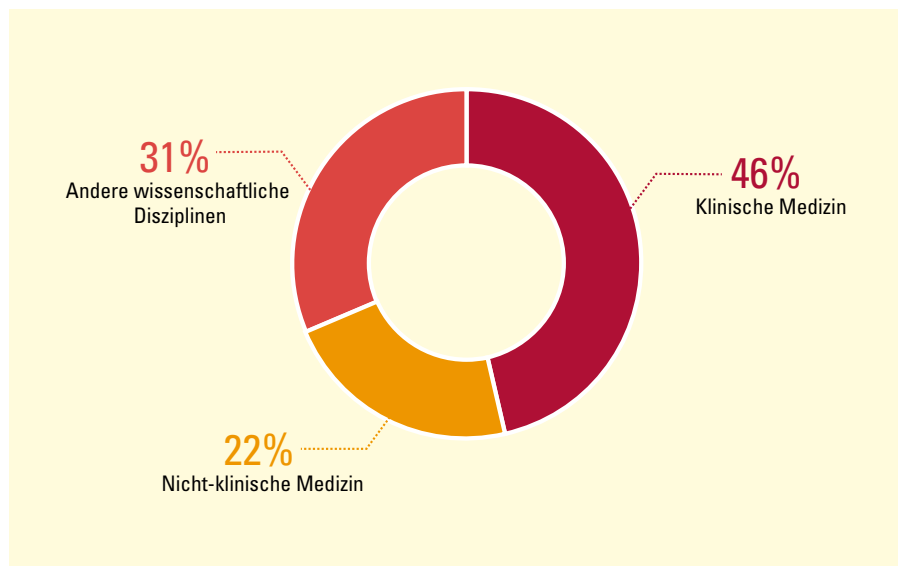


Abb. 2. Die beteiligten wissenschaftlichen Disziplinen eingeteilt in drei Gruppen. Zu *Klinische Medizin* zählt beispielsweise die medizinische Onkologie, zu *Nicht-klinische Medizin* Public Health und zu *Andere wissenschaftliche Disziplinen* alle nicht-medizinischen Disziplinen wie Soziologie oder Pharmazie.

der Projekte im Bereich Nachsorge sind die Versorgung und die Bedürfnisse von Menschen, die im Kinderalter an Krebs erkrankt sind.

Die 22 geförderten Forschungsprojekte sind vielfältig und bearbeiten relevante Fragen. Aus diesem Grund ist das Förderprogramm «Health Services Research in Oncology and Cancer Care» erfreulich unterwegs. In diesem

und im nächsten Jahr haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nochmals die Gelegenheit Projekte einzureichen (s. Call for Applications auf Seite 157). Ob das Förderprogramm nach Abschluss der offiziellen Dauer ausserhalb der Nationalen Strategie gegen Krebs weitergeführt wird, ist noch nicht klar. Fest steht hingegen, dass die KFS zusammen mit der Krebsliga und anderen relevanten Akteuren eine Community-Building-Tagung

Versorgungsforschung entlang des Patientenpfades



Abb. 3. Die geförderten Versorgungsforschungsprojekte eingeordnet entlang des Patientenpfades und eingefärbt gemäss ihrer Zuordnung in die drei Ebenen der Versorgungsforschung.

organisieren wird. Ziel der Tagung ist, die Zusammenarbeit von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in der Schweiz im Bereich Versorgungsforschung zu fördern und so die Versorgungsforschung in der Schweiz nachhaltig zu stärken.

Genauere Informationen zum Förderprogramm, zum Expertenpanel, zur Einreichung eines Projektes und zu allen bisher geförderten Projekten sind auf der Webseite der Stiftung Krebsforschung Schweiz einsehbar: www.krebsforschung.ch > Forschungsförderung > Programm zur Stärkung der onkologischen Versorgungsforschung.

2. Pfaff H, Schrappe M. Einführung in die Versorgungsforschung, 2011. In: Pfaff H, Neugebauer E.A.M., Glaeske G, Schrappe M (eds) Lehrbuch Versorgungsforschung. Schattauer, Stuttgart.
3. Schwartz FW, Busse R. Denken in Zusammenhängen: Gesundheitssystemforschung. Das Public Health Buch 2: 518-545, 2003.
4. Janich P. Programm Onkologische Versorgungsforschung – Rückblick auf die erste Ausschreibung. In: Krebsforschung in der Schweiz, S. 37-40, 2017.
5. Nationale Strategie gegen Krebs 2014 – 2020. Verfügbar unter: www.nsk-krebsstrategie.ch > Alle Dokumente.
6. Stiftung Krebsforschung Schweiz. Verfügbar unter: www.krebsforschung.ch > Forschungsförderung > Programm zur Stärkung der onkologischen Versorgungsforschung.

Literatur

1. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) Stärkung der Versorgungsforschung in der Schweiz. Swiss Academies Report, Vol. 9, Nr. 1, 2014.

*Alexandra Uster, MSc ETH und Dr. Peggy Janich
Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen
healthservicesresearch@swisscancer.ch*



Weiterbildungsangebote in Psychoonkologie

Die Krebsliga Schweiz und die Psychologische Fakultät der Universität Basel bieten einzigartig in der Deutschschweiz die Studiengänge **CAS in Grundlagen der Psychoonkologie**, **DAS in Psychoonkologischer Beratung** und **MAS in Psychoonkologie** an.

Diese Weiterbildungen vermitteln Wissen aus den Fachgebieten Psychologie, Medizin, Pflege und Sozialarbeit. Sie sollen die Teilnehmenden befähigen, mit Menschen in Kontakt zu treten, die an einer onkologischen Erkrankung leiden. Zielgruppen sind Fachpersonen aus Medizin und Pflege (Onkologie, Psychiatrie), Psychologie, Sozialarbeit, Theologie, Musiktherapie sowie aus dem Gesundheits- und Sozialbereich.

Es sind noch wenige Plätze für den «CAS in Grundlagen der Psychoonkologie» 2019 – 2020 offen. Start des CAS ab August 2019.

Weitere Informationen auf der Website der Krebsliga Schweiz:
www.krebsliga.ch/fachpersonen/weiterbildungen/psychoonkologie/



ADVANCED STUDIES

CALL FOR APPLICATIONS

krebsforschung schweiz
recherche suisse contre le cancer
ricerca svizzera contro il cancro
swiss cancer research



Health Services Research in Oncology and Cancer Care

In 2016 the Swiss Cancer Research foundation launched a cancer-specific programme for health services research. The programme provides funding for research projects that aim at improving the quality of care and / or the quality of life for cancer patients in Switzerland.

Next Deadline: 15 September 2019

Applications must be submitted via the Grant Application Portal
<https://gap.swisscancer.ch/>

Eligible topics

Projects conducted in routine care that will lead to practical benefits in the field of oncology and cancer care.

- Efficiency and equity of cancer care
- Comparative effectiveness research
- Outcomes research in cancer care
- Quality of cancer care
- Relations between cancer patients and caregivers
- Health economics in cancer care
- Health technology assessments
- Access to cancer care
- Cancer care utilisation

Programme duration

2016 - 2020

Funds

1 million Swiss francs / year

Funding

Max. 250 000.– Swiss francs / project

Project duration

Up to 4 years

Panel members

Prof. **Marcel Zwahlen**, PhD (president)
Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern

Prof. **Corinna Bergelt**, PhD
Dept. of Medical Psychology, University Medical Center
Hamburg-Eppendorf

Prof. **Urs Brügger**, PhD
Dept. Health, Bern University of Applied Sciences

Cinzia Brunelli, PhD
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Prof. **Sabina De Geest**, PhD
Institute of Nursing Science, University of Basel

Prof. **Oliver Gautschi**, MD
Division of Medical Oncology, Lucerne Cantonal Hospital and
Cancer Center

Prof. **Thomas Perneger**, MD
Dept. of Clinical Epidemiology, University Hospital Geneva

Prof. **Isabelle Peytremann-Bridevaux**, MD
Institute of Social and Preventive Medicine, University of Lausanne

Prof. **Thomas Rosemann**, MD, PhD
Institute of General Practice, University Hospital Zurich

Prof. **Thomas Ruhstaller**, MD
Department of Haematology and Oncology, Kantonsspital
St. Gallen

The programme is a project of:



The programme is financially supported by:



Contact:

Swiss Cancer Research foundation
Effingerstrasse 40, 3001 Bern
Phone: +41 31 389 93 63
healthservicesresearch@swisscancer.ch
www.krebsforschung.ch



Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen

Wissenschaftlich gut begründete Anträge können
bis spätestens 31. Juli 2019 eingereicht werden.

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

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

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

Postadresse und Auskünfte: Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach, 3001 Bern
Tel. +41 (0)31 389 91 09, scientific-office@swisscancer.ch

Dépôt des demandes de subsides et de bourses

Les demandes dûment motivées scientifiquement peuvent être présentées
au plus tard jusqu'au 31 juillet 2019

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

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

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

Adresse postale et renseignements: Promotion de la recherche, Ligue suisse contre le cancer, Effingerstrasse 40, case postale, 3001 Berne, tél. +41 (0)31 389 91 09, scientific-office@swisscancer.ch

Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz

Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

«CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» 2019 – 2020
«DAS IN PSYCHOONKOLOGISCHER BERATUNG» 2020-2021
«MAS IN PSYCHOONKOLOGIE» 2021-2023

Die Krebsliga Schweiz und die Psychologische Fakultät der Universität Basel bieten einzigartig ein dreistufiges Weiterbildungsangebot in der Psychoonkologie an: Certificate of Advanced Studies (CAS) in Grundlagen der Psychoonkologie, Diploma of Advanced Studies (DAS) in Psychoonkologischer Beratung, Master of Advanced Studies (MAS) in Psychoonkologie.

Diese Weiterbildungsangebote beinhalten Wissen aus den Fachgebieten Psychologie, Medizin, Pflege und Sozialarbeit. Ziel der Studiengänge ist es, die Teilnehmenden zu befähigen, mit Menschen, die an einer onkologischen Erkrankung leiden, in Kontakt zu treten. Zielgruppen sind Fachpersonen aus der Medizin und Pflege (Onkologie, Psychiatrie), Psychologie, Sozialarbeit, Theologie, Kunsttherapie sowie weitere Fachpersonen aus dem Gesundheits- und Sozialbereich.

Der nächste Studiengang des CAS in Grundlagen der Psychoonkologie 2019-2020 startet am 8. August 2019. Für Kurzentschlossene gibt es noch freie Plätze. Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Krebsliga Schweiz www.krebsliga.ch/psychoonkologie

«DAS IN PSYCHOONKOLOGISCHER BERATUNG» EINZEL-WORKSHOPS 2019 - 2020

Einzel-Workshops

16.01.2020 Bern – **Ganztags:** Beratung in der pädiatrischen Onkologie unter Berücksichtigung kurativer und palliativer Situationen

30.01.2020 Bern – **Ganztags:** Eltern von krebserkrankten Kindern

19.03.2020 Bern – **Vormittags:** Fertilitätserhaltende Massnahmen bei onkologischen Erkrankten

Nachmittags: Beratung bei Tumoren der Haut unter Berücksichtigung kurativer und palliativer Situationen

23.04.2020 Bern – **Ganztags:** Beratung bei gynäkologischen Tumoren unter Berücksichtigung kurativer und palliativer Situationen

Weitere Einzel-Workshops und Anmeldung finden Sie unter www.krebsliga.ch/psychoonkologie

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Bildungsangebot für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken aus der Onkologie, Radioonkologie, Hämatologie, Inneren Medizin, Allgemeinen Medizin, Chirurgie, onkologischen Gynäkologie und Urologie.

– 07.-08.11.2019, Olten – Anmeldeschluss 27.09.2019

– 13.-14.02.2020, Olten – Anmeldeschluss 03.01.2020

– 07.-08.05.2020, Olten – Anmeldeschluss 27.03.2020

– 05.-06.11.2020, Olten – Anmeldeschluss 02.10.2020

Dieser Kurs ist für den Erwerb des Facharztstitels in Medizinischer Onkologie und Hämatologie obligatorisch. Diverse medizinische Fachgesellschaften vergeben Fortbildungspunkte/Credits.

Information und Anmeldung: www.krebsliga.ch/kommunikationstraining

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Bildungsangebot für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

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

– 17./18.10.2019 Basel – Anmeldeschluss 17.09.2019

Information und Anmeldung: www.krebsliga.ch/kommunikationstraining

«MIEUX COMMUNIQUER»

Formation continue 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.

– 12.-13.12.2019, Jongny – Clôture des inscriptions 01.11.2019

– 14.-15.05.2020, Jongny – Clôture des inscriptions 03.04.2020

– 12.-13.11.2020, Jongny – Clôture des inscriptions 02.10.2020

Cette formation continue est obligatoire pour l'obtention du titre de spécialiste en oncologie médicale et en hématologie. Des différentes sociétés médicales reconnaissent ce cours et lui octroient des crédits de formation continue.

Information et inscription: www.liguecancer.ch/formation-mieux-communiquer

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Formazione continua per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

Questo corso si rivolge alle persone che lavorano nel campo dell'oncologia e che desiderano perfezionare le loro conoscenze riguardo alle tecniche di comunicazione.

– 21.-22.11.2019 a Lugano o Bellinzona – Scadenza per l'iscrizione 18.10.2019

Questa formazione continua è obbligatoria per ottenere il titolo di specialista in oncologia medica ed ematologia. Diverse società svizzere di medicina riconoscono questo corso con dei crediti di formazione continua.

Informazioni e iscrizione: www.legacancro.ch/migliorare-la-comunicazione

The rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in Switzerland

Anita Feller¹, Francesco Galli¹, Sabine Rohrmann^{2,3}, and the NICER Working Group*

¹ Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Zürich

² Cancer Registry Zürich and Zug, Zürich

³ Epidemiology, Biostatistics, and Prevention Institute, Zürich

*Composition of the NICER Working Group individual contributors is listed alphabetically in acknowledgments.

Key words: oesophageal cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, incidence, Switzerland

Acknowledgements

Members of the NICER Working Group for these analyses included: Aargau– M. Adam and I. Curjuric, Basel– K. Staehelin, Bern– A. Perren, Fribourg– C. Egger Hayoz, Geneva– C. Bouchardey, Glarus and Graubünden– M. Mousavi, Zentralschweiz– J. Diebold, Neuchâtel and Jura– J.L. Bulliard and M. Maspoli, Ostschweiz– M. Mousavi, Ticino– A. Bordoni, Valais– I. Konzelmann, Vaud– J.L. Bulliard and R. Blanc-Moya, Zürich and Zug– S. Rohrmann.

Introduction

In 2018, an estimated 572,000 oesophageal cancer cases and 509,000 deaths occurred worldwide [1]. In Switzerland, approximately 600 newly diagnosed cases and 460 oesophageal cancer deaths occur each year [2]. Owing to its high lethality, oesophageal cancer has a substantial public health impact in Switzerland and across the world [3, 4]. The main histological types of oesophageal cancer are adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Studies in developed countries have reported substantial rises in the incidence of adenocarcinoma of the oesophagus accompanied by stabilizing or falling rates of oesophageal squamous cell carcinoma [5, 6]. In the US, the incidence of oesophageal adenocarcinoma rose rapidly since the mid-1970s especially among white males, surpassing oesophageal squamous cell carcinoma around the year 1990 [7]. Comparable trends have been observed in several European countries [5, 6]. However, there is substantial variation in both incidence rates and trends between countries and regions most likely driven by differences in risk factors [8]. Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma have quite different aetiologies. The key risk factors for oesophageal adenocarcinoma are obesity and gastro-oesophageal reflux disease (GORD) [8], whereas squamous cell carcinomas are

mainly related to heavy alcohol consumption, smoking and their synergistic effects [8].

A previous Swiss study covering the period 1982-2011 reported on incidence trends of histological subtypes of oesophageal cancer stratified by language region [9]. However, data for the whole of Switzerland is lacking so far. Therefore, this study evaluated trends in the incidence of oesophageal cancer for both major histologic types in Switzerland using nationally representative data over a 30-year period.

Methods

Data Sources

Data on primary oesophageal cancer cases were extracted from the National Cancer Database managed by the Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). Population-based cantonal and regional cancer registries collect data directly from the patients' medical records and transmit a defined and pseudonymised subset of the data to NICER. The definition of primary cancers followed the rules as defined by the International Association of Cancer Registries (IACR) and International Association for Research on Cancer (IARC) [10]. The proportion of death certificate only (%DCO) cases and morphologically verified cases (%MV) was 1.7% and 97.3%, respectively. Due to the gradual introduction of cancer registration in Switzerland, population coverage varied from 47.3% in 1986 to 88.3% in 2015.

Cantonal mid-year population estimates for all persons with permanent residence status within each canton were provided by the Swiss Federal Statistical Office.

Classification by histology

Histological categories were classified as: (1) adenocarcinoma (ICD-O-3: M814-M857), (2) squamous cell carcinoma (ICD-O-3: M8050-M8082), (3) other subtypes/NOS (ICD-O-3: M800-M804, M809-M813, M858-M994).

Analytical methods

To assess time trends, annual and 5-year age-standardized incidence rates (ASIR) (direct method, European standard [11]) per 100,000 person-years (PY) were calculated using mid-year population estimates for each canton. Proportions of histological types were calculated based on morphologically confirmed cases. To account for variations in the population coverage of the linguistic regions, we used weights according to the population share ($\text{pop}_{\text{linguistic region}} / \text{pop}_{\text{Switzerland}}$) per age group, sex and calendar year.

Estimated annual percentage changes (EAPC) with ninety-five percent confidence intervals (95%CI) were obtained by fitting linear regression models using the natural log of annual ASIRs as target variable and the year of incidence as predictor.

Results

Between 1986 and 2015, 9,481 oesophageal cancer cases were diagnosed in the study population (Tab. 1). Oesophageal cancer was much more frequent in males than in females resulting in a male-to-female ratio of approximately 3:1. Overall, ASIR of oesophageal cancer slightly increased up to 2001-2005, and stabilised afterwards resulting in an ASIR of 8.3 [95%CI 7.9;8.7] and 2.2 [95%CI 2.0;2.4] per 100,000 PY in 2011-2015 in males and females, respectively.

Between 1986-1990 and 2011-2015, ASIR of oesophageal adenocarcinoma increased significantly in both sexes from 1.4 [95%CI 1.2; 1.7] per 100,000 PY to 4.4 [95%CI 4.1; 4.7] per 100,000 PY in males, and from 0.3 [95%CI 0.2; 0.5] per 100,000 PY to 0.7 [95%CI 0.6; 0.8] per 100,000 PY in females (Fig. 1). The increase was slightly steeper in males (EAPC 4.7 [95%CI 3.8; 5.6], $p < 0.001$) compared to females (EAPC 4.5, [95%CI 2.8; 6.3], $p < 0.001$) (Tab. 1).

In contrast, incidence of oesophageal squamous cell carcinoma decreased significantly in males by around 1.9% ([95%CI -2.4; -1.4], $p < 0.001$) per year, but remained stable in females (EAPC 0.1, [95%CI -0.6; 0.8], $p > 0.05$). Squamous cell carcinoma was the predominant histologic type during the study period in females. In males, the proportion of oesophageal adenocarcinoma rose substantially from 1986 to 2015 and became the predominant histologic type in males surpassing squamous cell carcinoma in 2006-2010 with a proportion of 50.8% (Fig. 2).

Discussion

In the present study, a considerable increase in the occurrence of oesophageal adenocarcinoma was observed in Switzerland, reflecting similar trends in other developed countries [5, 6]. Around the year 2006, oesophageal adenocarcinoma became the predominant histology in the male population, which was previously mainly affected by oesophageal squamous cell carcinoma.

The strong association of tobacco smoking and alcohol consumption with oesophageal squamous cell carcinoma is well documented. In developed countries, these two risk factors account for the biggest proportion of all observed cases (8). In Switzerland, as in other countries in Europe, frequency of smoking-related malignancies [12] and smoking prevalence among males are steadily decreasing [13]. Moreover, alcohol consumption in Switzerland has significantly declined during the last 30 years [14], particularly among men [13]. The important decline in squamous cell carcinoma of the oesophagus in men observed in our study is most likely driven by the falling prevalence of smoking and alcohol consumption. Our results, however, do not show an increasing trend of oesophageal squamous cell carcinoma among Swiss women, despite the rise in smoking prevalence followed in more recent years by a significant increase in both incidence (+50%) and mortality (50%) of lung cancer (1983-1987 to 2008-2012) [12].

	N	EAPC	95% CI	p-value
Males				
Adenocarcinoma	2,617	4.7	[3.8; 5.6]	<0.001
Squamous cell carcinoma	3,956	-1.9	[-2.4; -1.4]	<0.001
Others/NOS	515	-1.1	[-2.5; 0.2]	0.089
Total	7,088	0.4	[-0.1; 0.8]	0.085
Females				
Adenocarcinoma	585	4.5	[2.8; 6.3]	<0.001
Squamous cell carcinoma	1,588	0.1	[-0.6; 0.8]	0.719
Others/NOS	220	-1.1	[-3.1; 1.2]	0.337
Total	2,393	0.9	[0.3; 1.5]	<0.01

Tab. 1. Estimated annual percentage change for oesophageal cancer by sex and histology from 1986 to 2015. Others/NOS: other histologic subtype/not otherwise specified.

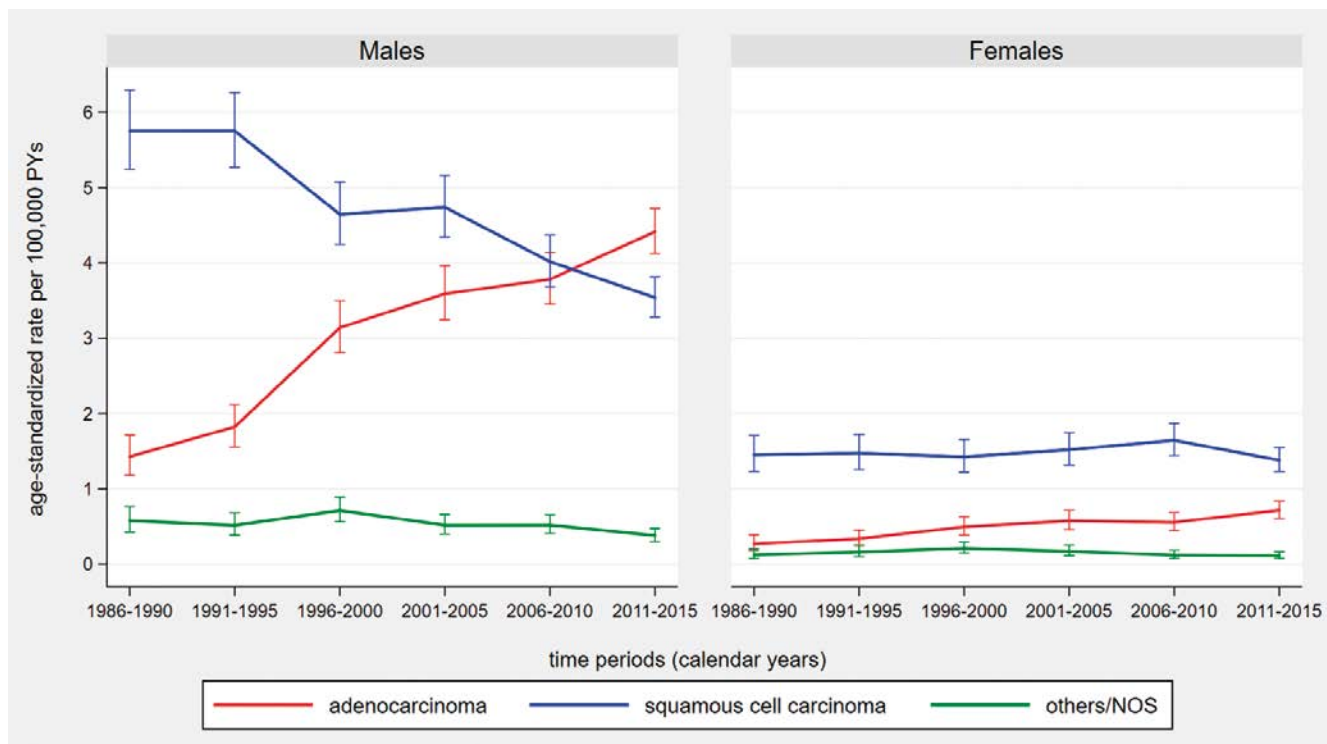


Fig. 1. Time trends in age-standardised incidence rates (European standard population) of oesophageal cancer by sex, histological type, Switzerland 1986-2015. Others/NOS: other histologic subtype/not otherwise specified.

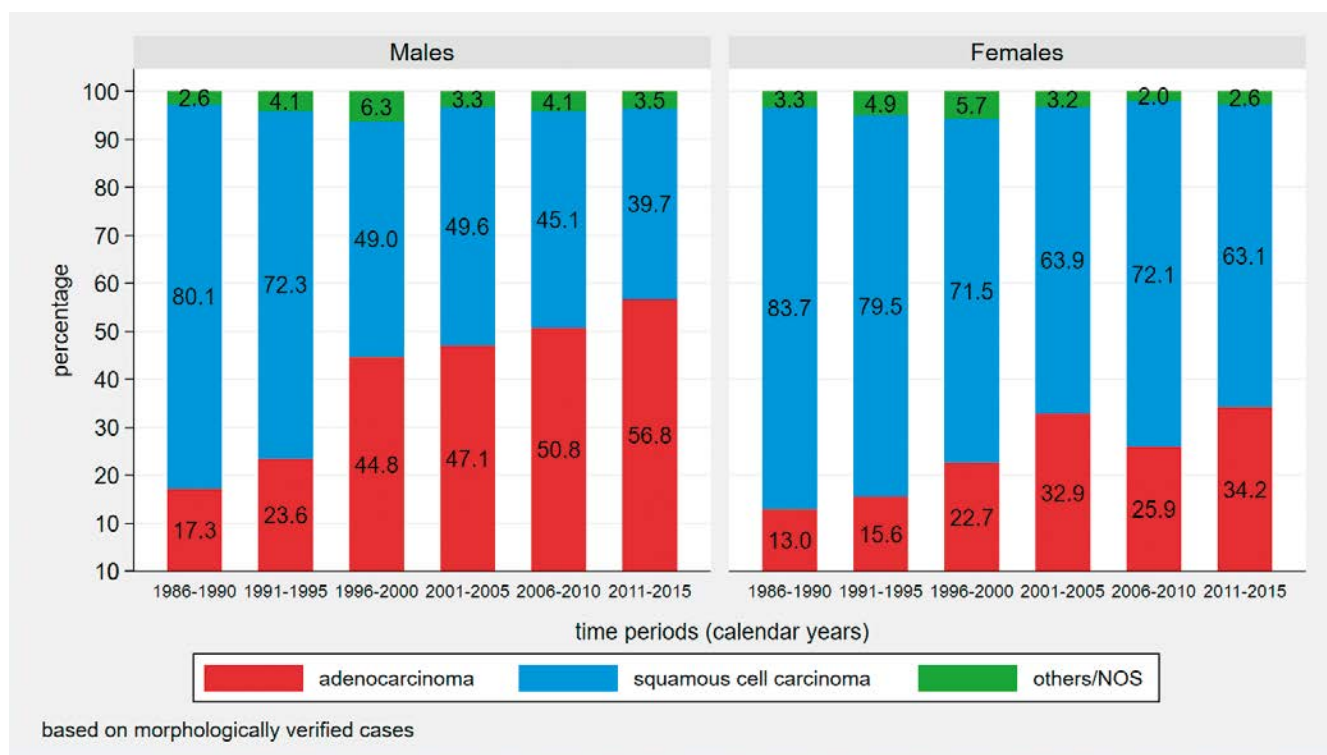


Fig. 2. Time trends in proportions of oesophageal cancer cases by sex, histologic type, Switzerland 1986-2015. Others/NOS: other histologic subtype/not otherwise specified.

Interestingly, a previous Swiss study reported diverging trends in females depending on linguistic region of residence (significantly increasing incidence of oesophageal squamous cell carcinoma in the German-speaking region, stable incidence in the French-Italian-speaking region of Switzerland) [9]. The same study reported lower rates of oesophageal squamous cell carcinoma in males living in the German-speaking region compared to males living in the French-Italian-speaking region of Switzerland, but similar annual percentage decreases [9].

Tobacco smoking is also associated, although less strongly, with an increased occurrence of oesophageal adenocarcinoma [15]. As previously mentioned, smoking prevalence in Swiss males continues to decline. Therefore, smoking seems not to be a major contributing factor for the rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in Switzerland. Factors frequently described as being responsible for the rising incidence of oesophageal adenocarcinoma are increasing prevalence of gastro-oesophageal-reflux disease (GORD) and obesity, as well as decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* infections. A strong association between GORD-related symptoms and oesophageal adenocarcinoma was documented. In a 2010 meta-analysis, a 5-fold and 7-fold increase in risk of oesophageal adenocarcinoma was found among individuals reporting, respectively, weekly or daily GORD symptoms, as compared to those with less frequent or no symptoms [16]. In 2004, the prevalence of GORD in the Swiss adult population was 17.6% [17] and was reported to be more frequent in the French-speaking region of Switzerland, but equally distributed among sexes. A meta-analysis established an association between body mass index (BMI) and oesophageal cancer, with an 11% higher likelihood of oesophageal adenocarcinoma occurrence for each 5 kg/m² increment of BMI [18]. The International Association of Research on Cancer (IACR) reported a 4.8-fold increased risk of developing oesophageal adenocarcinoma for people falling into the highest BMI category (BMI >=40) compared to normal weighted individuals (BMI 18.5-24.9) [19]. Moreover, BMI likely interacts in synergy with GORD [20]. In recent years, the proportion of overweight and obese individuals has increased, in Switzerland like in other developed countries. Indeed, between 1992 and 2017, the total Swiss overweight population (BMI >=25 kg/m²) rose from 30% to 42% and in the obese segment (BMI >=30 kg/m²) from 5% to 11% [13]. Finally, infection by *Helicobacter pylori*, a known risk factor for non-cardia gastric cancer, appears to be a protective factor against oesophageal adenocarcinoma. A meta-analysis showed that *Helicobacter pylori* infection confers a nearly 40% lower risk of oesophageal adenocarcinoma [21]. Heuberger et al. investigated the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Swiss adolescents 1999-2002 and found it to be

one of the lowest in Europe (9.7%) [22]. However, it has been questioned whether trends in known risk factors can fully explain the rising incidence and the striking predominance of oesophageal adenocarcinoma in males [23].

Strengths and Weaknesses

This is a Swiss population-based investigation on oesophageal cancer incidence by histological type, which covers a long period of 30 years providing the most representative findings to date. Despite the partial coverage of the Swiss population by the included cancer registries, the important sample size representing the major linguistic regions allows generalizability of our findings to the national level. Moreover, the low proportion of death certificate only cases (2%) indicates a high completeness of case ascertainment.

Uncertainty in distinguishing the organ of origin in cancers occurring at the gastro-oesophageal junction [24] represents an important weakness of our study. In order to deal with this issue, adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia were combined in the analyses of some other studies. This solution was not an option in our case, because of the high proportion of cases with unspecified anatomical localization. Another limitation of our study is the lack of knowledge on prevalence trends in risk and protective factors covering the whole study period and preceding periods. Finally, our findings may be, at least partially, influenced by improvements in endoscopic technology and an increased standard use of endoscopic procedures resulting in more sensitive detection [25].

Conclusions

A significant increase in the incidence of adenocarcinoma of the oesophagus was observed in Switzerland during the study period 1986-2015. A parallel rise of GORD and obesity over the same period may, at least partially, be responsible for this trend. For oesophageal squamous cell carcinoma, a decreasing trend was only observed in males most likely related to sex-specific lifestyle changes.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: CA Cancer J Clin* 68: 394-424, 2018.
2. National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) - Statistics: National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) [03/06/2019]. Available from: <http://www.nicer.org/en/statistics-atlas/>.
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 391: 1023-1075, 2018.

4. Ruhstaller T, Arndt V, Lorez M. Trends in survival from oesophageal cancer in Switzerland Swiss Cancer Bull 3: 227-231, 2014.
5. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, et al. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. Am J Gastroenterol 112: 1247-1255, 2017.
6. Wang QL, Xie SH, Wahlin K, Lagergren J. Global time trends in the incidence of esophageal squamous cell carcinoma. Clin Epidemiol 10: 717-728, 2018.
7. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 83: 2049-2053, 1998.
8. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 25: 16-27, 2016.
9. Feller A, Fehr M, Bordoni A, et al. Trends in incidence of oesophageal and gastric cancer according to morphology and anatomical location, in Switzerland 1982-2011. Swiss Med Wkly 145: w14245, 2015.
10. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2004.
11. Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. Int J Cancer 2: 269-279, 1967.
12. Swiss Cancer Report 2015 - Current situation and developments. Neuchâtel: Federal Statistical Office (FSO), National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR); 2016.
13. Schweizerische Gesundheitsbefragung 2017. Neuchâtel: Federal Statistical Office (FSO); 2018.
14. Tackling harmful alcohol use - country note Switzerland: Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD); [Available from: <http://www.oecd.org/switzerland/Tackling-Harmful-Alcohol-Use-Switzerland-en.pdf>].
15. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. J Natl Cancer Inst 102: 1344-1353, 2010.
16. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 32: 1222-1227, 2010.
17. Schwenkglenks M, Marbet UA, Szucs TD. Epidemiology and costs of gastroesophageal reflux disease in Switzerland: a population-based study. Sozial- und Praeventivmedizin 49: 51-61, 2004.
18. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Ann Oncol 24: 609-617, 2013.
19. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 375: 794-798, 2016.
20. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. Int J Epidemiol 41: 1706-1718, 2012.
21. Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. World J Gastroenterol 19: 6098-6107, 2013.
22. Heuberger F, Pantoflickova D, Gassner M, et al. Helicobacter pylori infection in Swiss adolescents: prevalence and risk factors. Eur J Gastroenterol Hepatol 15: 179-183, 2003.
23. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. CA Cancer J Clin 63: 232-248, 2013.
24. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. J Nat Cancer Inst 97: 142-146, 2005.
25. Li-Qing Y. New endoscopic diagnosis and treatment options for early esophageal cancer. J Gastroint Dig Syst, 2012.

Correspondence:

Anita Feller, PhD MSc
 National Institute for Cancer Epidemiology and
 Registration (NICER)
 Hirschengraben 82, CH-8001 Zürich
anita.feller@nicer.org



Detaillierte Programme: www.onkologiepflege.ch / Programme détaillé : www.soinsoncologiesuisse.ch

06	06.06.2019	Zürich	Supportive Care 4 – Fatigue, Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen, Maligne Wunden, Lymphödeme
	13.06.2019	Olten	Mammakarzinom – Vertiefung Vertieftes Wissen zur Spezialisierung in der Behandlung und Pflege von Brustkrebs
07	04.07.2019	Zürich	Gastrointestinale Tumoren I Schwerpunktt Themen: Kolorektale Tumoren, Magenkarzinom, Stomatherapie
08	29.08.2019	Zürich	Krebs beim Mann Tumore unter der «Gürtellinie» und Schwerpunkte in der «Männerbetreuung»
	30.08.2019	Neuchâtel	10^{ème} journée romande de formation continue
09	12.09.2019	Zürich	Geriatrische Onkologiepflege Das Behandlungsteam, die Bezugspersonen: Alle sind beteiligt!
	19.09.2019	Olten	Supportive Care 6 – Komplementäre und alternative Methoden
	25. – 26.09. + 06.11.2019	Olten	Einführungskurs für Pflegende in das Fachgebiet Onkologie Grundlagen der onkologischen Behandlung und Pflege
	26.09.2019	Olten	Übergang Kuration-Palliation Was ist wichtig für Betroffene, Bezugspersonen und das Betreuungsteam?
10	03.10.2019	Olten	Hirntumoren, Hirnmetastasen – Ein Organ – unterschiedliche Ereignisse
	24.10.2019	Zürich	Lungentumoren – Schwerpunkt: Diagnostik, Behandlung, Dyspnoe
	24.10.2019	Zürich	Netzwerk & Fortbildung für Pflegende U30 Eine Fortbildung für Pflegende am Anfang ihrer Berufslaufbahn
	30.10.2019	Olten	Spitex Netzwerktagung 2019 – Onkologiepflege in der Spitex
	31.10.2019	Olten	Supportive Care 5 – Körperbildveränderung, Alopezie, Haut-, Nagel-, Haarveränderungen; «Look good feel better»-Workshop
11	06.11.2019	Zürich	Netzwerk Führungspersonen Erfahrungsaustausch, Themen im Bereich Führung besprechen und ausarbeiten
	07.11.2019	Zürich	Hämatologische Tumoren II Leukämien – akut oder chronisch, Pflegeschwerpunkte aller Therapiephasen
	08.11.2019	Villigen	Fachtagung 2019 Pädiatrische Onkologiepflege Schweiz (Wiederholung vom 12.04.2019)
	14.11.2019	Olten	Ethik in der Onkologie/Angst, Depression, suizidale Tendenzen Ethische Grundsätze anwenden/Psychische Symptome einordnen
	20.11.2019	Zürich	Supportive Care 1 Nausea/Emesis, Inappetenz/Kachexie, Diarrhoe/Obstipation
	21.11.2019	Olten	Einführung in die Onkologie für FAGE/MPA Grundlagen Tumoren, Diagnostik, Therapien, Symptommanagement
	28.11.2019	Zürich	Gastrointestinale Tumoren II Schwerpunktt Themen: Ösophagus-, Pankreas-, Leberkarzinome, Ernährung
12	05.12.2019	Olten	Entscheidungsprozesse begleiten Aspekte der Kommunikation mit Patienten, Angehörigen und im Betreuungsteam
	12. – 13.12.2019	Olten	Zielgerichtete Therapien/ Immunoonkologie (Target-Programm) Zunehmende Präzision in der Tumorthherapie



Oncology e-learning

Your Education, free and just a click away!

www.e-eso.net

e-Learn

with our experts, discussants and materials



Access

any materials available on the site at any time



Connect LIVE

on Thursday at 18:15 CET



Interact

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



Get

CME credits



Create

your own e-ESO agenda



TOPICS

- Medical Oncology
- Surgical Oncology
- Radiation Oncology
- Haemato Oncology
- Nursing

AND MUCH MORE!

CONTENT

- Highlights
- Pathways
- Debates
- Grandrounds
- Oncoreviews
- Clinical cases
- Slides

THURSDAY, ENTER THE LIVE SESSION AND INTERACT

- 9:15** San Francisco
- 12:15** Boston, New York
- 14:15** Buenos Aires
- 17:15** Dublin, Lisbon, London
- 18:15** Madrid, Paris, Rome
- 19:15** Cairo, Cape Town, Tel Aviv
- 20:15** Moscow
- 21:15** Dubai
- 22:45** Mumbai



Keep up-to-date via [#e_ESO](https://twitter.com/e_ESO)



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



Vom Graben zwischen psychosozialer Belastung und Inanspruchnahme von Unterstützung: Resultate einer psychoonkologischen Studie zum Belastungsscreening*

Diana Zwahlen

Leitende Psychologin, Psychosomatik und Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel

Eine Krebsdiagnose ist sowohl für den Patienten als auch für sein Umfeld niederschmetternd und führt zu vielen Veränderungen und Herausforderungen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass Menschen mit der Diagnose Krebs oft unter hohen psychischen und sozialen Belastungen leiden, welche sich negativ sowohl auf die Behandlung als auch auf die psychische Anpassung und die Lebensqualität auswirken können. Internationale Fachgesellschaften empfehlen deshalb die psychosoziale Belastung von Krebspatienten mit kurzen Fragebogen, sogenannten Screeningfragebogen, routinemässig zu erheben. Ziel ist es, Patienten mit hoher psychosozialer Belastung zu erkennen. Das hat dazu geführt, dass in Kliniken, in welchen diese Fragebogen verwendet werden, belastete Patienten schneller erkannt werden und ihnen eine psychoonkologische Unterstützung in Form von psychoonkologischer Beratung oder Psychotherapie frühzeitig angeboten werden kann. Die selektive Diagnostik ist Herzstück einer strukturierten psychoonkologischen Versorgung. Die Einführung von Belastungsscreenings in der Behandlung ist zu einem Zertifizierungskriterium für Krebszentren geworden.

Unterstützungsbedarf folgt nicht zwingend der Belastung

Die Forschung aber hat gezeigt, dass nur ein kleiner Teil der erkrankten Patienten die angebotene psychoonkologische Unterstützung in Anspruch nimmt, überraschenderweise weitgehend unabhängig von der von ihnen selber angegebenen Belastung. Um dieses Resultat zu verstehen ist es wichtig, zwischen verschiedenen Arten von Versorgungsbedarf zu unterscheiden. Salmon [1] wies erst kürzlich darauf hin, den psychoonkologischen Versorgungsbedarf zu differenzieren. Zum einen gibt es den Unterstützungsbedarf, der dadurch definiert werden kann, dass Betroffene mit erhöhten Belastungswerten ein erhöhtes Risiko tragen, im Verlauf ihrer Erkrankung eine psychische Störung zu entwickeln. Dass diese Patienten einen Versorgungsbedarf haben, beruht auf der Expertenperspektive, muss sich aber nicht zwingend mit der Be-

troffenenperspektive decken. Der Bedarf aus der Perspektive der Patienten zeigt sich zum einen im Wunsch nach psychosozialer Unterstützung und zum anderen darin, ob psychoonkologische Unterstützung im Verlauf tatsächlich in Anspruch genommen wird. Wir können also drei Arten von Versorgungsbedarf unterscheiden:

1. Versorgungsbedarf aufgrund einer erhöhten Belastung;
2. der geäusserte Wunsch nach Unterstützung, ohne dass zwingend auch Unterstützung in Anspruch genommen wird, und
3. die effektive Inanspruchnahme von psychoonkologischer Unterstützung.

Im Englischen werden für die Differenzierung die Begriffe *normative need*, *felt need* und *expressed need* verwendet [1] (Abb. 1).

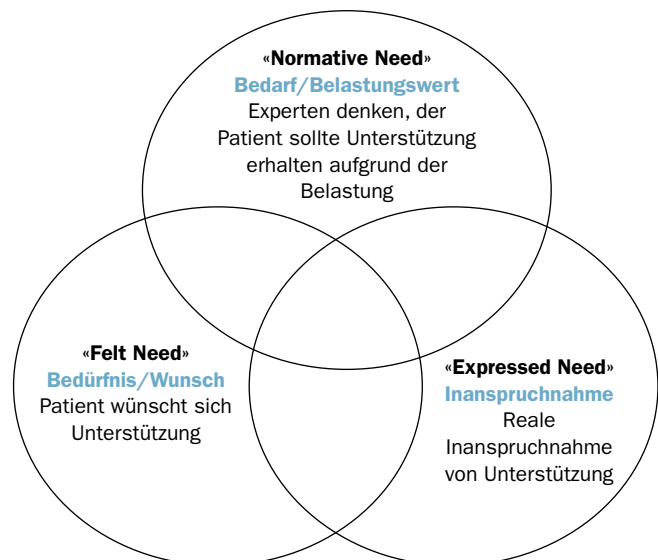


Abb. 1. Versorgungsbedarf aus verschiedenen Perspektiven, adaptiert nach [1].

* Der Text ist bereits erschienen in: «InFo Onkologie & Hämatologie» 1/2019: Kommunikation in der Onkologie.

Diese Forschungsergebnisse waren für uns Ausgangspunkt für ein eigenes Forschungsprojekt. Im Rahmen einer von der Krebsliga Schweiz unterstützten Studie hat sich unsere Basler Studiengruppe intensiv mit dem Thema Belastungsscreening und psychoonkologischem Versorgungsbedarf beschäftigt [2]. Es wurden die Angaben von 333 Studienteilnehmenden ausgewertet, welche einen ersten ambulanten Termin in der medizinischen Onkologie am Universitätsspital hatten und sich im Anschluss in onkologische Behandlung begaben.

Zum Zeitpunkt des ersten Termins mit in der Regel detaillierter Besprechung der anstehenden onkologischen Behandlung, zeigten etwas weniger als die Hälfte der Patienten erhöhte Belastungswerte (Belastungsthermometer 5 oder mehr). Aus Expertenperspektive hatten sie deshalb einen Bedarf an psychoonkologischer Unterstützung. Wurden die Betroffenen selbst gefragt, hatte ein Drittel dieser Patienten einen klaren Wunsch nach Unterstützung. Ein weiteres Drittel hatte keinen Wunsch nach Unterstützung, das dritte Drittel war diesbezüglich ambivalent. D.h. über ein Drittel von Personen mit hohen Belastungswerten hatten keinen Wunsch nach Unterstüt-

zung und fast die Hälfte der Patienten mit niedriger Belastung wollten oder wollten vielleicht Unterstützung in Anspruch nehmen (Abb. 2) [3].

Ambivalenzen erkennen und verstehen

Obwohl aus dem klinischen Alltag gut bekannt, wurde bisher die Ambivalenz von Betroffenen bezüglich psychoonkologischer Unterstützung wissenschaftlich nicht untersucht. Die grosse Gruppe ambivalenter Patienten ist deshalb besonders interessant, weil sie im Mittel eine hohe Belastung angab, aber nach vier Monaten das Angebot kaum angenommen hatte. Die ambivalente Patientengruppe ist daher eine, die bisher nicht beschrieben ist, die wir aber besser verstehen und erreichen möchten.

In einer weiteren, diesmal qualitativen Analyse, haben wir die Beweggründe der Betroffenen für oder gegen eine Inanspruchnahme des psychoonkologischen Angebotes untersucht [3]. In Interviews wurden die Patienten gebeten, ihre Überlegungen hierfür zu schildern. Wir konnten insgesamt 734 Argumente für oder gegen eine psychoonkologische Unterstützung erfassen und davon 32 übergeordnete Kategorien definieren. Diese 32 Kate-

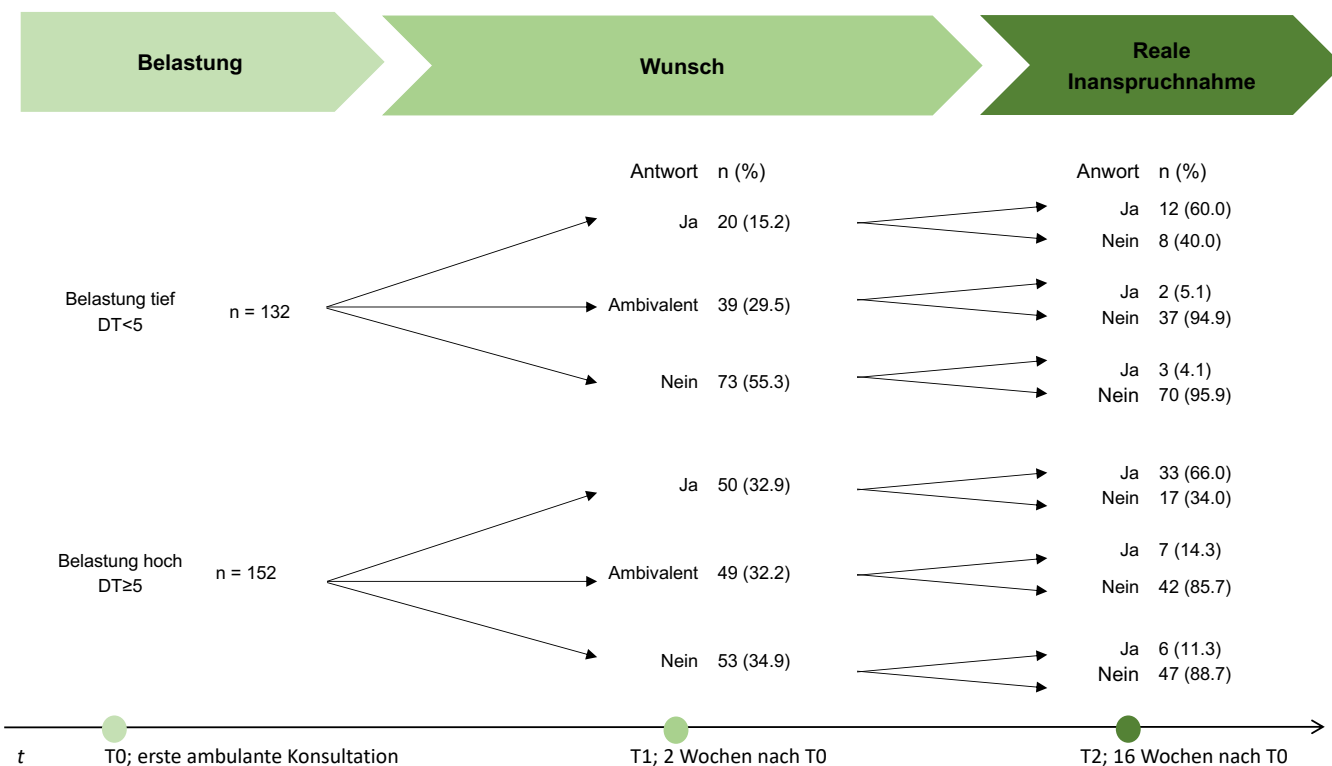


Abb. 2. Beschreibung der Patientenpfade und Häufigkeiten von Wunsch nach Unterstützung und realer Inanspruchnahme des psychoonkologischen Angebotes aufgeteilt in eine Gruppe von hoch und eine Gruppe von tief belasteten Patienten. Abkürzungen. DT, Distress Thermometer (Skala von 0 «keine Belastung» zu 10 «extreme Belastung»); t, Zeit; T0, Screening; T1, Baseline; T2, Follow-up. Abbildung aus [2].

gorien konnten in vier zentrale Themen zusammengefasst werden, ungeachtet dessen ob sich die Befragten für oder gegen eine Inanspruchnahme aussprachen. Bei ambivalenten Patienten fanden sich Argumente sowohl für als auch gegen eine psychoonkologische Unterstützung, weil diese Patientengruppe für beide Wege Beweggründe fand. Ein erstes wichtiges Thema war die generelle Einstellung zu einer psychologischen Unterstützung. Weitere zentrale Themen waren die erlebte Belastung, der Umgang mit der Erkrankung resp. die Bewältigung der Erkrankung und schliesslich die erlebte formelle und informelle Unterstützung.

Insgesamt fand sich ein unterschiedliches Muster der Begründungen zwischen Patienten mit Ambivalenz und den Patienten mit einem klaren Ja für oder Nein gegen eine psychoonkologische Unterstützung. Für ambivalente Patienten schien insbesondere die aktuelle Situation mit all den Unsicherheiten, Ängsten aber auch den vorhandenen Ressourcen relevant für ihr Abwägen. Zudem beschreiben sich diese Patienten grundsätzlich offen für die psychoonkologische Unterstützung, was eine wichtige Unterscheidung zu den Patienten mit klarem Nein ist. Patienten mit klarem Nein oder klarem Ja zeigen deutlich mehr Begründungen, welche auf einer positiven oder negativen Haltung basieren oder einer klaren Vorstellung, wie sie mit der Erkrankungssituation umgehen möchten.

Das Gespräch bleibt zentral

Zusammenfassend ist die routinemässige Erfassung der Belastung ein bedeutender Fortschritt in der psychoonkologischen Versorgung, um belastete Patienten besser zu erkennen. Der Wunsch des Patienten kann, muss aber der Expertenperspektive über den Unterstützungsbedarf nicht entsprechen. Die Gründe dafür sind vielschichtig. Patienten, die Unterstützung ablehnen, zeigen oft eine eher negative Haltung gegenüber psychologischer Unterstützung. Zudem gibt es eine beachtliche Anzahl Patienten, die weniger belastet sind hingegen eine psychoonkologische Unterstützung gern annehmen. Eine bisher wenig beachtete Gruppe ist die der Patienten, welche ambivalent sind. Diese Gruppe kann als vulnerable Gruppe bezeichnet werden mit erhöhter Belastung im Mittel und niedriger Inanspruchnahme im Verlauf, wenn auch mit einer häufig offenen Haltung gegenüber psychoonkologischer Unterstützung.

Vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse empfehlen wir, im klinischen Alltag in einem schrittweisen Vorgehen die Belastung und den Unterstützungswunsch, dabei insbesondere auch die Ambivalenz, zu erfassen. Die Besprechung des Belastungsthermometers sollte dazu dienen, die Belastung der Betroffenen im Kontext zu verstehen und den Unterstützungswunsch zu erfragen, allenfalls ne-

gative Haltungen gegenüber psychoonkologischer Unterstützung anzusprechen. Sind Betroffene ambivalent, sollte ein besonderes Augenmerk darauf gerichtet sein, sie im Verlauf erneut nach ihrer Belastung zu fragen und zu besprechen, wann und warum eine psychoonkologische Unterstützung sinnvoll ist und wie andere Menschen davon profitiert haben. Generell ist es zentral, den Betroffenen aufzuzeigen, dass eine Erkrankung nicht nur medizinische, sondern auch psychische und soziale Konsequenzen hat, für welche Experten beratend zur Seite stehen. Sei es für ein einmaliges psychoonkologisches Beratungsgespräch oder eine längere, resp. psychotherapeutische Unterstützung.

Ein weiteres Resultat stützt die Bedeutung des Gesprächs: unsere Modelle haben gezeigt, dass die Empfehlung eines Onkologen an Patienten, die psychoonkologische Unterstützung anzunehmen, einer der wichtigsten Prädiktoren für die Inanspruchnahme ist [4].

Um die psychoonkologische Versorgung weiter zu optimieren und den Zugang für unterversorgte Gruppen von Patienten zu erleichtern, meinen wir deshalb, dass das Gespräch über Belastung sowie den Unterstützungsbedarf durch den Einsatz von Screeningfragebogen wie dem Belastungsthermometer nicht ersetzt, sondern dadurch ergänzt werden sollte.

Literatur

1. Salmon P, et al. Screening for psychological distress in cancer: renewing the research agenda. *Psychooncology* 24: 262–268, 2015.
2. Zwahlen D, et al. Understanding why cancer patients accept or turn down psycho-oncological support: a prospective observational study including patients' and clinicians' perspectives on communication about distress. *BMC Cancer* 17: 385, 2017.
3. Tondorf T, et al. Focusing on cancer patients' intentions to use psycho-oncological support: A longitudinal, mixed-methods study. *Psycho-Oncology* 27: 1656-1663, 2018.
4. Frey Nascimento* A, Tondorf T*, et al. Oncologist recommendation matters!- Predictors of psycho-oncological service uptake in oncology outpatients. *Psychooncology* 28: 351-357, 2018 (*shared first authorship).

Korrespondenz:

Dr. phil. Diana Zwahlen
Leitende Psychologin
Psychosomatik und Medizinische
Onkologie
Universitätsspital Basel
Hebelstrasse 2, CH-4031 Basel
diana.zwahlen@usb.ch



3rd ESDO Masterclass «Great Debates in Gastro- Intestinal Cancer Management»

In cooperation with the Division of
Medical Oncology & Hematology
County Hospital, St.Gallen/Switzerland



european society of digestive oncology



Kantonsspital
St.Gallen

Friday, November 8th – Saturday, November 9th, 2019

County Hospital, St.Gallen/Switzerland, Central Lecture Hall, Building 21

Scientific/Organising Committee:

Prof. Dr. med. Ulrich Güller, County Hospital, St.Gallen/Switzerland
Prof. Dr. med. Eric Van Cutsem, University Hospital Gasthuisberg,
Leuven/Belgium

Information:

County Hospital
Rorschacher Strasse 95
9007 St.Gallen/Switzerland
gabi.laesser@kssg.ch
www.kssg.ch/esdo2019

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Heidi Roschitzki-Voser, ETOP Coordinating Office, Bern

ETOP Residential Workshop and Annual Meeting 2019

The 8th ETOP Residential Workshop and the ETOP Annual Meeting 2019 will take place side-to-side in Amsterdam, the Netherlands, 6–9 November 2019. Information about the ETOP Residential Workshop and the ETOP Annual Meeting can be found on the ETOP Website: www.etop-eu.org

ETOP Study Update

Several important ETOP trials have successfully completed the accrual in the past months and the results will be available soon:

ETOP 6-14 NICOLAS is an international single-arm phase II trial in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The trial reached the required number of patients last year in August. Treatment and follow-up are still ongoing.

A manuscript with the early safety results has been accepted for publication in *Lung Cancer*. The analysis of the efficacy data is ongoing and we plan to present the results by the end of this year.

ETOP 9-15 PROMISE-meso is a randomised, open-label, phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. The final accrual of 144 patients was reached in August 2018. Treatment and follow-up are still ongoing and we hope to be able to present the primary results by the end of this year.

ETOP 10-16 BOOSTER is a randomised phase II trial comparing osimertinib and bevacizumab against osimertinib alone as second-line treatment in stage IIIb-IVb NSCLC with activating EGFR and T790M mutations. This international, multi-centre trial is conducted in Spain, Switzerland, Ireland, the Netherlands, Singapore, and South Korea. Launched in late 2016, the final accrual of 155 randomised patients was reached in February 2019. The results of the primary analysis are expected early next year.

Two new ETOP trials have been developed and are now ready to take-off and a third project is already in the pipeline:

ETOP 13-18 BEAT-meso is a multicentre, randomised, open-label, phase III trial comparing atezolizumab plus bevacizumab and standard chemotherapy versus bevacizumab and standard chemotherapy as first-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma. Switzerland, Belgium, France, Italy, Portugal, Slovenia, Spain and the United Kingdom will be participating in this trial. The first patients have been randomized in Spain in April 2019. Center activation in the other countries is ongoing.

ETOP 14-18 CHESS is a single arm, multicentre phase II trial, assessing the 12-month PFS rate in patients with oligometastatic NSCLC treated with immunotherapy, chemotherapy and stereotactic radiotherapy to the metastases, followed by definitive treatment of the primary tumour.

The protocol treatment consists of durvalumab (1500 mg *i.v.*) combined with platinum-based doublet chemotherapy and SBRT to all oligo-metastatic locations. For patients that have not progressed at the 3-month FDG-PET restaging, treatment will be completed with radical resection or radiotherapy of the primary cancer.

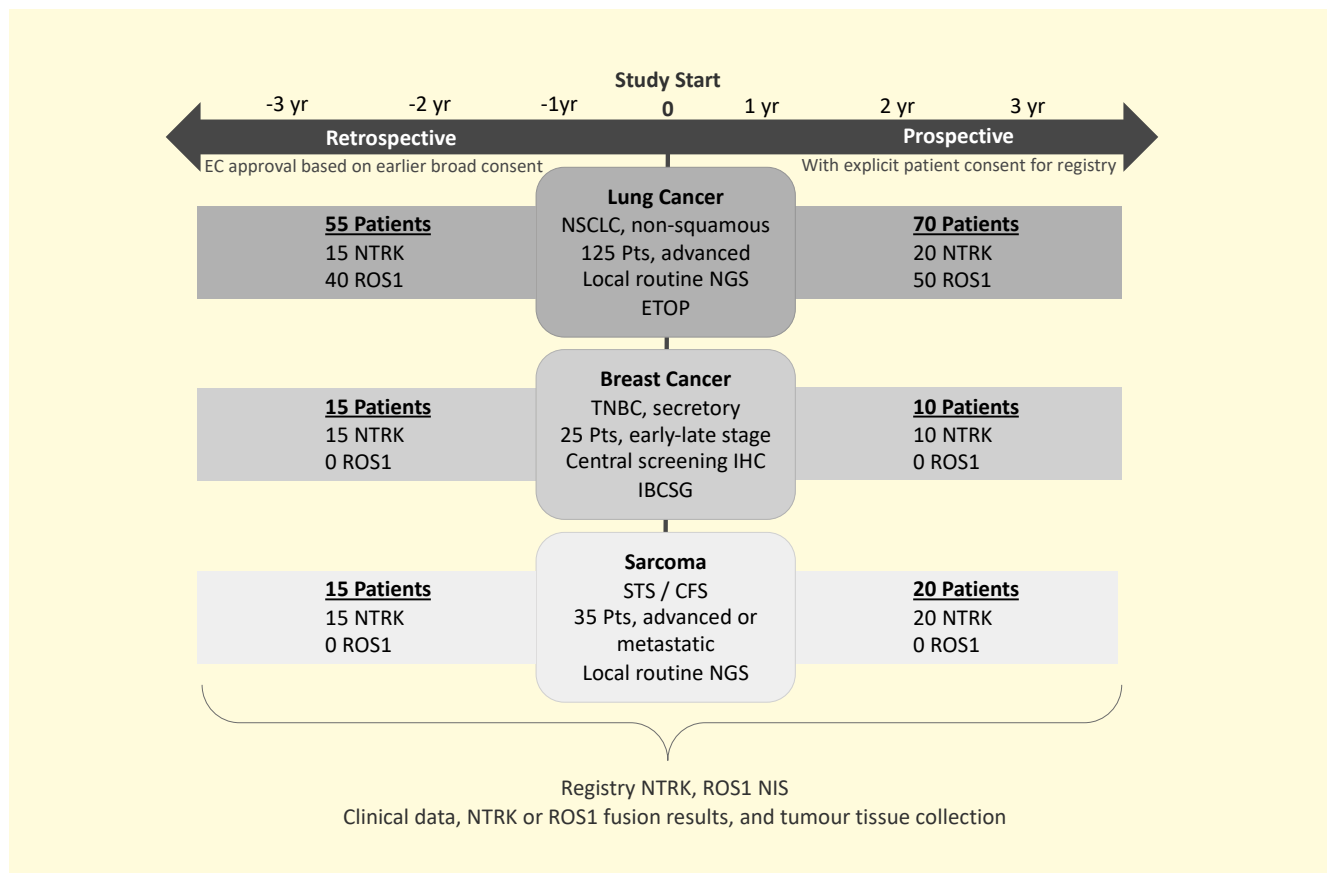
The trial will enrol 47 patients over a period of 1.5 years. Switzerland, the Netherlands and Spain will participate. Trial start is expected in summer this year.

ETOP Registry/non-interventional study NTRK/ROS1

ROS1 is a receptor tyrosine kinase with structural similarity to the anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein. Gene rearrangements involving the *ROS1* gene were identified in glioblastoma tumours and lung adenocarcinomas.

NTRK genes encode different neurotrophin receptors, receptors tyrosine kinases expressed in human neuronal tissue. They play an essential role in the development and function of the nervous system through activation by neurotrophins.

COOPERATIVE GROUPS: ETOP



Study Schema of the NTRK/ROS1 Registry.

NTRK fusion genes are commonly detected in rare cancer types such as secretory breast carcinoma and congenital infantile fibrosarcoma but the occurrence of *NTRK* fusions in common cancers is largely unexplored.

The ETOP NTRK/ROS1 registry will investigate *NTRK* rearrangements in breast cancer and soft tissue sarcoma (STS) and *NTRK* plus *ROS1* rearrangements in non-small cell lung cancer (NSCLC). The aim of this non-interventional trial is the retrospective and prospective collection of clinical data, along with tumour tissue of patients carrying these rare mutations.

This non-interventional study is coordinated by ETOP and carried out in collaboration with the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) and further lung, breast and sarcoma research groups.

Correspondence:

Solange Peters, MD PhD
ETOP Scientific Coordinator
solange.peters@chuv.ch
www.etop-eu.org

IBCSG Annual Meeting

Heidi Roschitzki-Voser, IBCSG Coordinating Center, Bern

Annual Meeting in Vienna

This 42nd IBCSG Annual Meeting was held in Vienna, Austria, just after the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (20-23 March 2019). Perfectly organized by Marianne Wenger, IBCSG Coordinating Center, in collaboration with the IBCSG Offices and supported by the generous support of Merck Sharp & Dohme and Lilly, the event offered the well-established opportunities for scientific and social exchange.



The **Trial Management Workshop** is traditionally organized by the IBCSG Data Management Center and is one of the pillars of the IBCSG Annual Meeting. The interactive and informal nature of this meeting and the opportunity for networking are always much appreciated by the participants.

This year's **Early Trial Development and Strategy Meeting** was held as a mini-symposium with invited guests from Daiichi Sankyo. This new format aimed to promote the exchange of opportunities for the development of early

phase clinical trials. Giuseppe Curigliano opened the session with an introduction to the IBCSG PINK Network initiative for the development of early phase clinical trials. Two representatives from Daiichi Sankyo presented the company pipeline and Philippe Aftimos and Sherene Loi talked about the opportunities for potential collaboration with the IBCSG PINK Network and their local early phase units.

The focus of the **Scientific Session** on Sunday morning was the study updates presented by the Trial Chairs and the traditional overview of research activities prepared and presented by the IBCSG Statistical Center. In 2018, thirteen publications with a total impact factor of 254 appeared, and 255 patients were enrolled in the IBCSG trials POSITIVE, PYTHIA and METEORA. Since 1982, IBCSG published 370 research papers and recruited a total of 29'529 patients from IBCSG Centers.

The year's **Social Event** took place in the «Orangerie» of the Zoo Schönbrunn. Originally built as palm house by Kaiser Franz I in the 19th Century, the building was revitalised in 2009 to serve as home for the orangutans. The IBCSG family enjoyed a wonderful dinner in this beautiful atmosphere and celebrated the IBCSG spirit with fruitful discussions.

Quality of Life results from the IBCSG 35-07 / BIG 1-07 SOLE trial

The SOLE (Study of Letrozole Extension) study compared intermittent use of letrozole with continuous use of letrozole as extended adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive, hormone-receptor positive early breast cancer, who remained free of relapse after 4-6



years of adjuvant endocrine therapy. Introducing 3-month treatment breaks during the course of 5 years of extended letrozole was expected to improve disease-free survival. The recently published efficacy results showed no superiority in disease-free survival for the use of intermittent letrozole if compared with the standard continuous administration [1].

The extension of endocrine treatment implies continuation of symptom burden and the potential physical and psychological impact on patients' quality of life. The aim of the quality of life substudy was to investigate whether intermittent therapy with 3-month breaks may be beneficial for patients' quality of life.

Differences in changes of quality of life from baseline between the two administration schedules were analysed by the intention-to-treat principle after the 3-month break at 12 and 24 months. From Nov 2007 to Dec 2010, 956 patients were enrolled in the quality of life substudy. Small changes were observed between baseline and 12 months. Patients receiving continuous letrozole reported a significantly greater worsening in vaginal problems ($p < 0.02$), musculoskeletal pain ($p < 0.03$), sleep disturbance ($p < 0.01$), physical wellbeing ($p < 0.01$) and mood ($p < 0.03$), and less improvement at 24 months in hot flushes ($p < 0.03$) than those receiving intermittent letrozole. Overall, 25–30% of patients reported a clinically relevant worsening in key symptoms and global quality of life at 12 or 24 months, with higher proportions in the continuous than the intermittent group.

Although changes in quality of life were small, there was a consistent pattern favouring the intermittent use of letrozole. Less symptom worsening was observed during the first year of extended treatment with the intermittent administration. For women experiencing an increased symptom burden of extended adjuvant endocrine therapy, an intermittent administration is a safe alternative [2].

Study update

IBCSG 55-17 TOUCH

TOUCH is a multicentre open-label, randomized phase II trial assessing the efficacy in terms of pathological complete response of palbociclib in combination with hormonal therapy and dual HER2-blockade versus paclitaxel in combination with dual HER2-blockade as neoadjuvant treatment for elderly patients with hormone receptor-positive and HER2-positive early breast cancer. The TOUCH trial is sponsored and coordinated by IBCSG. Target sample size is 144 randomized patients.

The trial is activated in Switzerland, Belgium and Italy and the first patient has been randomized in April 2019, from Kantonsspital St. Gallen, Switzerland. Submissions in France (GERICO) are in preparation.

IBCSG 59-19 / BIG 18-02 POLAR

POLAR is a multicentre, randomised phase II trial comparing adjuvant palbociclib in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in male and female patients with hormone receptor-positive, HER2-negative resected isolated locoregional recurrence of breast cancer. The POLAR trial is sponsored and coordinated by IBCSG and is being conducted under the BIG umbrella. The targeted 400 patients will be recruited from approximately 35 Centers in Switzerland, Italy, Hungary, Spain (GEICAM/SOLTI), Austria (ABCSG) and France (Unicancer).

Correspondence:

Heidi Roschitzki-Voser, PhD
IBCSG Coordinating Center
Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern
heidi.roschitzki@ibcsg.org, www.ibcsg.org

1. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 127-138, 2018.
2. Ribi K, et al. *Br J Cancer* 2019 Apr 10. doi: 10.1038/s41416-019-0435-4. [Epub ahead of print].

22nd IELSG Annual Meeting April 12th-13th, 2019

Hôpital Saint-Louis, Amphithéâtre Milian, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France

*The pictures of this report were taken during the meeting

The 22nd annual meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) took place in Paris from 12th to 13th April 2019.

Pathologists, clinicians and basic researchers from around the world have gathered to learn about the latest clinical studies in extranodal B-cell lymphomas.

Two special guests were therefore invited to give educational lectures: G. Gisselbrecht from Institut d'Hématologie at the University Hospital Saint Louis of Paris (*Relapse refractory DLBCL*) and B. Chapuy from Department of Hematology and Oncology at University Medical Center Göttingen in Germany (*Actionable Genetic Signatures in Large B-cell Lymphoma*).

Here we summarise the current status of the IELSG project and studies, which have been discussed during the meeting.



Ongoing prospective studies

IELSG42 – «MARIETTA» The study on systemic DLBCL with secondary CNS involvement

The «MARIETTA» study is an international phase II trial assessing tolerability and efficacy of sequential methotrexate-cytarabine-based combination and R-ICE combination, followed by high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplant, in patients with systemic B-cell lymphoma with central nervous system involvement at diagnosis or relapse (MARIETTA regimen). The accrual of the study has been completed in July 2018. All the planned 76 patients were enrolled from 15 Italian, 7 UK, 1 Dutch, and 1 Swiss Center. Analysis on clinical outcome and toxicity are ongoing.

IELSG43 – «MATRix» The randomized study on primary CNS lymphoma

As reported by Andrés Ferreri in *Lancet Haematology* 2017 [1], PCNS lymphoma treated with MATRix re-



1. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 4: e510-e523, 2017.

gimen produces a high response rate and demonstrates 2-year progression free survival of 61% with high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant in a phase II trial.

This is the first randomized trial in PCNSL to determine if high-dose-chemotherapy within the first-line treatment is superior to conventional therapy as consolidation after intensified immunochemotherapy in newly diagnosed PCNSL. The study is open for accrual since June 2014 and 330 patients will be included into the study. The end of the trial will be expected in the 2nd quarter of 2019.

IELSG45 – «FIORELLA»: *The trial on fit elderly patients*

About half of the patients with PCNS lymphoma are older than 70 years and often their health conditions make it difficult to be eligible for autologous stem cell transplantation or even for methotrexate (MTX) based treatment. This issue is addressed with the study design of FIORELLA. Patients achieving disease stabilization or better response with the HD-MTX-based induction therapy will be randomized to receive either the alkylating drug procarbazine for 6 months or the immunomodulatory agent lenalidomide for 2 years as consolidation treatment (Part A). Patients not suitable for HD-MTX chemo-immunotherapy will receive a less aggressive induction treatment consisting of temozolomide and rituximab delivered concomitantly to WBRT, with the aim to obtain a synergistic effect of the treatment modalities. Enrollment is expected to start in May 2019.

IELSG37 – *Randomized study assessing the role of mediastinal radiotherapy after rituximab containing chemotherapy in PMLBCL*

IELSG37 is a phase III randomized trial to assess the role of radiotherapy in patients with PMLBCL that have FDG-

PET negative mediastinal masses after standard R-CHT. Up to now 518 patients with PMBCL have been enrolled in 13 countries; 450 PET scans were reviewed centrally with 214/450 (48%) PET negative and 236/450 (52%) PET positive results. Among 236 PET negative patients randomized, 117 to observation and 119 to consolidation IFRT. Recruitment is ongoing and will be completed within few months (Q3 2019).

IELSG38 – *Chlorambucil+subcutaneous rituximab followed by subcutaneous rituximab maintenance in MALT lymphoma*

The study accrual was completed in March 2016 with 112 patients enrolled. The primary lymphoma site was gastric in 36 patients and non gastric in 76. The preliminary results have shown that the combination of rituximab and chlorambucil followed by 2-years sc Rituximab maintenance is feasible and active in untreated MALT lymphoma patients.

The CR rate in the evaluable patients increased from the end of induction to the end of maintenance from 57% to 83%.

IELSG39 – *Chlamydomphila psittaci-eradicating and doxycycline administration in ocular adnexal marginal zone lymphoma (OAMZL)*

This is an international prospective phase II trial addressing the efficacy of first-line Chlamydomphila psittaci eradicating therapy with protracted administration of doxycycline followed by eradication monitoring and antibiotic re-treatment at infection re-occurrence in patients with newly diagnosed ocular adnexal marginal zone lymphoma. The main goal of this trial is to improve the efficacy (primary endpoint: 2-year PFS) of antibiotic therapy reported in the IELSG27 trial (P0=60%) to the results reported with radiotherapy (P1=75%), the conventional approach to these patients.



The accrual is now completed with 44 patients registered. Chlamydia infection status at baseline and samples collected during follow-up are under evaluation.

IELSG40 – «CLEO» *Clarithromycin + lenalidomide combination: a full oral treatment for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma (EMZL)*

In EMZL, both lenalidomide and clarithromycin are active with ORR of 61% and 52%, respectively. The hypothesis tested in the CLEO trial is an increase of the ORR from 60% to 75% with the addition of clarithromycin to lenalidomide. To date, 35 patients were enrolled in 20 sites (4 Italian, 3 Spanish and 1 Austrian site). Other 12 sites (10 Italian and 2 Spanish centers) are open.

IELSG36 – «BRISMA» *Potential role of MRD and imaging in splenic MZL*

Splenic Marginal Zone Lymphoma (SMZL) can achieve complete clinical remission if treated with modern chemo-immunotherapy. MRD evaluation might be useful to evaluate the prognosis and the efficacy of new compounds. This is an international, phase II study designed by the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) and the French Lymphoma Study Association (LYSA) to evaluate the efficacy of bendamustine and rituximab (BR) for six cycles. Between 2013 and 2014, 56 SMZL patients were enrolled. Bone marrow and peripheral blood samples were collected at different timepoints; MRD results are reported for 39 patients and MRD negativization rates were 47% at interim, 54% at end of treatment and 61% after one year of follow up. This is the first application of MRD in a prospective trial for SMZL. The MRD trends highlighted the activity of treatment and described the response/relapse patterns. MRD recurrences detected during FU might herald late relapse. These results suggest that MRD analysis needs further development in SMZL.

IELSG46 – *Integrated molecular and clinical profiling in SMZL*

IELSG46 study is the largest repository of clinical data and spleen samples from SMZL patients. The main objective of the study is to test the impact of molecular alterations on overall survival (OS) in newly diagnosed SMZL.

Overall, the genetic-immunogenetic profile of the study cohort (n=382) was consistent with an unselected SMZL series. Genes recurrently mutated in >10% of cases included *KLF2*, *NOTCH2*, *KMT2D*, *TNFAIP3* and *NOTCH*. The genetic analysis of this large cohort of SMZL cases identified four molecular subtypes characterized by unique deregulated pathways, clinical outcome and potentially a molecular phenotype. The results can provide the basis for proposing the classification of SMZL in provisional subtypes, and may lead to a conceptual edifice on which developing precision therapies in SMZL.

IELSG47 – «MALIBU» *Rituximab and Ibrutinib in Marginal Zone Lymphoma (MZL)*

The proposed MALIBU trial is a prospective, multicenter phase II study of combination ibrutinib and rituximab in untreated marginal zone lymphomas.

The 2016 World Health Organization (WHO) recognized three subtypes of MZL according to their primary localization: extranodal MZL (EMZL) of mucosa associated lymphoid tissue (MALT), also known as MALT lymphoma, splenic MZL (SMZL) and nodal MZL (NMZL). These three subtypes are distinct disease entities that are classified together because they all seem to originate from post germinal center marginal zone B-cells.

For this reason, this trial will not only include patients with EMZL (N=130), but also patients with SMZL (up to 15) and NMZL (up to 15). Submission was presented



on 29th March 2019 in Switzerland and on 5th April 2019 in Italy, according to timelines defined with the pharmaceutical companies (Roche and Janssen). First approval is expected in June 2019 and first activation in July 2019.

IELSG10 & IELSG30 – Study update on the retrospective IELSG10 study and results of the first analysis of the prospective IELSG30 study

The high risk of central nervous system (CNS) and contralateral testis recurrences are frequent in primary testicular lymphomas (PTL). The IELSG and FIL designed an international trial, IELSG10, to address the activity of standard Rituximab-CHOP21 (R-CHOP21) associated with CNS intrathecal prophylaxis and contralateral testis radiotherapy. Results of IELSG10 have been previously reported (Vitolo U, et al. J Clin Oncol 2011). Despite of CNS prophylaxis, the risk of CNS relapse was still present. Based on these results, FIL and IELSG designed the IELSG30, consisting of six courses of R-CHOP21 associated to an intensified intrathecal CNS prophylaxis during the induction, and a consolidation, at the end of induction, with two courses of systemic methotrexate at intermediate dose. After chemotherapy, patients underwent IF-RT to the contralateral testis. From September 2009 to July 2017, 54 patients were enrolled. Preliminary results of IELSG30 showed: 54 patients with median age 64 years (range 37-80), stage I in 32 patients (59%) and stage II in 22 (41%), bilateral testis involvement in 2 (4%) and no CNS involvement at diagnosis; 17 (31%) of patients had nodal involvement and 7 (13%) LDH upper than normal. All the patients completed the treatment and were evaluable for response. The safety profile was as expected and no toxic deaths were reported.

Studies in preparation

IELSG50 – Pembrolizumab and radiotherapy for previously untreated patients with limited stage NK/T cell lymphoma who are not eligible to chemotherapy

Extranodal NK/T cell lymphoma (ENKL) shows a geographic predilection for Asian and South American populations. In limited stages the 5-year OS rate is 79.5%. Radiotherapy (RT) remained the mainstay for the treatment of limited-stage ENKL in the 20th century. However, the 5-year OS rate ranges from 40–80% when using RT alone and about 20–30% of patients treated with RT alone experience systemic failure. NK/T-cell lymphoma cells express programmed death protein ligand 1 (PDL1). The aim is to evaluate the activity and tolerability of the anti PD1 agent pembrolizumab in combination with RT for the initial treatment of previously untreated patients with limited stage NK/T cell lymphoma who are not eligible to chemotherapy.

IELSG49 – A phase II study of acalabrutinib in combination with the anti-CD19 monoclonal antibody MOR208 in patients with previously treated Marginal Zone Lymphomas (MZL)

In relapsed MZLs, current practice includes treatment with rituximab alone or in combination with chemotherapy. Nowadays, Ibrutinib is only approved in the US. This primary objective of the study is to determine the complete remission (CR) rate of MOR208 in combination with acalabrutinib in patients with relapsed or refractory MZL patients. MOR208 is an Fc-engineered, humanized, anti-CD19 mAb with potent ADCC and antigen-dependent cell-mediated phagocytosis. Acalabrutinib is a second-generation BTK inhibitor that binds covalently to the Cys481 residue on BTK. Acalabrutinib may better preserve ADCC and antibody-dependent phagocytosis of tumor cells triggered by MoAb. Safety single-agent profile of MOR208





and acalabrutinib supports their combination. The trial also includes translational research.

IELSG48 – New study on splenic MZL (post BRISMA)

No randomized trials have been conducted in Splenic Marginal Zone Lymphoma (SMZL) and therefore there is

no consensus on treatment for newly diagnosed and relapsed patients.

This is a randomized phase III study comparing rituximab plus acalabrutinib to rituximab monotherapy in previously untreated, symptomatic splenic marginal zone lymphoma. The study objective is evaluating whether acalabrutinib plus rituximab is more effective than rituximab monotherapy in SMZL.

The study lasts for 7 years of which subject accrual (entry) occurs in the first 4 years.

Correspondence:

Maria Cristina Piroso, MD, and Angela Polino, MD
Medical Oncology Division, Lymphoma Unit
Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
mcristina.piroso@gmail.com
angela.polino@eoc.ch



FOND ACTION contre le cancer

PROPOSAL OF RESEARCH GRANT

Motivated requests has to be presented at the latest on **September 16th 2018**

- The support of preclinical and clinical research as well as research in the field of public health will be granted of a sum of 1 million Swiss francs.
- The request must describe the significance of the results in the fight against cancer and in the care of patients.
- The request must describe the research plan, and provide a CV, a list of publication and the detailed financial needs.
- The duration of the grant will not exceed 3 years.
- The request must be written in English.
- The conditions and rules are detailed on the website: www.fondaction.ch.
- The grant proposal will be assessed by the scientific commission with the help of external experts.
- The request should be printed on paper and sent to the address below:

Fond'action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne, info@fondaction.ch

Central nervous system relapse after long-term remission under lenalidomid and ibrutinib therapy in a patient with leg-type diffuse large B-cell lymphoma

Benjamin Pedrazzini and Mathias Schmid

Medical Oncology and Hematology, Stadtspital Triemli, Zurich, Switzerland

Introduction

The primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg-type (PCLBCL-LT) is a rare illness and the most aggressive form of cutaneous B-cell lymphoma with a high recurrence rate of skin manifestations and a poor prognosis [1]. It is normally an illness of elderly patients with a mean age at the diagnosis of 76 years [2, 3].

The standard first line therapy consists of rituximab in combination with polychemotherapy. The rate of resistance or recurrence after this treatment is around 50% [4]. The pathophysiological pathway that leads to the development of a PCLBCL-LT and the response to therapies is largely unknown, often characterised by an overexpression of the anti-apoptotic protein BCL-2 [5, 6]. The MYC gene rearrangement and the MYD88L265P mutation have been indicated as negative prognostic factors [1, 7].

The MYC rearrangement frequency is highly variable in different studies, from 0% to 43%, and has been shown to reduce the 5-years survival rate [1].

The MYD88L265P mutation is found in about 70% of the cases of PCLBCL-LT and promotes cell survival by activating NF- κ B signalling via the interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK-4) [8, 9]. This mutation has been shown to be a negative predictive factor and has been associated with the response to a therapy with ibrutinib [10-12].

Here we report a case of PCLBCL-LT MYC and MYD88L265P wildtype with a 2.5 years complete remission under ibrutinib maintenance therapy.

Case report

A 72 years old women with a history of seronegative spondylarthropathy and hypertension presented with multiple indolent knots at the left lateral and pretibial side of the lower leg in April 2015. The manifestations were present since February 2015. All laboratory tests were normal. A skin biopsy revealed the diagnosis of a primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type (PCLBCL-LT), with a high proliferative index (Ki-67 > 90%), and the immunohistochemistry showed a positive expression of

CD20, CD10, BCL2, MUM-1 and CD5 antigens and a negativity for cyclin D1, BCL6, CD21, CD23 and CD43. A FISH analysis did not show any translocation for c-MYC, BCL-2 or BCL-6 genes. The cytogenetic analysis showed a MYD88L265P wildtype.

A positron emission and computer tomography (PET/CT) showed multiple, metabolic active cutaneous/subcutaneous lymphoma manifestations at left lower leg and a single metabolic inactive lymphadenopathy mediastinal right of 12 mm (Fig. 1). A bone marrow examination excluded an infiltrative process of the bone marrow.

The patient underwent an initial chemotherapy with R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin and prednisone) for 4 cycles from April to July 2015 and a consecutive consolidative radiotherapy from August to September 2015 with 15x2 Gy, resulting in a complete clinical and metabolic remission.

The patient experienced a relapse already in November 2015 with new lesions at left lower leg outside of the ini-



Fig. 1. FDG-PET-CT scan at diagnosis, showing massive skin involvement at the lower left leg.

The insert shows an enlarged, color-coded snap-shot of the region.

tially irradiated area and a new radiotherapy with 18x2 Gy was done. In February 2016 – at the end of the radiotherapy – the patient developed a new skin lesion at site of irradiation suspected for an erysipelas, an antibiotic therapy was administered. This lesion had progressively extended with modification of the skin colour. With the suspicion of a new progression of the non-Hodgkin-lymphoma a skin biopsy was done and progression was confirmed by PET/CT. In addition, two new lesions were detected at the left thigh. A steroidal therapy and a single administration of vincristin for reduction of the tumour load were done. Thereafter she received lenalidomid 15 mg/day for 3 cycles and subsequently from June 2016 a maintenance therapy with ibrutinib 420 mg/day, according to the publication of E. Gupta et al. (Rare Tumors, 2015) [13]. Since then the patient was under therapy with ibrutinib and she had a long complete clinical and metabolic remission. After 16 months of treatment, the initial dose of 420 mg/day had to be reduced to 280 mg/day due to cramps in hands and legs. At this time point, a relapse was excluded by FDG-PET/CT.

In November 2018 she developed an unexpected visual lost at the right eye. A cranial MRI showed a left side temporo-occipital lesion (Fig. 2). The analysis of cerebrospinal fluid was normal. A cerebral biopsy of the left temporo-occipital lesion was performed and showed a surprising central nervous system (CNS) relapse of the DLBCL. We decided to perform a whole brain irradiation with 18x2 Gy from December 2018 to January 2019. She died in February 2019.

In Figure 3 the recurrences and the corresponding therapies are recapped.

Discussion

In this patient, therapy with ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, led to a complete remission of the

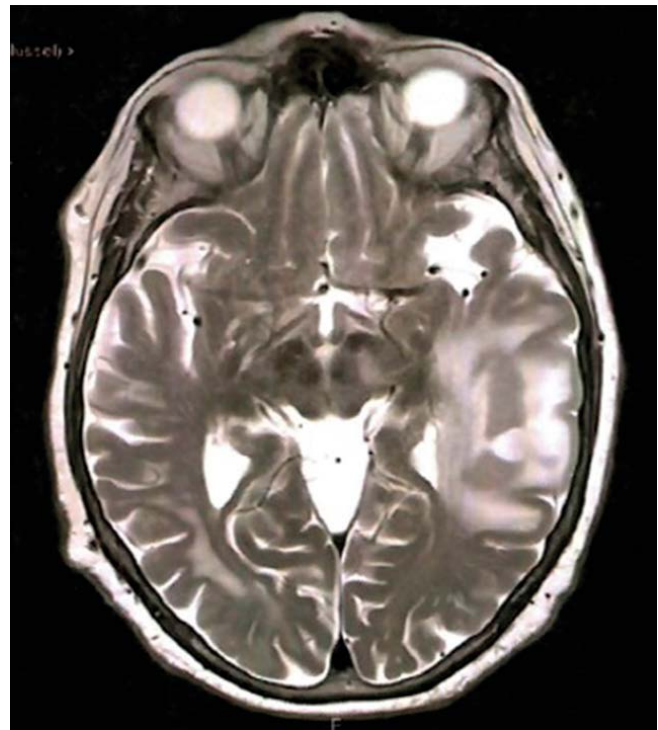


Fig. 2. MRI of the brain, showing a diffuse tumor infiltration in the left temporo-occipital region.

PCLBCL-LT for 2.5 years. This is a long time for a high aggressive disease. The two predictive negative factors – MYC rearrangement and MYD L265P mutation – were not present.

The response rate to the different therapies in the PCLBCL-LT, who differ from the nodal DLBCL, remain poorly understood and nowadays there are no clear predictive factors to the response of a therapy. We consider a selection of patients for the therapy with ibrutinib on the base of the MYD L265P mutation not indicated.

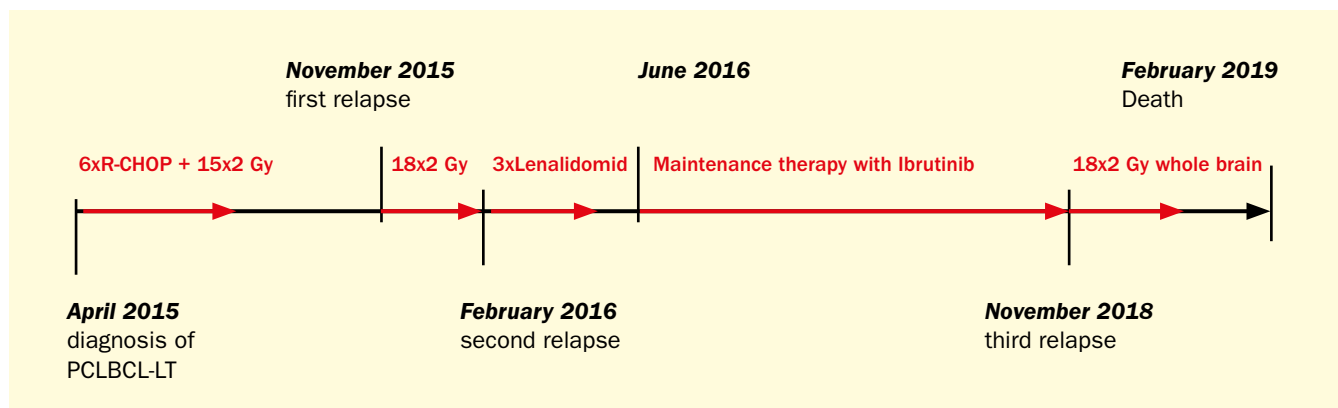


Fig. 3. Time course of the recurrences and the corresponding therapies.

After these 2.5 years of clinical stability the patient developed a CNS relapse. The CNS manifestation in patients with a PCLBCL-LT are extremely rare and are a diagnostic challenge for physicians.

Furthermore, the literature is poor with only few case reports. A French study, Gardette et al. [14], has done an analysis of 13 patients with a PCLBCL-LT and CNS involvement and showed that the median survival time, after the CNS involvement, is only 3 months. No risk or predictive factors for the development of CNS manifestations of this rare type of lymphoma are actually known.

Based on this case it looks like that the metronomic treatment with lenalidomid and ibrutinib is able to control the systemic expansion of the disease with exception of the CNS.

References

- Schrader AMR, Jansen PM, Vermeer MH, et al. High incidence and clinical significance of MYC rearrangements in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Am J Surg Pathol* 42: 1488-1494, 2018.
- Grance F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell Lymphoma, Leg Type. Clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 143: 1144-1150, 2007.
- Hristov AC. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. Diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 136: 876-881, 2012.
- Beylot-Barry M, Mermin D, Maillard A, et al. A single-arm phase II trial of lenalidomide in relapsing or refractory primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 138: 1982-1989, 2018.
- Graham PM, Richardson AS, Schapiro BL, Saunders MD and Stewart DM. Spontaneous regression of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type with significant T-cell immune response. *J Am Acad Dermatol* 4: 305-309, 2018.
- Wu S, Gui W, Su L and Xi Y. Relapsed Primary Cutaneous Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg Type. *Indian J Dermatol* 62: 676, 2017.
- Kim EJ, Lewis DJ and Duvic M. Novel mutations involving NF- κ B and B-Cell signaling pathways in primary cutaneous large B-Cell lymphoma, leg-type and comparison with Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 137: 1831-1833, 2017.
- Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C, et al. High frequency and clinical prognostic value of MYD88L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol* 150: 1173-1179, 2014.
- Rao S, Morris R, Rice ZP and Arbiser JL. Regression of diffuse B-cell lymphoma of the leg with intralesional gentian violet. *Exp Dermatol* 27: 93-95, 2018.
- Deng AL, Kim YR, Lichtenstein EA, O'Connor OA and Deng C. Combination of ibrutinib and chemotherapy produced a durable remission in multiply relapsed diffuse large B-cell lymphoma leg type with mutant MYD88 and wildtype CD79. *Haematologica* 102: 275-276, 2017.
- Fox LC, Yannakou C, Ryland G, et al. Molecular mechanisms of disease progression in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type during Ibrutinib therapy. *Int J Mol Sci* 19: 1758-1765, 2018.
- Wilson W, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2: 922-926, 2015.
- Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, Menke DM, Tun HW. Excellent outcome of immunomodulation or Bruton's tyrosine kinase inhibition in highly refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Rare Tumors* 7: 6067, 2015.
- Gardette E, Maraval A, Brunet-Possenti F, et al. Central nervous system involvement of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: 13 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31: 476-513, 2017.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Mathias Schmid
 Chefarzt Institut für Medizinische
 Onkologie und Hämatologie
 Birmensdorferstrasse 497, CH-8063 Zürich
 mathias.schmid@triemli.zuerich.ch

Liebe Autorin, lieber Autor

Wir freuen uns, dass Sie einen Artikel für unsere Zeitschrift verfassen und bitten Sie, beim Schreiben Ihres Manuskripts folgende Hinweise zu beachten:

Manuskript

- | | |
|--------------|---|
| Format | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Word-Dokument unformatiert [Schwerpunkt- und Spezialartikel max. 15'000 Zeichen inkl. Leerzeichen; Krebs(forschungs)-zentren/Fallbesprechungen max. 20'000 Zeichen inkl. Leerzeichen], ohne Bilder, Tabellen oder Graphiken ➤ Bilder, Tabellen, Graphiken in separaten Dateien ➤ Anschrift mit Titel, Postadresse, E-Mail- und Telefonverbindung des Autors |
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dachzeile und Überschrift ➤ Einleitung (kurze Zusammenfassung des Artikels von max. 500 Zeichen inkl. Leerzeichen) ➤ Text mit Zwischentiteln ➤ Schlussfolgerung/Fazit |
| Illustration | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Normalerweise nicht mehr als 2 aussagekräftige Abbildungen und/oder Tabellen als separate Original-Dateien |
| Literatur | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Referenzen (max. 30) werden gemäss der Reihenfolge im Text arabisch nummeriert und im Text in eckige Klammern z.B. [1] gesetzt und am Ende des Manuskripts in einer Liste aufgeführt, z.B. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 130: 1409-1417, 2017. |
| Abgabe | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Das Manuskript bitte per E-Mail an sabina.briner@sakk.ch senden. |

Gut-zum-Druck

Nach Revision und Setzen des Manuskripts erhalten Sie Ihren Artikel zur Durchsicht und Freigabe.

- Zu beachten**
- Für besondere Anliegen wenden Sie sich bitte direkt an die Redaktion an sabina.briner@sakk.ch
 - Bei Verzögerungen oder Unklarheiten bitten wir Sie, uns so früh wie möglich zu informieren.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit!

2019

- 03.-05.07
Inveruno, IT **Residential Course - Clinical Oncology: Sarcomas**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy
mfregonese@eso.net, www.eso.net
- 11.-14.07.
Minsk, BLR **Baltic and Eurasia Masterclass in Clinical Oncology,**
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy
dmengato@eso.net, www.eso.net
- 26.07.-06.08.
Turin, IT **ESO-ESSO-ESTRO Multidisciplinary Course in Oncology for Medical Students**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
dknupfer@eso.net, www.eso.net
- 26.08-06.09
Turin, IT **ESO-ESSO-ESTRO Multidisciplinary Course in Oncology for Medical Students**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
lventura@eso.net, www.eso.net
- 29.-31.08.
Basel, CH **APCCC 2019: Advanced Prostate Cancer Consensus Conference**
www.apccc.org
- 05.-06.09.
St. Gallen, CH **22. Internationales Seminar: Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis, OLMA Messen**
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 10.-14.10.2019
Berlin, D **Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften
für Hämatologie und Medizinische Onkologie**
mit Studententag am 12.10. und Pflegekongress am 11.10. / 12.10.
www.haematologie-onkologie-2019.com
- 17.-19.10.
Zagreb, HR **Eastern Europe and Balkan Region Refresher Course on Gastro-Intestinal Cancer**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
lricchetti@eso.net, www.eso.net
- 07.11.
St. Gallen, CH **8. Prostatakarzinom-Symposium**
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 08.-09.11.
St. Gallen, CH **3rd ESDO Materclass: «Great Debates in Gastro-Intestinal Cancer Management»**
County Hospital, Central Lecture Hall, Building 21
gabi.laesser@kssg.ch, www.kssg.ch/esdo2019
- 14.-16.11.
Lisbon, PT **ESO-ESMO Advanced Breast Cancer Fifth International Consensus Conference (ABC5)**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
dknupfer@eso.net, www.eso.net
- 21.-22.11.
Zürich, CH **SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch