

Deutsche Version (siehe Unten)
Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	Therapy-related myeloid neoplasms after cytotoxic treatment
Main applicant	Sabine Blum
Consortium	<p>CHUV Sabine Blum, Michel Cuendet, Sylvain Pradervand</p> <p>HUG Yves Chalandon, Stavroula Masouridi Levrat, Olivier Michielin</p> <p>Insel Sara Meyer, Simon Haefliger</p> <p>USB Jakob Passweg, Benjamin, Kasenda</p>
Short Summary	<p>Therapy-related myeloid neoplasms (t-MNs) are hematologic cancers that are caused by treatments administered for another primary cancer and are among the most feared side effects of chemotherapy or radiotherapy. Incidence of t-MNs is of the order of a few percent, which makes them difficult to study in a single hospital. Here, we take advantage of the Swiss Personalized Health Network initiative, and in particular the Swiss Personalized Oncology network, to screen a large population of patients (100,000 to 200,000) that have received chemotherapy in four university hospitals in Switzerland. We leverage the SPHN infrastructure to be able to access their data quickly and securely and detect possible t-MNs. After local validation and data completion for the 100-200 expected cases, we will be able to calculate t-MN risk and describe t-MN patient characteristics and outcomes. Since results will be based on real-world data collected in Switzerland with local standard of care and clinical context, the results will be directly relevant to Swiss patients, authorities, as well as the scientific and medical community.</p>
Background	<p>t-MNs were initially classified as therapy-related myelodysplastic syndromes (t-MDS) and therapy-related AML (t-AML). Both entities were subsequently shown to have similar outcomes, and the World Health Organization (WHO) classification (revised 2016 WHO classification) nowadays combines both into t-MNs. Most studies on t-MNs are conducted to describe in detail their prognosis, survivals and treatment outcomes, as well as to continuously characterize in more details their genetic signatures. They are often compared with primary MDS and AML, where their outcome appears clearly inferior. Therapies that are best described for their potential to provoke t-MNs are: alkylating agents, topoisomerase II inhibitors, antimetabolites and antitubulin agents, as well</p>

	as radiotherapy. The initial hypotheses of the development of a t-MN is either the induction of an oncogene or the induction of genetic instability. In recent years, the pre-existence of an treatment resistant and genetically instable clone (clonal haematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) before chemotherapy for solid tumours could be demonstrated.
Goal	Characterize t-MN patients, determine the risk factors and evaluate the risk of developing a t-MN.
Significance	Most of the data on t-MN available at the moment is data on patients who have already developed a t-MN and were retrospectively analyzed for the type of cancer and cancer treatment that they had beforehand. This study would take the inverse approach, notably to observe a big primary cancer cohort receiving chemotherapy and, using big data analysis, follow up the percentage of patients developing a t-MN thereafter. Comparable data is scarce in the literature, and the study could give an insight to the risk of developing t-MN with a given cancer treatment.

Deutsch

Projekttitlel	Therapiebedingte myeloische Neoplasien nach zytotoxischer Behandlung
Hauptgesuchsteller	Sabine Blum
Consortium	<p>CHUV Sabine Blum, Michel Cuendet, Sylvain Pradervand</p> <p>HUG Yves Chalandon, Stavroula Masouridi Levrat, Olivier Michielin</p> <p>Insel Sara Meyer, Simon Haefliger</p> <p>USB Jakob Passweg, Benjamin, Kasenda</p>
Zusammenfassung	Therapiebedingte myeloische Neoplasmen (t-MN) sind hämatologische Krebserkrankungen, die durch Behandlungen einer anderen primären Krebserkrankung verursacht werden. Sie gehören zu den am meisten gefürchteten Nebenwirkungen einer Chemo- oder Strahlentherapie. Die Inzidenz von t-MNs liegt in der Grössenordnung von einigen Prozent, was deren Untersuchung in einem einzigen Spital erschwert. Hier nutzen wir die Swiss Personalized Health Network-Initiative und insbesondere das Swiss Personalized Oncology (SPO) Netzwerk, um eine große Patientenpopulation (100'000 bis 200'000 Patienten) zu untersuchen, die in den vier Universitätsspitalern der Schweiz eine Chemotherapie erhalten haben. Wir nutzen die Infrastruktur des SPHN, um schnell und sicher auf die Daten zuzugreifen und mögliche t-MNs zu erkennen. Nach der lokalen Validierung und Vervollständigung der Daten für die rund 100-200 erwarteten Fälle werden wir das t-MN-Risiko berechnen und die

	Merkmale und Ergebnisse der t-MN-Patienten beschreiben können. Da die Ergebnisse auf realen Daten beruhen, die in der Schweiz unter Berücksichtigung des lokalen Pflegestandards und des klinischen Kontexts erhoben wurden, sind sie für Schweizer Patienten, Behörden sowie die wissenschaftliche und medizinische Gemeinschaft direkt relevant.
Hintergrund	t-MN wurden ursprünglich als therapiebedingtes, myelodysplastisches Syndrom (t-MDS) und therapiebedingte AML (t-AML) klassifiziert. In der Folge zeigte sich, dass beide Entitäten ähnliche Therapieerfolge haben, und die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (überarbeitete WHO-Klassifikation von 2016) fasst heute beide als t-MN zusammen. Die meisten Studien zu t-MNs werden durchgeführt, um ihre Prognose, Überlebensrate und Therapieerfolge im Detail zu beschreiben und ihre genetischen Signaturen immer genauer zu charakterisieren. Sie werden häufig mit primären MDS und AML verglichen, mit eindeutig schlechteren Therapieerfolgen. Zu den Therapien, die aufgrund ihres Potenzials, t-MN auszulösen, am besten beschrieben sind, gehören: Alkylanzien, Topoisomerase-II-Inhibitoren, Antimetaboliten und Antitubulinwirkstoffe sowie Strahlentherapie. Die ursprünglichen Hypothesen für die Entwicklung einer t-MN waren entweder die Induktion eines Onkogens oder die Induktion einer genetischen Instabilität. In den letzten Jahren konnte die Präexistenz von behandlungsresistenten und genetisch instabilen Klonen (clonal haematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) vor einer Chemotherapie bei soliden Tumoren nachgewiesen werden.
Das Ziel	Charakterisierung von t-MN-Patienten, Bestimmung der Risikofaktoren und Bewertung des Risikos, eine t-MN zu entwickeln.
Bedeutung	Der Grossteil der derzeit verfügbaren Daten über t-MN stammen von Patienten, die bereits eine t-MN entwickelt haben und retrospektiv hinsichtlich des Krebstyp und entsprechenden Krebsbehandlung untersucht wurden. Diese Studie verfolgt einen umgekehrten Ansatz, d. h. es wird eine große Primärkrebs-Kohorte beobachtet, die eine Chemotherapie erhält. Durch die Big-Data-Analyse wird der Anteil der Patienten verfolgt, die danach eine t-MN entwickeln könnte. Bisher gibt es wenig vergleichbare Daten in der Literatur und die Studie könnte einen Einblick in das Risiko der Entwicklung von t-MN bei einer bestimmten Krebsbehandlung geben.

Français

Titre du projet	Néoplasmes myéloïdes induites par la thérapie avec un traitement cytotoxique
Requérant principal	Sabine Blum
Consortium	CHUV Sabine Blum, Michel Cuendet, Sylvain Pradervand

	<p>HUG Yves Chalandon, Stavroula Masouridi Levrat, Olivier Michielin</p> <p>Insel Sara Meyer, Simon Haefliger</p> <p>USB Jakob Passweg, Benjamin, Kasenda</p>
Résumé	<p>Les néoplasmes myéloïdes liés à la thérapie (t-MNs) sont des cancers hématologiques provoqués par des traitements administrés pour un autre cancer primaire. Ils comptent parmi les effets secondaires les plus redoutés de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. L'incidence des t-MN est de l'ordre de quelques pourcents, ce qui rend leur étude difficile avec les données d'un seul hôpital. Ici, nous exploitons l'initiative Swiss Personalized Health Network (SPHN), et en particulier le réseau Swiss Personalized Oncology (SPO), pour examiner une vaste population de patients (100'000 à 200'000) ayant reçu une chimiothérapie dans un des quatre hôpitaux universitaires en Suisse. Nous nous appuyons sur l'infrastructure du SPHN pour accéder rapidement et en toute sécurité à leurs données et détecter d'éventuels t-MN. Suite à la validation locale et l'achèvement des données pour les 100 à 200 cas attendus, nous serons en mesure de calculer le risque de t-MN et de décrire les caractéristiques et le succès thérapeutique des patients t-MN. Comme les résultats seront basés sur des données réelles collectées en Suisse avec les normes de soins et le contexte clinique locaux, ils seront directement pertinents pour les patients suisses, les autorités, ainsi que la communauté scientifique et médicale.</p>
Context	<p>Les t-MNs étaient initialement classées comme syndrome myélodysplasique liés à la thérapie (t-MDS) et en tant que AML liée à la thérapie (t-AML). Par la suite, il a été démontré que ces deux entités avaient des résultats thérapeutiques similaires et la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (classification révisée de l'OMS en 2016) les regroupe aujourd'hui sous le nom de t-MN. La plupart des études sur les t-MN sont menées pour décrire en détail leur pronostic, leur taux de survie et leurs succès thérapeutiques, ainsi que pour caractériser plus précisément leurs signatures génétiques. Ils sont souvent comparés aux MDS primaires et à la AML, avec des résultats thérapeutiques clairement inférieurs. Parmi les thérapies les mieux décrites en raison de leur potentiel à déclencher des t-MN, on trouve: les agents alkylants, les inhibiteurs de la topoisomérase II, les antimétabolites et les agents antitubulines, ainsi que la radiothérapie. Les hypothèses initiales pour le développement d'une t-MN étaient soit l'induction d'un oncogène, soit l'induction d'une instabilité génétique. Ces dernières années, la préexistence de clones résistants aux traitements et génétiquement instables (clonal haematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) avant la chimiothérapie a été démontrée dans les tumeurs solides.</p>
But	<p>Caractériser les patients atteints de t-MN, déterminer les facteurs de risque et évaluer le risque de développer une t-MN.</p>

Importance	La plupart des données actuellement disponibles sur la t-MN concernent des patients qui ont déjà développé une t-MN et qui ont été examinées rétrospectivement en fonction du type de cancer et du traitement anticancéreux qu'ils ont reçu auparavant. Cette étude adopterait l'approche inverse, notamment en observant une grande cohorte de cancer primaire recevant une chimiothérapie et, à l'aide d'une analyse de d'un grand volume de données, en suivant le pourcentage de patients développant un t-MN par la suite. Des données comparables sont rares dans la littérature, et l'étude pourrait donner un aperçu du risque de développer un t-MN avec un traitement anticancéreux donné.
-------------------	--