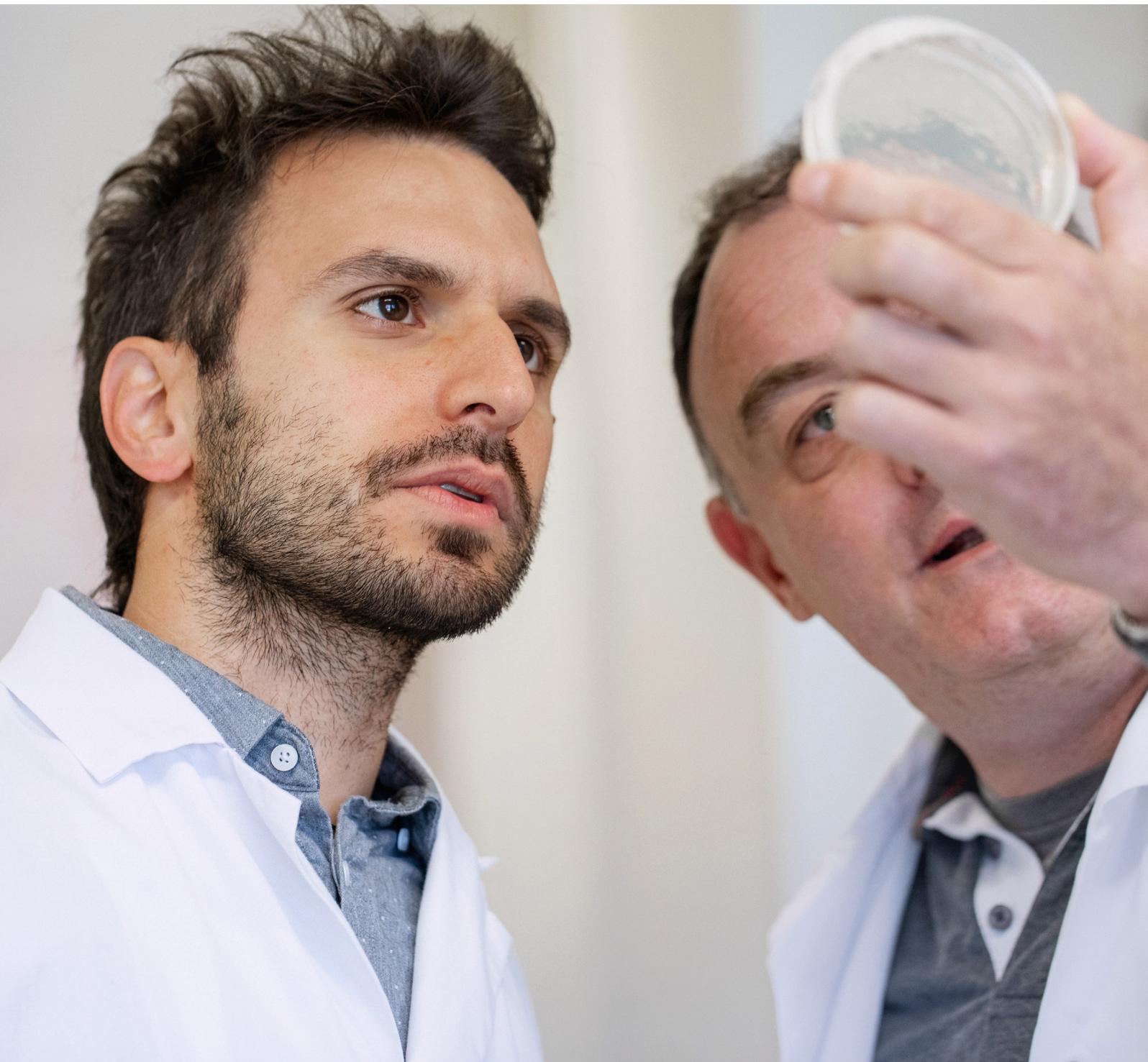




Berner Stiftung für krebskranke
Kinder und Jugendliche

Jahresbericht 2023

der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche





Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche Bern hat im vergangenen Jahr 2023 erneut mehrere Forschungsprojekte an der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Inselspitals finanziell unterstützt. Der folgende Jahresbericht gibt einen detaillierten Einblick in die verschiedenen Forschungsprojekte.

Die «Brainfit» Studie

Kinder und Jugendliche nach einer Krebserkrankung leiden häufig unter langfristigen kognitiven Schwierigkeiten. Diese Schwierigkeiten könnten mit zerebralen Veränderungen einhergehen. Daher ist es von hoher klinischer Relevanz, die kognitive Leistungsfähigkeit dieser jungen Patienten zu stärken. Die Literatur deutet darauf hin, dass kognitives und körperliches Training dazu beitragen, die kognitive Leistung zu verbessern und gleichzeitig Veränderungen im Gehirn bewirken können. Ein gezieltes kognitives und körperliches Training bietet eine vielversprechende Möglichkeit, die Langzeitfolgen der betroffenen Kindern und Jugendlichen zu reduzieren.

Im Rahmen der Brainfit-Studie wurde im 2023 der Frage nachgegangen, wie ein kognitives und ein körperliches Training auf funktionelle und strukturelle Parameter im Gehirn wirken und ob es allenfalls einen Zusammenhang zwischen zerebralen und kognitiven Veränderungen gibt. In zwei Publikationen fassen wir die jüngsten Beobachtungen zusammen und erlangen dadurch neue Einblicke in die Neuroplastizität von Kinder und Jugendlichen nach einer Krebserkrankung.

Mit diesen beiden Publikationen werden wir hiermit die Brainfit-Studie nach vielen erfolgreichen Jahren und mehr als 10 Publikationen definitiv abschliessen. Wir danken der BSKKJ herzlich für die Unterstützung.

Publikationen:

*Schuerch, K., Grieder, M., Benzing, V., Siegwart, V., Federspiel, A., Slavova, N., Kiefer, C., Roessler, J., & Everts, R. (2023). How is Cerebral Perfusion Associated with Functional Outcome in Pediatric Cancer Survivors? *Developmental Neuropsychology*, 48(4), 186–202. <https://doi.org/10.1080/87565641.2023.2215360>*

*Schuerch, K., Grieder, M., Benzing, V., Siegwart, V., Federspiel, A., Slavova, N., Kiefer, C., Roessler, J., & Everts, R. Cerebral Blood Flow and Structural Connectivity after Working Memory or Physical Training in Pediatric Cancer Survivors - Exploratory Findings. Submitted to *Neuropsychological Rehabilitation*, August 2023, revised February 2024.*

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt die Brainfit Studie mit Personalkosten.

Survivor Sprechstunde – Erstellung von «Passports for Care®»

Erwachsene, die als Kind oder Jugendliche Krebs hatten, leiden leider unter Spätfolgen ihrer Erkrankung und der damals erhaltenen Therapie. Im Jahr 2023 haben wir erstmals Daten unserer Nachsorgesprechstunden in Bern und in der Schwesterklinik in Liestal im Kantonsspital Baselland ausgewertet und festgestellt, dass die Patienten, die in einer unserer Sprechstunden gesehen wurden, durchschnittlich gut 6 gesundheitliche Probleme hatten (von minimal einem bis 15 pro Person).

Damit die Survivors wissen, auf welche Gesundheitsrisiken sie speziell achten müssen, und ihre HausärztInnen sie bei Symptomen von Spätfolgen korrekt behandeln können, erhalten die Survivors in Bern einen Passport for Care®. Dieser enthält auf ein bis zwei Seiten eine genaue Zusammenfassung der onkologischen Therapie (Diagnose, Chemotherapeutika, Operationen, Bestrahlung und Stammzelltransplantationen je nach Patient) und die von diesen Informationen abgeleiteten Empfehlungen zur Langzeitnachsorge nach Childrens Oncology Group Leitlinien. Ende 2023 kam die Version 6.0 der Leitlinien heraus, und wir passen derzeit alle Briefe den neuen Leitlinien an.

Leider haben die meisten HausärztInnen auch mit diesen Leitlinien nicht genügend Ressourcen, um die Survivors korrekt nachzubetreuen. Deshalb geben wir den Survivors in unserer Nachsorgesprechstunde die Möglichkeit, sich entsprechend der Richtlinie von erfahrenen InternistInnen und den notwendigen Spezialärzten (z.B. OphthalmologIn, DermatologIn, KardiologIn, PsychoonkologIn) abklären und im Detail durch Dr. Tinner beraten zu lassen. Dies betrifft sowohl die erhaltene Therapie als auch die in Zukunft empfohlene spezifische Vorsorge. Wir haben gesehen, dass die sehr grosse Mehrheit der in der Nachsorgesprechstunde zum ersten Mal gesehenen Survivors das Angebot sehr gerne annehmen und in Zukunft für Vorsorgeuntersuchungen die Nachsorgesprechstunde aufsuchen. In Bern beträgt die Quote der weiterhin in der Nachsorgesprechstunde betreuten erwachsenen Survivors über 95%.

Der Aufwand, um einen Passport for Care zu erstellen, beträgt pro Patient etwa 6 Stunden. Jährlich kommen mindestens 30 neue Patienten in die Nachsorgesprechstunde. Zusätzlich gibt es Kinder jünger als 18 Jahre, deren Krebserkrankung so lange her ist, dass ihr Therapieprotokoll keine Empfehlungen für die Nachsorge mehr vorgibt. Diese Kinder erhalten ebenfalls einen Passport for Care®, damit wir auch in der Kinderklinik leitliniengerecht Vorsorgeuntersuchungen planen können.

Die Organisation der Nachsorgesprechstunde ist aufwändig, und leider werden etwa ein Drittel der Kosten nicht von den Krankenkassen erstattet. Aus diesem Grund können die Nachsorgesprechstunde und die Erstellung der Passports for Care® nur dank Drittmitteln finanziert werden. Dank der gewissenhaften Arbeit von Frau Marinela Bayha, dem Engagement von Dr. Eva Maria Tinner, der Unterstützung der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche Bern und mit einem kleineren Beitrag des Vereins Bärigüf kann unsere Sprechstunde, die in einer von All. Can in Auftrag gegebenen Studie zur Nachsorge nach Krebs, als eines von nur vier Leuchtturm-Projekten hervorgehoben wurde, weiter existieren.

Publikation:

Schindera, Christina; Kuehni, Claudia; Tinner, Eva Maria (2023). Long-term Survivorship bei pädiatrischen Tumoren. info@Onco-Suisse, 13(7), S. 10-12. Aertzeverlag medinfo AG

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützte die Erstellung des «Passport for Care» für Survivor mit Personalmitteln.

Swiss Wearable Device - Projekt für da Monitoring von Fieber in Neutropenie

Pädiatrische Krebspatienten entwickeln häufig Fieber in Chemotherapie-induzierter Neutropenie (FN), die eine notfallmässige Hospitalisation und Breitbandantibiotika Gabe erfordert. Wir haben uns nun gefragt, ob durch eine kontinuierliche Temperaturüberwachung es ggf. zu einer früheren Erkennung und somit auch Therapie von Infektionen kommen würde und damit deren Verlauf verbessern würde. Aus diesem Grund, haben wir mittlerweile zwei Machbarkeitsstudie durchgeführt und publiziert, die das Ziel hatten, die Durchführbarkeit einer kontinuierlichen Kerntemperaturüberwachung mit zeitnaher Datenverfügbarkeit mit zwei verschiedenen tragbaren Geräten (Wearable Devices (WDs) bei pädiatrischen Onkologie Patienten unter Chemotherapie zu untersuchen.

Aktuell erarbeiten wir nun die eigentliche Hauptstudie mit dem Titel: Schweizer Studie zur Fieberüberwachung 2024. Eine Prüfarzt initiierte, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, mehrfache Überkreuz-Studie zur Überlegenheitsprüfung der kontinuierlichen Fieberüberwachung mit oder ohne Fieberwarnungen bei kindlichen Krebspatienten mit Fiebrisiko bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie. Ziel dieser Studie ist es, zu überprüfen ob man mit einer kontinuierlichen Kerntemperaturüberwachung und automatisch an die Patienten gesendeten Fieberalarmen die Dauer der Antibiotikagaben bei FN Episoden verringern kann. Zudem wollen wir untersuchen, ob man mit Hilfe von künstlicher Intelligenz und «Big Data Mining» Muster in den erfassten Vitalparametern erkennen kann die frühzeitig auf eine Infektion hinweisen. Dafür sollen unsere Patienten 2 verschiedene WDs während ihrer Neutropeniephasen tragen. Ein Teil der Patienten werden Fieberalarme erhalten (Interventionsgruppe), die anderen Patienten nicht (Kontrollgruppe). Diese beiden Gruppen sollen dann miteinander verglichen werden in Bezug auf Dauer der Antibiotikagaben und noch einer Reihe weiterer sekundärer Fragen.

Wir konnten mittlerweile das Projekt bei der Ethikkommission einreichen und haben die Zusage erhalten. Zudem konnten wir zwei Grants einwerben über knapp 400.000CHF die uns ermöglichen werden die Studie durchzuführen. Ein Studienstart ist Ende dieses Jahres/Anfang 2025 geplant.

Publikationen:

*Manuskript in Vorbereitung für Sci Data: Twenty vital signs continuously monitored by two wearable devices in pediatric oncology patients, NCT04914702 Lukas Farner, Christa König Jochen Rössler, Christine Schneider, Johanna Wyss, Roland A. Ammann * Eva Brack **

Continuous timely monitoring of core temperature with two wearable devices in pediatric patients undergoing chemotherapy for cancer - a comparison study. Koenig C, Ammann RA, Schneider C, Wyss J, Roessler J, Brack E. Support Care Cancer. 2024 Feb 24;32(3):188. doi: 10.1007/s00520-024-08366-w.

Vital signs in pediatric oncology patients assessed by continuous recording with a wearable device, NCT04134429. Haemmerli M, Ammann RA, Roessler J, Koenig C, Brack E. Sci Data. 2022 Mar 17;9(1):89. doi: 10.1038/s41597-022-01182-z.

Continuous recording of vital signs with a wearable device in pediatric patients undergoing chemotherapy for cancer-an operational feasibility study. Koenig C, Ammann RA, Kuehni CE, Roessler J, Brack E. Support Care Cancer. 2021 Sep;29(9):5283-5292. doi: 10.1007/s00520-021-06099-8. Epub 2021 Mar 3.

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt das Projekt mit Personalkosten.

Laborforschung – Neue Therapien für kindlichen Sarkome

Pädiatrische Sarkome machen etwa 15% der pädiatrischen Krebserkrankungen aus. Sie zeigen oft ein sehr aggressives Verhalten mit einer frühen Tendenz zur Entwicklung von Metastasen. Obwohl mit den derzeitigen Behandlungsschemata, einschliesslich Chirurgie und Chemotherapie, gute Ansprechraten erzielt werden können, ist die Rückfallrate im Allgemeinen hoch, mit einer extrem schlechten Prognose. Die aggressiven Chemotherapien, die zur Bekämpfung von Rückfällen benötigt werden, haben eine erhebliche Toxizität, die späte Nebenwirkungen hervorruft, eine wichtige Komplikation in der pädiatrischen Onkologie.

Im ersten Projekt entwickeln wir Nanopartikel, welche Krebsmedikamente zielgerichtet in die Sarkom Zellen bringen. Nanopartikel sind chemische Formulierungen, welche bewirken, dass die lokale Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe erhöht wird. Sie werden mit Molekülen an der Oberfläche ausgestattet, die die selektive Aufnahme in pädiatrischen Sarkomen ermöglichen. Dzhangar Dzhumashev, ein PhD Student, der von der Stiftung unterstützt wurde, hat dafür ein Selektionsverfahren entwickelt, und Moleküle identifiziert, die sehr stark an Rhabdomyosarkom binden. Das beste Molekül aus dieser Studie wurde an der Oberfläche von Liposomen gekoppelt. Die Entwicklung und Optimierung von der Herstellung diese Liposomen wurde durch Stenija Anton Joseph, die neue Doktorandin, weitergeführt. Die Resultate wurden in der Fachzeitschrift «European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics».

Im zweiten Projekt soll die «CAR-T cell therapy», welche für die Behandlung von Leukämien und Lymphomen bereits eingesetzt wird, für pädiatrische Sarkome entwickelt werden. Das Projekt wurde von Andrea Timpanaro angefangen, der als PhD Student durch die Stiftung unterstützt wurde. Caroline Piccand hat das Projekt zuerst als Master Studentin in Biomedizin und dann als PhD Studentin unterstützt und übernommen. Zum ersten Mal konnten wir eine vollständige Heilung durch CD276-CAR T Zellen in Mäuse mit Rhabdomyosarkom erreichen. Diese Resultate wurden in der Fachzeitschrift «Journal of Experimental and Clinical Cancer Research» publiziert.

Publikationen:

Timpanaro, A., Piccand, C., Dzhumashev, D., Anton-Joseph, S., Robbi, A., Moser, J., Rossler, J., and Bernasconi, M. (2023). CD276-CAR T cells and Dual-CAR T cells targeting CD276/FGFR4 promote rhabdomyosarcoma clearance in orthotopic mouse models. J. Exp. Clin. Cancer Res. 42, 293. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02838-3>

Timpanaro, A., Piccand, C., Uldry, A.-C., Bode, P.K., Dzhumashev, D., Sala, R., Heller, M., Rössler, J., and Bernasconi, M. (2023). Surfaceome Profiling of Cell Lines and Patient-Derived Xenografts Confirm FGFR4, NCAM1, CD276, and Highlight AGRL2, JAM3, and L1CAM as Surface Targets for Rhabdomyosarcoma. Int J Mol Sci 24, 2601. <https://doi.org/10.3390/ijms24032601>

Dzhumashev, D., Anton-Joseph, S., Morel, V.J., Timpanaro, A., Bordon, G., Piccand, C., Aleandri, S., Luciani, P., Rössler, J., and Bernasconi, M. (2023). Rapid liposomal formulation for nucleolin targeting to rhabdomyosarcoma cells. Eur. J. Pharm. Biopharm. 194, 49-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.11.020>.

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder- und Jugendliche unterstützt das Projekte mit der Übernahme von Personal- und Materialkosten.

Krebsprädisposition – Erkennung und Behandlung von Patienten mit erblicher Veranlagung zu Krebs

Krebsprädispositionssyndrome (KPS) sind vererbare genetische Krankheiten, die das Risiko der Krebsentstehung durch spezifische Genveränderungen erhöhen und für etwa 10 % der Krebsfälle im Kindesalter verantwortlich sind. Ärzte können ein KPS bei einem Kind aufgrund verschiedener Hinweise vermuten, darunter körperliche Auffälligkeiten, gehäuftes oder frühes Auftreten von Krebs in der Familie, die Art des Tumors und molekulare Auffälligkeiten der Tumoren. Kinder mit KPS haben ein hohes Risiko für mehrere unterschiedliche Tumoren in ihrem Leben. In einer von uns in der Schweiz durchgeführten Studie haben wir berechnet, dass das Auftreten von Zweitumoren nach überstandener Kinderkrebskrankung bei Patienten mit KPS nach 20 Jahren 23% betrug, verglichen mit 2,7% ohne KPS. Im klinischen Alltag werden KPS jedoch häufig nicht erkannt. Dies kann sich negativ auswirken, da die Erkennung von KPS mit Tumorüberwachung zu einer besseren Behandlung, Tumor-Früherkennung und Beratung führt und andere Familienmitglieder mit KPS identifizieren kann.

Durch die Unterstützung der Berner Stiftung für krebskranke Kinder- und Jugendliche wurde eine Forschungsgruppe zum Thema Krebsprädispositionssyndrome (KPS) und eine Sprechstunde in der Kinderklinik aufgebaut. Die Forschungsgruppe konnte eine Doktoratsstudentin anstellen, die nun an diversen Forschungsprojekten arbeitet. Die Forschungsgruppe konnte zudem Drittmittel über ein Forschungsstipendium der Krebsforschung Schweiz einwerben. Es bestehen internationale Kooperationen, welche vernetzte Projekte ermöglichten, und zu diversen Publikationen führten.

Forschungsgruppe «Prädispositionssyndrome»: Wir haben verschiedene Forschungsprojekte zum Thema «Veranlagung zu Krebs im Kindesalter» entwickelt. Das Ziel dieser Forschungsprojekte ist, die Erkennung von Patienten mit einer Veranlagung zu verbessern und die Betroffenen in diesen Prozess enger einzubinden. Die Erforschung von KPS und ihre Auswirkungen auf Tumoren und insbesondere Zweitumoren ist ein wichtiges Ziel der aktuellen Forschung.

Unsere Forschungsgruppe baut eine Europäische Studie auf, die die aktuellen Ansätze bei der Abklärung und Betreuung von Patienten mit Prädispositionen analysiert (SCOPE, European Survey on Cancer Predisposition Syndromes). Hierzu erhalten Kinderonkolog:innen mehrere Fragebögen online, um die Betreuung von Kinderkrebspatienten mit genetischen Erkrankungen zu erforschen. Ein weiteres Ziel der Forschung ist die Entwicklung eines Algorithmus zur besseren Abschätzung, welche Patienten eine weitere Abklärung auf ein KPS brauchen. Hier sollen insbesondere auch die Patienten und ihre Familien direkt einbezogen werden (QUOCCAS, QUestionnaire On Congenital CAncer Signs through Self-Assessment). Schliesslich werden schweizweite Daten analysiert, um besser abschätzen zu können, welche Patientengruppen ein erhöhtes Risiko für Zweitumoren haben. Dabei werden Daten der Forschungsgruppe Kinderkrebs an der Universität Bern verwendet (Leitung: Prof. Dr. Claudia Kuehni, MD MSc).

Sprechstunde «Prädispositionssyndrome»: Um genetische Ursachen von Kindern mit Krebs zu untersuchen und Patienten mit solchen Erkrankungen zu betreuen, ist ein spezialisiertes und interdisziplinäres Team nötig. Dazu braucht es eine Expertengruppe, um die Abklärungen und Resultate zu besprechen. Bei Nachweis eines KPS brauchen die Familien Beratung und einen Betreuungsplan, wie Tumoren früh erkannt werden können.

Publikationen:

Ercan AB, Aronson M, Fernandez NR, Chang Y, Levine A, Liu ZA, Negm L, Edwards M, Bianchi V, Stengs L, Chung J, Al-Battashi A, Reschke A, Lion A, Ahmad A, Lassaletta A, Reddy AT, Al-Darraj AF, Shah AC, Van Damme A, Bendel A, Rashid A, Margol AS, Kelly BL, Pencheva B, Heald B, Lemieux-Anglin B, Crooks B, Koschmann C, Gilpin C, Porter CC, Gass D, Samuel D, Ziegler DS, Blumenthal DT, Kuo DJ, Hamideh D, Basel D, Khuong-Quang DA, Stearns D, Opocher E, Carceller

F, Baris Feldman H, Toledano H, Winer I, Scheers I, Fedorakova I, Su JM, Vengoechea J, Sterba J, Knipstein J, Hansford JR, Gonzales-Santos JR, Bhatia K, Bielamowicz KJ, Minhas K, Nichols KE, Cole KA, Penney L, Hjort MA, Sabel M, Gil-da-Costa MJ, Murray MJ, Miller M, Blundell ML, Massimino M, Al-Hussaini M, Al-Jadiry MF, Comito MA, Osborn M, Link MP, Zapotocky M, Ghalibafian M, Shaheen N, Mushtaq N, Waespe N, Hijjiya N, Fuentes-Bolanos N, Ahmad O, Chamdine O, Roy P, Pichurin PN, Nyman P, Pearlman R, Auer RC, Sukumaran RK, Kebudi R, Dvir R, Raphael R, Elhasid R, McGee RB, Chami R, Noss R, Tanaka R, Raskin S, Sen S, Lindhorst S, Perreault S, Caspi S, Riaz S, Constantini S, Albert S, Chaleff S, Bielack S, Chiaravalli S, Cramer SL, Roy S, Cahn S, Penna S, Hamid SA, Ghafoor T, Imam U, Larouche V, Magimairajan Issai V, Foulkes WD, Lee YY, Nathan PC, Maruvka YE, Greer MC, Durno C, Shlien A, Ertl-Wagner B, Villani A, Malkin D, Hawkins C, Bouffet E, Das A, Tabori U. *Clinical and biological landscape of constitutional mismatch-repair deficiency syndrome: an International Replication Repair Deficiency Consortium cohort study.* *Lancet Oncol.* 2024 Mar 26;S1470-2045(24)00026-3. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00026-3. Epub ahead of print. PMID: 38552658.

Ott M, Kasteler R, Mulder RL, Agrusa J, Armenian SH, Barnea D, Bergeron A, Bhatt NS, Bourke SJ, Constine LS, Goutaki M, Green DM, Hennewig U, Houdouin V, Hudson MM, Kremer L, Latzin P, Ng A, Oeffinger KC, Schindera C, Skinner R, Sommer G, Srinivasan S, Stokes DC, Versluys B, Waespe N, Weiner DJ, Dietz AC, Kuehni CE. *Recommendations for surveillance of pulmonary dysfunction among childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group.* *EClinicalMedicine.* 2024 Feb 20;69:102487. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102487. PMID: 38420219; PMCID: PMC10900250.

Wang Y, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Moskowitz CS, Leisenring W, Armstrong GT, de Vathaire F, Hudson MM, Kuehni CE, Arnold MA, Demoor-Goldschmidt C, Green DM, Henderson TO, Howell RM, Ehrhardt MJ, Neglia JP, Oeffinger KC, van der Pal HJH, Robison LL, Schaapveld M, Turcotte LM, Waespe N, Kremer LCM, Teepen JC; International Consortium for Pooled Studies on Subsequent Malignancies after Childhood and Adolescent Cancer. *Subsequent female breast cancer risk associated with anthracycline chemotherapy for childhood cancer.* *Nat Med.* 2023 Sep;29(9):2268-2277. doi: 10.1038/s41591-023-02514-1. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37696934; PMCID: PMC10504074.

Hebert R, Cullinan N, Armstrong L, Blood KA, Brossard J, Brunga L, Cacciotti C, Caswell K, Cellot S, Coltin H, Deyell RJ, Felton K, Fernandez CV, Fleming AJ, Gibson P, Hammad R, Jabado N, Johnston DL, Lafay-Cousin L, Larouche V, Leblanc-Desrochers C, Michaeli O, Perrier R, Pike M, Say J, Schiller I, Toupin AK, Vairy S, van Engelen K, Waespe N, Villani A, Foulkes WD, Malkin D, Reichman L, Goudie C. *Performance of the eHealth decision support tool, MIPOGG, for recognising children with Li-Fraumeni, DICER1, Constitutional mismatch repair deficiency and Gorlin syndromes.* *J Med Genet.* 2023 Nov 27;60(12):1218-1223. doi: 10.1136/jmg-2023-109376. PMID: 37460202.

Reulen RC, Winter DL, Diallo I, Veres C, Llanas D, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, Feijen EAM, Alessi D, Fidler-Benaoudia MM, Høgsholt S, Teepen JC, Linge H, Haddy N, Byrne J, Debiche G, Grabow D, Gudmundsdottir T, Fauchery R, Zrafi W, Michel G, Øfstaas H, Kaatsch P, Vu-Bezin G, Jenkinson H, Kaiser M, Skinner R, Cole T, Waespe N, Sommer G, Nordenfelt S, Jankovic M, Lähteenmäki Taalas T, Maule MM, van der Pal HJH, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Kok JL, Terenziani M, Winther Gunnes M, Wiebe T, Sacerdote C, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki PM, Zdravec Zaletel L, Kuehni CE, Winther JF, Kremer LCM, Hjorth L, de Vathaire F, Hawkins MM. *Risk Factors for Primary Bone Cancer After Childhood Cancer: A PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-Up Studies Nested Case-Control Study.* *J Clin Oncol.* 2023 Jul 20;41(21):3735-3746. doi: 10.1200/JCO.22.02045. Epub 2023 May 26. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2024 Jan 10;42(2):245. PMID: 37235821.

Waespe N, Mlakar SJ, Dupanloup I, Rezgui MA, Bittencourt H, Krajinovic M, Kuehni CE, Nava T, Ansari M. A novel integrative multi-omics approach to unravel the genetic determinants of rare diseases with application in sinusoidal obstruction syndrome. *PLoS One*. 2023 Apr 5;18(4):e0281892. doi: 10.1371/journal.pone.0281892. PMID: 37018234; PMCID: PMC10075428

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt dieses Projekt mit der Übernahme von Personalkosten.

Ewing Sarkome – Etablierung und Analyse von Tiermodellen

Hochrisikosarkome stellen einen ungedeckten klinischen Bedarf dar, für den noch keine wirksame Behandlung verfügbar ist. Dies betrifft verschiedene Entitäten der Ewing-Tumorfamilie, darunter das metastasierte und rezidierte Ewing-Sarkom sowie das kürzlich neu klassifizierte CIC-translozierte Sarkom. Grosse Hoffnungen werden in die Präzisionsmedizin gesetzt, um den klinischen Verlauf dieser Fälle zu verbessern. Aufgrund ihrer gering veränderten Mutationslandschaft ist die genetische Analyse dieser Tumoren jedoch nur bedingt für die Therapiesteuerung von Nutzen. Eine mögliche Alternative stellt die Ex-vivo-Medikamenten-Empfindlichkeitsprüfung von patienteneigenen Tumorzellen zur Identifizierung von wirksamen Medikamente im Einzelfall dar. Da dieser Ansatz von einer ausreichenden Zellzahl abhängt, ist in der Regel die Expansion von Tumorzellen aus kleinen Biopsien Voraussetzung. In diesem Projekt haben wir Ex-vivo-Kulturbedingungen etabliert, um Ewing- und CIC-DUX4-Sarkome als Tumoroide zu vermehren. Unter diesen Bedingungen behalten die Zellen ihre genetischen und funktionellen Eigenschaften bei und stellen «Tumoravatare» dar, die für gross angelegte Arzneimitteltests geeignet sind.

Wir konnten zeigen, dass das Medikamentenscreening dieser Tumore mit einer grossen Medikamentenbibliothek nicht nur den bekannten globalen Unterschied in der Medikamentensensitivität zwischen dem relativ empfindlichen Ewing-Sarkom und dem hochresistenten CIC-DUX4-Sarkom zeigte, sondern auch eine aussergewöhnliche Abhängigkeit der CIC-DUX4 Sarkom von Mcl1.

Sowohl die genetische als auch die pharmakologische Hemmung von Mcl1 verursacht die schnelle Induktion von Apoptose in den CIC-DUX4-Sarkomzellen und hemmte das Tumorwachstum in einem Xenotransplantatmodell in vivo. Mcl1 stellt daher ein potenzielles neues therapeutisches Ziel für das CIC-DUX4-Sarkom dar.

Insgesamt unterstreicht unsere Proof-of-Concept-Studie die Machbarkeit einer co-klinischen Medikamentenempfindlichkeitsprüfung für einzelne Sarkom Patienten und legt nahe, dass prospektive Tests zur Bewertung des klinischen Nutzens äusserst gerechtfertigt und nötig sind.

Das Manuskript wird gerade von den Co-Autoren geprüft und demnächst eingereicht.

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt dieses Projekt mit der Übernahme von Materialkosten.

Forschungsaufenthalt im St.Jude Research Hospital, Memphis, USA

Vom 27.08.2023 bis 09.09.2023 absolvierte Frau Jakica Cavar MSc einen von der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche unterstützten Forschungsaufenthalt am St. Jude Children's Reserach Hospital, Memphis USA. Am St. Jude Hospital werden umfangreiche Forschungsarbeiten über die Ursachen von Krebs, insbesondere auch zur Rolle der Genetik und der Krebsprädisposition, durchgeführt.

Die Doktorarbeit von Frau Jakica Cavar, MSc, befasst sich mit den genetischen Ursachen von Krebs, insbesondere mit der Veranlagung zu Krebs. Das St. Jude Hospital ist eine weltweit führende Einrichtung auf diesem Forschungsgebiet und verfügt über ein aktives Programm zur Früherkennung, Diagnose und Behandlung von Patienten mit genetischen Erkrankungen. Der Aufenthalt bot Frau Cavar die Gelegenheit, einen einzigartigen Einblick in diese weltweit führende Institution zu gewinnen. Dieser Besuch gab ihr die Möglichkeit, sich aus erster Hand über die neuesten Forschungsergebnisse und innovativen Ansätze zu informieren und ihren Horizont zu erweitern. Darüber hinaus hatte sie die einmalige Gelegenheit, Kontakte mit Weltklasse-Expert:innen auf diesem Gebiet zu knüpfen und zukünftige Kooperationen bei Forschungsprojekten aufzubauen. Die Zusammenarbeit mit den St. Jude Expert:innen war für ihre derzeitige und zukünftige Forschungsarbeit von grosser Bedeutung, da sie von den Wissenschaftler:innen auf diesem Gebiet lernen und so ihre Fähigkeiten und die Qualität ihrer Arbeit verbessern konnte.

Ausserdem konnte sie durch das vertiefte Verständnis der klinischen Arbeit am St. Jude Hospital wichtige Einblicke in den Aufbau der spezialisierten Sprechstunden zur Krebsgenetik gewinnen. Das Team am St.Jude Hospital bestand aus Spezialist:innen im Bereich der Krebsgenetik, wie sie aktuell in der Schweiz noch nicht ausgebildet werden.

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder- und Jugendliche unterstützt den Aufenthalt mit der Übernahme von Reise- und Aufenthaltskosten

Palliative Care-Auto

Dem pädiatrischen Palliativteam wurde von einer Stiftung ein Auto inkl. Servicekosten zur Verfügung gestellt, um Hausbesuche bei Kindern mit lebenslimitierenden, insbesondere onkologischen Erkrankungen unkomplizierter durchführen zu können. Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche übernimmt bei Bedarf die Kosten für Vignette, Benzin und Parkplatz

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder- und Jugendliche unterstützt das Projekt mit Unterhaltskosten.