

Um Ihnen einen detaillierten Einblick in den Förderbereich **Forschung und Weiterbildung** und das von uns unterstützte Projekt **"SPOG Forschungsprogramm 2021"** zu geben, erlauben wir uns aus dem Projektbericht der Schweizerischen Pädiatrischen Onkologie Gruppe SPOG zu zitieren.

## SPOG Forschungsprogramm 2021

Auszug aus dem verfassten Projektbericht 2021

Jedes Jahr erkranken in der Schweiz etwa 400 Kinder und Jugendliche an Krebs. Ohne Behandlung würde kaum ein Kind diese Krankheit überleben. Dass heute 87% der Kinder erfolgreich behandelt werden können, ist zu einem grossen Teil der klinischen, patientenorientierten Forschung zu verdanken.

Die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe SPOG engagiert sich seit 1976 durch klinische Forschung für krebssranke Kinder und Jugendliche. Sämtliche für Kinderonkologie spezialisierte Spitalabteilungen der Schweiz sind Mitglieder der SPOG.

Damit aktuell erkrankte Patientinnen und Patienten von vereintem Fachwissen national und international führender Expertinnen und Experten profitieren können und um die Therapien weiter zu verbessern, ist es in vielen Fällen sinnvoll, den Patientinnen und Patienten und ihren Eltern in den SPOG-Mitgliedskliniken eine Behandlung im Rahmen von qualitätskontrollierten, internationalen Therapieoptimierungsstudien anzubieten.

Um Nebenwirkungen und Spätfolgen der Erkrankung nach Möglichkeit zu reduzieren, ist es dabei von grundlegender Bedeutung, dass jedes Kind eine Therapie erhält, die einerseits möglichst wirksam und andererseits möglichst schonend ist. Dafür gibt es heute bereits Möglichkeiten im Labor aufgrund von Gewebe- und Blutproben die Aggressivität der individuellen Erkrankung von Patientinnen und Patienten zu untersuchen. Diese Methoden müssen aber noch vermehrt in der Kombination mit herkömmlichen und neuen therapeutischen Möglichkeiten untersucht werden, um für jedes Kind und jede(n) betroffene(n) Jugendliche(n) die Gratwanderung zwischen der Intensität der Therapie, ihrer Verträglichkeit und Sicherheit, sowie dem Risiko für Spätfolgen möglichst optimal wählen zu können.

Zum Schutz von Patientinnen und Patienten bestehen national und international verschiedene Richtlinien und Gesetze, welche zwingend eingehalten werden müssen. Die Studientätigkeit der SPOG unterliegt diesen Richtlinien, wobei deren Einhaltung regelmässig im Rahmen von Audits und Inspektionen überprüft wird. Die einzelnen Studien und Forschungsprojekte müssen von kantonalen und regionalen Ethikkommissionen sowie der Arzneimittelbehörde Swissmedic überprüft und bewilligt werden, bevor Patientinnen und Patienten daran teilnehmen können. Die SPOG ist ausserdem verpflichtet ein aufwändiges Qualitätsmanagementsystem zu unterhalten und laufend weiterzuentwickeln.

Im Verlauf einer klinischen Studie werden alle Ergebnisse systematisch erfasst und statistisch ausgewertet. So können zum Beispiel die Erfolge verschiedener Behandlungsmöglichkeiten

miteinander verglichen werden, unterschiedliche Möglichkeiten der Diagnostik können auf ihre Aussagekraft und Relevanz überprüft werden und weitere Faktoren der Erkrankungen werden untersucht. Aus den gewonnenen Erkenntnissen resultieren schliesslich wissenschaftliche Publikationen, die in ihrer Gesamtheit den medizinischen Fortschritt abbilden, welcher wiederum künftigen krebskranken Kindern und Jugendlichen zugutekommt.

## **Studien der SPOG mit Bezug zur Region Basel**

Per 31. Dezember 2021 befinden sich sechs Studien der SPOG, die von Ärztinnen und Ärzten aus der Nordwestschweiz (tätig am UKBB oder in Aarau mit Konsiliarfunktion am UKBB) geleitet werden in Vorbereitung, sind offen für die Aufnahme von Patientinnen und Patienten oder befinden sich in der Nachbeobachtungsphase. Eine weitere Studie, das Forschungsprojekt «SIOP-LGG 2004 Interim Register» unter der Studienleitung von Prof. Dr. med. Katrin Scheinemann, welches sich per 30. September 2020, dem Stichdatum des Fördergesuchs der SPOG für 2021, noch in der Nachbeobachtungsphase befand, konnte per 31. August 2021 beendet werden.

## **Beendete Studien**

### ***SIOP LGG 2004 Interim Register***

In das Forschungsprojekt «SIOP LGG 2004 Interim Register» konnten Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien der klinischen Studie «SIOP-LGG 2004» (Patientenaufnahme bis 2012) Studie erfüllten, aufgenommen werden. Ziel des Registers war es, bis zur Eröffnung von Folgestudien weiterhin die Qualitätssicherung durch Einholung der entsprechenden Referenzbefunde der für die Therapiezuordnung wichtigen Untersuchungen zu erhalten und epidemiologische Daten zu sammeln.

Parallel dazu wurde die Sammlung von biologischem Material (Tumormaterial, Blut) ermöglicht, um die für weitere Fortschritte essenziellen biologischen Begleitstudien zu unterstützen. Dazu wurden auch Daten über die angewendeten Therapien gesammelt.

Die im Rahmen des Forschungsprojekts erhobenen Daten werden aktuell durch den internationalen Studiensponsor ausgewertet, danach werden die Resultate in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht.

Die SPOG hat im September 2021 der zuständigen Ethikkommission die Abschlussberichterstattung zugestellt. Aktuell sind noch verschiedene administrative Tätigkeiten hängig, damit die Studie archiviert werden kann.

## **Aktuell offene Studien**

### ***COSS Register***

Osteosarkome und andere Knochentumoren sind im Kinder- und Jugendalter sehr selten. Aufgrund von früheren Behandlungsstudien konnten bei diesen Tumoren zahlreiche Therapieerfahrungen gewonnen und die Heilungschancen von Patienten erhöht werden. Im Bemühen, die Behandlung des Osteosarkoms und anderer seltener Knochentumoren weiter zu verbessern, arbeiten viele Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz seit über 20 Jahren in der «Kooperativen Osteosarkomstudiengruppe COSS» zusammen.

Das «COSS-Register» ermöglicht einen nationalen und internationalen Datenaustausch über den Krankheitsverlauf von Patientinnen und Patienten mit Knochentumoren. Nur so können möglichst viele Erkenntnisse über Ursachen, Häufigkeit, Diagnose, Behandlung und tumorbezogene Eigenschaften dieser seltenen Tumoren gewonnen werden. In speziellen Behandlungssituationen haben die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zudem die Möglichkeit, die Fachmeinung von erfahrenen Spezialisten der COSS-Studienzentrale oder anderen Institutionen und Referenzeinrichtungen einzuholen, so dass die Patientinnen und Patienten von Expertenmeinungen und Zweitbeurteilungen profitieren.

2021 konnte die SPOG 8 Patientinnen und Patienten in das Forschungsprojekt aufnehmen.

### ***rEECur***

Das Ewing-Sarkom ist ein seltener, bösartiger und meist knochenassoziierter Tumor. Bis heute gibt es keine Standardtherapie für Patientinnen und Patienten, bei welchen ein Rückfall eines Ewing-Sarkoms oder ein medikamentenresistentes Ewing-Sarkom festgestellt wurde. Momentan entscheiden die Ärztinnen und Ärzte anhand von bestimmten Faktoren, welche Behandlung (z. B. Chemotherapie, Operation und/oder Strahlentherapie) in welcher Situation zu wählen ist. Verschiedene Chemotherapien sind wirksam, aber man weiss nicht, welche sich am besten eignet. Im Rahmen der rEECur-Studie werden unterschiedliche Chemotherapien mit etablierten Medikamenten miteinander verglichen. Im März 2020 sowie im September 2021 wurden zwei dieser Therapien aus der Studie ausgeschlossen, da gezeigt werden konnte, dass sie weniger gute Resultate erzielen als die anderen. Im Mai 2021 konnte jedoch auch eine neue Chemotherapie in die Studie aufgenommen werden, sodass wieder zwei Therapien miteinander verglichen werden können.

Patientinnen und Patienten werden im Rahmen der Studie per Zufallsprinzip einer der Therapien zugeordnet. Die Reaktion der Tumore auf die jeweilige Behandlung wird mittels bildgebenden Verfahrens (z. B. Computertomographie (CT), Kernspintomographie (MRI)) beobachtet. Dazu werden am Anfang und nach vier Chemotherapiezyklen Bilder vom Tumor gemacht und verglichen. Sollte sich die Erkrankung trotz der Behandlung verschlimmern, oder sollten unannehmbar toxische Nebenwirkungen auftreten, wird die Behandlung abgebrochen. Am Ende der Behandlung werden wiederum bildgebende Untersuchungen des Tumors durchgeführt. Mit kurzen Befragungen vor und während der Behandlung werden ausserdem Informationen über die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten gesammelt. Nach Therapieende möchte die Studienleitung noch bis zu fünf Jahre lang Informationen über den Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten sammeln.

Das für den Einschluss in die Studie vorgegebene Krankheitsbild, entweder ein medikamentenresistentes Ewing-Sarkom oder ein Rückfall der Erkrankung an einem Ewing-Sarkom, ist sehr selten.

Seit der Eröffnung der Studie am 29. Mai 2018 konnte die SPOG 4 Patientinnen und Patienten in der Schweiz in die Studie aufnehmen. 2021 konnten keine weiteren Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen werden.

### ***Kraniopharyngeom 2019 Registry***

Kraniopharyngeome und andere selläre Raumforderungen sind Tumore oder seltene Fehlbildungen im Gehirn, die von Gewebe ausgehen, das in seiner Entwicklung bereits vor der Geburt gestört wurde. Die Gründe für diese Störungen sind bislang nicht bekannt. Aufgrund der Nähe zur Sehnervenkreuzung und zu wichtigen Gehirnteilen, können Kraniopharyngeome oder andere selläre Raumforderungen zu starken Sehbeeinträchtigungen sowie körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen führen. Bei einer Operation kann der Tumor oder die Raumforderung oft

nicht ganz entfernt werden, weil sonst schwere Schäden an den benachbarten Gehirnteilen zu befürchten wären. Andererseits gibt es auch Kraniopharyngeome, die trotz kompletter Entfernung wieder auftreten. In einigen Fällen müssen betroffene Kinder und Jugendliche nach der Operation regelmässig und lebenslang Hormone zu sich nehmen und können an Störungen der Gedächtnisleistung, der Aufmerksamkeit oder des Sehvermögens leiden.

Weil diese Erkrankungen so selten sind, lassen sich neue wissenschaftliche Erkenntnisse nur durch die Kooperation und den Austausch zwischen vielen Behandlungszentren gewinnen. Beim Kraniopharyngeom Register werden deshalb Daten zur Diagnose, Therapie und Folgen dieser Erkrankungen und der Therapie von Patientinnen und Patienten in vielen Kliniken in Deutschland und in der Schweiz erfasst. Somit soll auf Beobachtungsbasis erreicht werden, dass die Therapie für zukünftige Patientinnen und Patienten so weit wie möglich verbessert werden kann. Darüber hinaus werden Proben aus dem bei der Operation entnommenen Tumorgewebe sowie Zystenflüssigkeit gesammelt, um daran zukünftig wissenschaftliche Untersuchungen zur Biologie der Tumore vornehmen zu können. Dadurch soll besser verstanden werden, warum diese Erkrankungen entstehen und wie sie in Zukunft besser behandelt werden können. Ein weiteres Ziel des Kraniopharyngeom Registers ist, dass alle Patientinnen und Patienten die aktuell bestmögliche Therapie erhalten. Dafür hat eine Expertengruppe Therapieempfehlungen formuliert, die auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft beruhen und den behandelnden Ärztinnen und Ärzten zur Verfügung stehen.

Nachdem das Forschungsprojekt 2020 bewilligt und in der Deutschschweiz eröffnet wurde, konnten die französisch- und italienischsprachigen SPOG-Mitgliedskliniken nach der Erfüllung aller Auflagen der zuständigen Ethikkommissionen im Januar 2021 eröffnet werden. Im April wurden kleinere Anpassungen der Patientenfragebögen und der Datenerhebungsbögen durch die Leit-Ethikkommission bewilligt, im Oktober 2021 wurde ein nicht-substanzielles Amendment (Anpassung des Studienprotokolls) zur Bewilligung eingereicht.

2021 konnte die SPOG 11 Patientinnen und Patienten in das Forschungsprojekt aufnehmen.

### ***LOGGIC Core***

Niedriggradig maligne Gliome (LGG) sind eine heterogene Gruppe von Tumoren und bilden mit einem Anteil von 40 bis 50 % die grösste Gruppe der Gehirn- und Rückenmarkstumore. Die meisten Patientinnen und Patienten, die an einem niedrigmalignen Gliom erkrankt sind, haben sehr gute Überlebenschancen (10-Jahres-Überlebenschancen von über 90 %). Die Heilungschancen hängen jedoch massgeblich von der Untergruppe und Lage des Tumors ab. Die Operation ist die Therapie der Wahl, aber je nach Lage nicht immer möglich. Mehr als jede/jeder dritte Betroffene, bei dem chirurgisch keine komplette Tumorentfernung möglich ist, benötigt eine weiterführende Behandlung und einige Patientinnen und Patienten werden mehrere Rückfälle und Behandlungen haben. LOGGIC Core hat zum Ziel, das Verständnis der Tumorbiologie der Erkrankung zu verbessern und um darauf aufbauend, individuellere Therapieansätze zu entwickeln.

Mit LOGGIC Core wird versucht, mehr über die Tumorbiologie in niedriggradigen Hirntumoren bei Kindern zu verstehen. Dazu werden modernste Techniken eingesetzt, um einen «Fingerabdruck» jedes einzelnen Tumors zu erhalten. Mithilfe der gesammelten molekularen und klinischen Daten sollen individuellere Behandlungsstrategien für zukünftige Patientinnen und Patienten entwickelt werden. Schon jetzt werden diese Erkenntnisse für die individuellere Behandlung bzw. in den neuen Therapiestudien genutzt. Dieses Wissen wird durch LOGGIC Core weiter ausgebaut werden.

Die Neuropathologie im Universitätsspital Basel als einziges für die Methylierungsanalyse zertifiziertes Zentrum in der Schweiz übernimmt dabei die molekularbiologische Analyse der Tumorproben.

Nach der Bewilligung durch die Ethikkommissionen konnte die Studie LOGGIC Core im Januar 2021 in den drei noch ausstehenden SPOG-Mitgliedskliniken in Lausanne, Genf und Bellinzona eröffnet werden. Dieselbe Bewilligung umfasste zusätzlich kleinere Anpassungen der Patienteninformationen sowie der Einwilligungserklärungen für alle teilnehmenden Kliniken.

2021 konnte die SPOG 25 Patientinnen und Patienten in das Forschungsprojekt aufnehmen.

## **Abbruch der Studienvorbereitung**

### ***LOGGIC Europe Trial***

Die Therapieoptimierungsstudie LOGGIC-SIOP-LGG2 (LOGGIC Europe Trial) baut auf dem Forschungsprojekt LOGGIC Core auf. Die Teilnahme an der Behandlungsstudie setzt die Teilnahme am Core Forschungsprojekt voraus.

Die Studie LOGGIC Europe Trial wurde am 13. September 2018 vom Forschungsrat der SPOG evaluiert und als SPOG-Studie bewilligt. Das LOGGIC Europe Trial musste jedoch bezüglich Therapiearmen und -medikationen neu konzipiert werden. Dies bedingt auch einen Wechsel des internationalen Sponsors. Da die Sponsorenverantwortung neu durch ein pharmazeutisches Unternehmen übernommen wird, kann die SPOG aus regulatorischen Gründen nicht mehr die Sponsorenvertretung in der Schweiz übernehmen. Die Studie wurde entsprechend Ende 2021 bei der SPOG archiviert. Die SPOG-Mitgliedskliniken können voraussichtlich weiterhin an der Studie teilnehmen.

## **Neu bewilligte Studien in Vorbereitung**

### ***iEwingRegistry***

Das Forschungsprojekt «iEwingRegistry» ist eine international angelegte Studie für Patientinnen und Patienten, welche an einem Ewing-Sarkom (EwS) erkrankt sind. Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie. Das Hauptziel ist, die Krankheit in allen Aspekten zu studieren und das Langzeitüberleben zu dokumentieren. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten wird nicht vorgegeben, sondern richtet sich nach den Empfehlungen aus den früheren Therapiestudien Euro-E.W.I.N.G. 99 und Ewing 2008.

Die Hauptziele der Studie sind: erstens die Nachverfolgung der behandelten Patientinnen und Patienten über eine Dauer von bis zu 30 Jahren sicherzustellen, sowie zweitens die Biologie des EwS durch die detaillierte Analyse von biologischem Material systematisch zu studieren. Durch die Erkenntnisse soll in Zukunft eine individualisierte Therapie ermöglicht werden.

Für die Patientinnen und Patienten aus der Schweiz sowie deren multidisziplinäre Betreuungsteams bedeutet die Teilnahme den Zugang zu einem internationalen Netzwerk von Expertinnen und Experten, was gerade bei so seltenen Erkrankungen wie einem EwS für die korrekte Diagnose, den Entscheidung für die Therapie und die Abschätzung der Langzeitwirkung entscheidend ist.

Das Forschungsprojekt iEwingRegistry wurde am 22. April 2021 durch den SPOG-Forschungsrat evaluiert und im Mai 2021 bewilligt. Seither befindet sich die Studie bei der SPOG in Vorbereitung.

Mehrere zentrale Dokumente der Studiendokumentation befinden sich aktuell zur Überprüfung beim internationalen Studiensponsor, so der Vertrag zwischen der SPOG und dem Sponsor sowie die Protokollanpassungen an die Schweizer Gesetzgebung (CH-Appendix). Voraussichtlich kann die Studie im Sommer 2022 den Ethikkommissionen zur Bewilligung vorgelegt werden.

### ***SIOPE ATRTo1***

Atypische teratoide/rhabdoide Tumoren, häufig als ATRT oder AT/RT abgekürzt, sind seltene Hirntumoren aus der Gruppe der embryonalen Tumoren. Diese äusserst bösartigen Tumoren treten überwiegend bei Kleinkindern (Alter bei Diagnose meist < 12 Monate) auf. ATRT können in der hinteren Schädelgrube lokalisiert sein, treten aber auch im Bereich der Großhirnhemisphären auf.

Ziel der Studie ist es, die Therapie von Kindern, die an ATRT erkrankt sind, zu verbessern. Dabei soll die Heilungsrate zu erhöht und gleichzeitig die Nebenwirkungsrate so niedrig wie möglich gehalten werden. Dazu vergleicht die Studie eine Hochdosischemotherapie mit drei Dosen mit der aktuellen Standardtherapie, die aus einer Bestrahlung kombiniert mit einer klassischen Chemotherapie besteht. Des Weiteren werden neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt, um die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen zu überprüfen.

SIOPE ATRTo1 ist eine randomisierte, kontrollierte, klinische Studie für Kinder mit der Erstdiagnose ATRT im europäischen Raum. Alle von einem ATRT betroffenen Kinder und Jugendlichen sollen in die Studie SIOPE ATRTo1 aufgenommen werden, um möglichst viel über die Erkrankung und über die Therapie und ihre Nebenwirkungen zu lernen.

Die klinische Studie SIOPE ATRTo1 wurde am 23. September 2021 vom Forschungsrat der SPOG evaluiert und bewilligt. Seither befindet sich die Studie bei der SPOG in Vorbereitung, ein Grossteil der Studiendokumentation konnte bereits erstellt werden. Hängig ist aktuell noch der sogenannte CH-Appendix, d.h. die der Schweizer Gesetzgebung entsprechenden Protokollanpassungen. Diese müssen vom internationalen Studiensponsor überprüft und

bewilligt werden. Voraussichtlich kann die Studie im zweiten Quartal 2022 Swissmedic und den kantonalen Ethikkommissionen zur Bewilligung vorgelegt werden.

### **Zusammenfassung und Ausblick**

Die SPOG konnte im vergangenen Jahr vier klinische Studien und ein Forschungsprojekt eröffnen. Zwei neue Studien mit einer Studienleitung mit Bezug zur Region Basel, das Forschungsprojekt iEwingRegistry (Studienleitung Prof. Dr. med. Thomas Kühne) sowie die klinische Studie SIOPE ATRTo1 (Studienleitung Prof. Dr. med. Katrin Scheinemann), wurden 2021 durch den SPOG-Forschungsrat bewilligt. Bei den Studienteilnahmen konnte die SPOG mit 282 neuen Teilnahmen 2021 voraussichtlich deutlich mehr Studienteilnahmen als 2020 verzeichnen.

Der Abbruch der Vorbereitungsarbeiten der Studie LOGGIC Europe Trial aufgrund der Neukonzipierung hatte erhebliche Auswirkungen auf die Kosten der Studien mit Bezug zur Region Basel.

### **Aktuelle Studien der SPOG mit Bezug zur Region Basel**

Für das Forschungsprojekt «Kraniopharyngeom 2019 Registry» wurde für 2022 bereits ein substanzielles Amendment (d.h. grössere Anpassungen am Studienprotokoll) angekündigt.

Das Forschungsprojekt iEwingRegistry sowie die klinische Studie SIOPE ATRTo1 befinden sich in Vorbereitung und werden voraussichtlich 2022 den Behörden zur Bewilligung vorgelegt und nach der Erteilung der Bewilligungen in sämtlichen SPOG-Mitgliedskliniken eröffnet.

### **Weitere mögliche Studien mit Bezug zur Region Basel**

Folgende Studien werden aktuell in internationalen Studiengruppen entwickelt und können – bei Eignung und Bewilligung durch den SPOG-Forschungsrat – im kommenden Jahr in das Forschungsprogramm der SPOG aufgenommen werden. Bei allen drei Studien ist Prof. Dr. med. Katrin Scheinemann als Studienleiterin für die Schweiz vorgesehen.

#### ***CPT Register***

Das Register sammelt Daten zu sogenannten Choroidplexustumoren, die eine der häufigsten Entitäten unter 12 Monaten darstellen. Aufgrund des Alters ist die adjuvante Therapie dieser Patientinnen und Patienten sehr herausfordernd, zudem haben viele Patientinnen und Patienten mit einem sogenannten Choroidplexuskarzinom ein sogenanntes Krebsprädispositionssyndrom, d. h. eine Neigung zur Entwicklung verschiedener Krebsarten bereits ab dem Säuglingsalter.

#### ***HIT LOGGIC Register***

Hierbei werden klinische Daten zu Patientinnen und Patienten gesammelt, die sich nicht für die LGG Therapiestudie qualifizieren, d. h. zum Beispiel Patientinnen und Patienten, deren Tumor nur operiert wurde oder nur verlaufsbeobachtet wird.

#### ***ACNS1831***

Dabei handelt es sich um eine klinische Studie, die bei neu diagnostizierten oder zuvor unbehandelten Neurofibromatose Typ 1 (NF1) assoziierten niedriggradigen Gliomen (low grade glioma, LGG) eine klassische Chemotherapie mit einer zielgerichteten Krebstherapie (targeted therapy) auf ihre Wirksamkeit (Überlebensraten, Nebenwirkungen und Spätfolgen) vergleichen will.