



Besöksrekord och högklassigt vetenskapligt **Så ser strategierna ut för att**

Sedan 1970-talet har det skett dramatiska förbättringar inom barncancerområdet – från att tre av fyra barn som insjuknade i cancer dog – till dagens situation när 80 procent av barnen överlever. Men cancer är fortfarande den vanligaste dödsorsaken bland barn mellan 1 och 14 år i Sverige. För att komma vidare krävs internationella samarbeten, prövningsenheter anpassade för barn där nya läkemedel och innovativa experimentella behandlingsstrategier kan testas. Vidare fordras ett gott samarbete med läkemedelsindustrin samt optimering av protokoll för att minska de sena komplikationer som analyser av vår systematiska registrering och uppföljning kunnat identifiera. Det skriver **Linda Ljungblad** och **Nikolas Herold** vid Karolinska Institutet och Astrid Lindgrens Barnsjukhus i en sammanfattning av de många intressanta inslagen under årets NOPHO-möte i Stockholm.



program vid NOPHO nå målet att bota alla

NOPHO-mötet i Stockholm blev en stor framgång med besöksrekord och internationella stjärnforskare som bjöd på högt intressanta föreläsningar.

Nordens barnonkologiska sällskap NOPHO (Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology) anordnade det 35:e årliga mötet i Stockholm 19–23 maj. Årets möte, som arrangerades av den kliniska barnonkologienheten vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus och Barncancerforskningsenheten vid Karolinska Institutet, slog rekord i antal deltagare och bjöd på ett högklassigt vetenskapligt program med inbjudna föreläsare av internationell toppklass samt rekord

i antalet insända abstracts (läs mer på www.nopho.org).

Barnonkologin har sedan Sidney Farbers introduktion av folsyraantagonisten aminopterin (föregångaren till dagens metotrexat) i slutet av 40-talet varit en framgångssaga med ständigt förbättrade överlevnadssiffror genom ökad behandlingsintensitet, riskstratifiering, förbättrad supportiv care/understödande behandling och förfinad diagnostik. Till skillnad från vuxencancer kunde till och med ett flertal

olika barncancerformer botas med hjälp av enbart cytostatika. Dessvärre stagnerar överlevnaden av barn med cancer sedan drygt 20 år och vi verkar ha nått en gräns där intensifiering av nuvarande konventionella behandlingsstrategier inte ökar överlevnaden utan riskerar att enbart öka biverkningarna. Vi är inne i en ny fas där vi inte längre är i framkant och barnen riskerar att hamna på efterkälken när det gäller att ta del av de kliniska framgångar som sker på vuxensidan baserade på ny bio-



En pionjär på området immunterapi och barncancer, professor Crystal Mackall, var en av flera internationella toppforskare som bjudits in till NOPHO-mötet i Stockholm.

logisk förståelse och målstyrd behandling. Detta gör att vi måste tänka nytt och delvis förändra arbetssätt för att komma vidare – därför hade årets möte titeln ”From 80% to 100% of high-quality survival”.

HUR KAN CYTOSTATIKA FÖRBÄTTRAS?

En viktig del i barnonkologins framgång förklaras av förbättrad kirurgi, strålterapi och stödjande terapi (som till exempel antibiotikabehandling och barnintensivvård). Men kombinationsbehandlingar med minst två typer av cytostatika, oftast mer än tre, svarar för lejonparten av bot för såväl solida tu-

mörer som leukemier (se figur 1, svensk överlevnadsstatistik). De senaste tjugo åren har vi noterat en stagnation och försök till att ytterligare intensifiera behandlingarna har inte gett önskat resultat. Osteosarkom är ett exempel där man i en stor internationell studie med fler än tusen patienter i USA och Europa (EURAMOS-1) misslyckades med att demonstrera en överlevnadsfördel med tillägg av höga doser ifosfamid och etoposid jämfört med standardbehandling av enbart metotrexat, cis-platin och doxorubicin som infördes som standardbehandling redan 1980 (PMID 27569442).

Ett undantag är neuroblastom där man med hjälp av behandlingsintensifiering inklusive högdoskemoterapi med stamcellsåterföring har lyckats bota fler patienter (PMID 28259608). Samtidigt visar nya studier att bättre förståelse av cytostatikametabolismen möjligen kan förbättra behandlingsframgången genom att hämma resistensfaktorer (PMID 28067901). Oavsett detta verkar möjligheten att med klassiska cytostatika nå målet att bota alla barn med cancer oralistiskt.

BARN ÄR INTE SMÅ VUXNA

Immunsystemet skyddar inte bara mot infektioner, utan även mot urartade celler. För att immunförsvaret ska kunna känna igen tumörer krävs neoantigen som följd av mutationer, (mutation-associated cancer antigens) eller virala antigen som inte uttrycks på friska celler. Mängden neoantigen beror till stor del på antalet mutationer som leder till förändrade proteiner, så kallade NonSynonymous Somatic Mutations (NSSMs). En hög mutationsbörda leder till att tumören behöver dämpa immunförsvaret aktivt för att kunna överleva, och det är här som så kallade checkpoint-hämmare kan upphäva denna dämpning. Cancerceller med låg mutationsgrad behöver däremot i princip inga aktiva mekanismer för att bli tolererade av immunsystemet. Eftersom mutationsbördan vid barncancer generellt är låg (se figur 2 som är Figure 2 av PMID 25230881) kan det krävas andra strategier vid behandling av barncancer än de som används hos vuxna. Det är en utmaning att stratifiera patienter och bestämma vilka som passar att behandla med immunterapi (och vilken typ som är mest lämplig). Det här är ett helt nytt sätt att tänka jämfört med dagens hög- respektive lågriskindelning där bedömningen görs utifrån hur väl cancer svarar på cytostatika.

Den inbjudna talaren Crystal Mackall, professor i pediatrik och chef för cancerimmunologi- och immunterapi-programmet vid Stanford University och tidigare chef för pediatrik onkologi vid National Cancer Institute (NCI), är pionjär vad gäller att studera immunterapi mot barncancer. Hon delar upp strategierna för dagens immun-

terapi i 1) Immunmodulerande/immunförstärkande och 2) Artificiella/syntetiska terapier för att initiera ett nytt immunförsvar (PMID 28366678).

Immunmodulerande, checkpoint inhibitors

Framgången med checkpoint-hämmare (anti-PD-1, anti-CTLA-4, anti-PD-L1) har främst visats i tumörer med hög mutationsbörda (som vid exempelvis malignt melanom och icke-småcellig lungcancer) och som därigenom har preexisterande tumorspecifika T-celler. Mackall visade resultat på att monoterapi med antingen ipilimumab (anti-CTLA-4) eller nivolumab (anti-PD-1) hittills inte har visat signifikant effekt mot pediatrika sarkom (Ewing-sarkom, rhabdomyosarkom och osteosarkom), med ett undantag, tumörer i patienter med det sällsynta syndromet ”Bi-allelic mismatch repair deficiency syndrome” där tumörer karakteriseras av en mycket hög mutationsbörda.

fekt ju mindre tumörbörda som finns kvar i patienten. Crystal Mackall klar gjorde också att det finns ett dilemma angående vilken kombinationsbehandling man skulle välja. Marknaden för immunterapi växer otroligt snabbt och det finns för många alternativ och för få patienter inom barnonkologin för att kunna genomföra vettiga studier i god tid. Hon rekommenderar att vi använder djurmodeller för att få fram de mest lovande strategierna och satsa på olika mekanismer. Ett exempel på detta visade hon med nya data från djurförsök med rhabdomyosarkom. Hon observerade att rhabdomyosarkomceller frisläppte G-CSF, en substans som används regelbundet på barnonkologen för att förkorta neutropeniepisoder. G-CSF ökade andelen myeloida immunosupprimerande-celler (MDSC) i denna modell. MDSCs och tumour-associated macrophages (TAMs) kan i sin tur angripas via ett flertal strategier

gare ordförande i VSTB, och Niklas Pal (Stockholm), barnonkolog och representant i VSTB, ett tydligt uppdrag för NOPHO att utveckla och planera pilotprotokoll för patienter med primärt metastaserade Ewing-sarkom, alveolära rhabdomyosarkom, Wilms tumörer och osteosarkom. En stor utmaning är då valet och kombinationen av de enskilda behandlingskomponenterna, vilket kräver ett utvecklat internationellt samarbete och beaktande av kliniska studier hos vuxna och barn, av djurstudier, av cellförsök med mera, för att selektera de säkraste och mest lovande kandidaterna.

Cell-baserade immunterapier

Medan checkpoint-hämmare och strategier mot immunosupprimerande celler likt MDSCs har som mål att aktivera och förstärka immunförsvar som i princip redan finns (vilket ibland kallas för ”release the brake”), tillför cell-baserade immunterapier ett nytt immunförsvar. Då barncancer oftast inte är immunogen alls, behövs syntetiska immunterapier. Principen här är att generera artificiella T-celler som känner igen tumörceller och sedan förstör dem. Mest framgångsrika har så kallade CAR-T-celler varit (chimaeric antigen-receptor T-celler). Dessa celler har en artificiell receptor på ytan med en extracellulär del som likt en antikropp är riktad mot ett tumörantigen och en intracellulär del som blir aktiverad och fortleder svaret vid inbindning av tumörantigenet. I praktiken isolerar man patientens T-celler, genmanipulerar dem med hjälp av virala vektorer, expanderar dem ex vivo och återger dem till patienten. Eftersom cellerna prolifererar i patienten krävs det enbart få celler (cirka en miljon celler per kilogram). Däremot behövs en så kallad lymfopreparativ behandling med cyklofosfamid och fludarabin för att minska antalet lymfocyter i patienten så att CAR-T-cellerna har en bättre chans att expandera.

Inom barnonkologin är B-ALL hittills det bästa framgångsexemplet. Upp till 90 procent av barn med återfall av CD19-positiv B-ALL nådde fullständig remission med behandling av anti-CD19-CAR-T-celler. CD19 finns även på friska B-celler så för att ersätta B-

”De senaste tjugo åren har vi noterat en stagnation och försök till att ytterligare intensifiera behandlingarna har inte gett önskat resultat.”

Mackall drar två slutsatser för pediatrika solida tumörer gällande checkpoint-inhibitorerna: 1) Det krävs kombinationsbehandling med antingen cytostatika som ökar mutationsgraden i tumörerna eller med andra immunaktivatorer som till exempel IL-2 eller IL-7 vilka har visat effekt mot rhabdomyosarkom och Ewing-sarkom i studier från 1990- och 2000-talet. 2) Immunterapi har stor chans att vara en botande behandling om vi behandlar barnen i klinisk remission där enbart ett fåtal maligna celler finns kvar. Den slutsatsen drar hon baserat på att graft-vs-leukaemia-effekter efter allogen stamcellstransplantation för leukemier, effekt av anti-GD2-antikroppar för neuroblastom och effekt av muramyl-tripeptid för osteosarkom har bättre ef-

såsom CSF1R-hämmare, TLR-agonister, muramyltripeptid, interferon, och hämmare av kemotaxis som till exempel CXCR2-hämmare (se nedan). Även kombination med vissa cytostatika (exempelvis gemcitabin, cis-platin, cyklofosfamid) och strålning i låga doser kan förstärka verkan av immunterapi, särskilt vid tumörer med låg mutationsbörda.

Mackalls labb kunde nu visa att hämning av MDSCs förmåga att lämna blodbanan och hamna i tumörvävnad genom att blockera CXCR2 ökade effekten av anti-PD-1 dramatiskt. Likaså kan all-trans retinsyra (ATRA) hämma MDSCs.

Här ser deltagarna Gustaf Ljungman (Uppsala), ordförande i NOPHOs kommitté för solida tumörer och tidi-

cell-funktionen krävs regelbundna infusioner med immunglobuliner. En komplikation som kallas för "cytokine-release syndrome" (CRS) karakteriseras av väldigt höga cytokinnivåer samt feber och influensa-liknande symptom. Sannolikheten för CRS ökar med mängd kvarvarande leukemiceller. Barnonkologen har under decennier samlat en stor kompetens för att kontrollera och behandla behandlingskomplikationer, och hittills har vi inte ett enda dödsfall till följd av CRS i Norden. I svåra fall krävs behandling med anti-IL-6-antikropp (tocilizumab). En stor utmaning är utveckling av resistent kloner i patienten. Resistensmekanismen är antingen förlust av CD19 på ytan eller mutationer som medför att CAR-T-celler inte längre känner igen CD19 på dessa celler. Liknande data presenterade även Jochen Büchner från Oslo, resultat som är del av en internationell studie med CD19-CAR-T-celler. Mackall visar att en utväg i denna desperata situation kan vara CD22-CAR-T-celler. Dessvärre får även många av dessa patienter återfall med CD19/CD22-dubbelnegativa leukemiceller. För att minska risken av denna resistensutveckling föreslår Mackall utveckling av multispecifika CAR-T-celler, alltså till exempel CD19/CD22-CAR-T-celler. Gunilla Enblad, överläkare och professor i onkologi vid Uppsala universitet, presenterade data från den första fas-1 studien med tredje generationens CD19 CAR-T-celler i Sverige på femton vuxna med lymfoblastisk cancer. Studiens fina resultat har nu lett till planer att i nästkommande protokoll utvidga och ge möjlighet att även inkludera barn.

Vilken roll har CAR-T-celler för solida barntumörer? Mackall berättade om egna studier med anti-GD-2-CAR-T-celler mot neuroblastom. Dessa CAR-T-celler är mindre effektiva jämfört med CD19-CAR-T-celler eftersom den chimära GD-2-receptorn inte finns jämnt fördelad på cellytan, utan snarare ackumulerad intracellulärt. Hon hoppas dock att kunna genomföra en klinisk studie med hjälp av alltrans retinsyra (ATRA) och förbud av G-CSF för att minska negativa effekter av MDSCs och en kostimulatorisk signal (4-1BB) som förhindrar att T-celler

"tröttnar" (så kallad T-cell exhaustion). För de flesta solida barntumörer finns dock inga unika antigener på cellytan. Hon föreslår därför att leta efter antigener som är relativt överuttryckt på tumörceller även om de finns på frisk vävnad med. ALK (anaplastic lymphoma kinase) är ett exempel; för att en CAR-T-cell ska kunna aktiveras av en ALK-positiv cell, måste mer än 10 000 molekyler finnas på cellytan vilket inte är fallet för celler från friska vävnader.

Förhoppningen och målet är att vi inom barnonkologin ser fler studier där vi kombinerar syntetiska immunterapi-behandlingar, CAR-T med checkpoint-hämmare, hämmare av det suppressiva immuncellerna och/eller tumörvaccin för att optimera effekten.

provning av nya behandlingar då prognosen skiljer sig åt. Metastaser och återfallstumörer av medulloblastom har enbart cirka fem till tio procent identiska mutationer jämfört med primärtumören. Delvis kan detta förklaras med lågfrekventa preexisterande subkloner i primärtumören som har större potential att metastasera. Därför får man inte dra terapeutiska slutsatser för återfalls- och metastasbehandlingen utifrån analyser av primärtumören. Detta kräver alltid en ny biopsi och analys av antingen metastas eller återfallstumör vilket man inte gör idag.

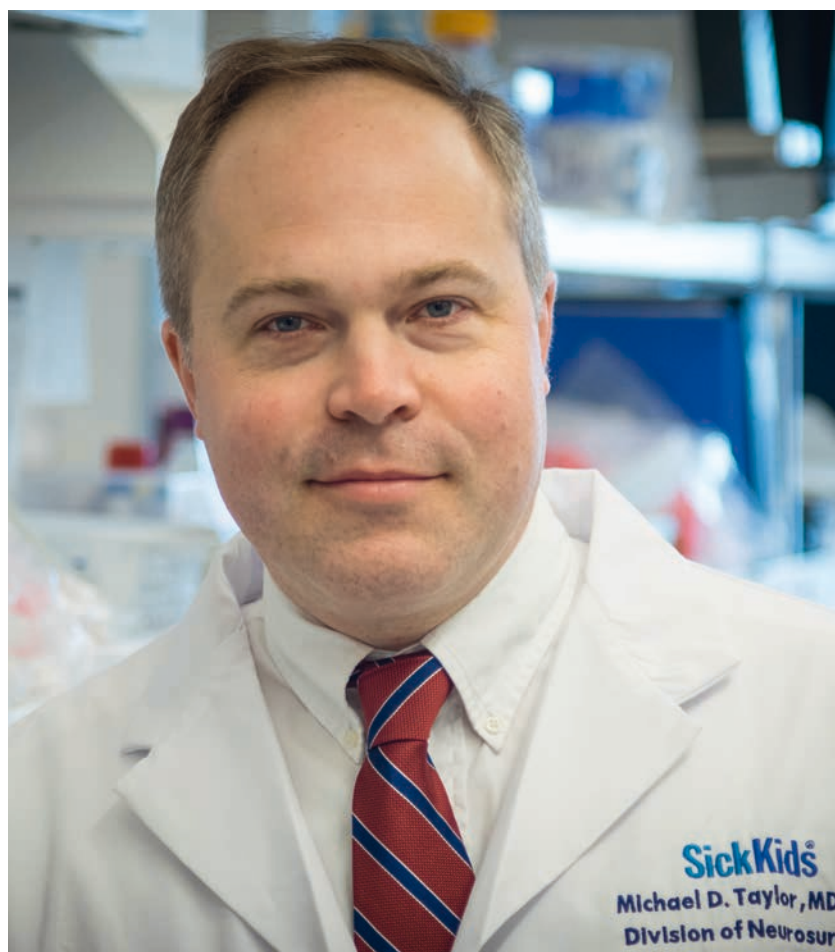
Vidare visade Michael Taylor data som förmodligen kommer att leda till ett paradigmskifte inom medulloblastomforskningen. Hittills har man ut-

"Inom barnonkologin är B-ALL hittills det bästa framgångsexemplet. Upp till 90 procent av barn med återfall av CD19-positiv B-ALL nådde fullständig remission med behandling av anti-CD19-CAR-T-celler."

NYA FRAMSTEG INOM MEDULLOBLASTOM

Michael Taylor, neurokirurg och forskare vid Sick Children's Hospital i Toronto, Kanada, är en av de forskare som ligger bakom de stora landvinningar som gjorts de senaste åren vad gäller karakterisering och gruppering av medulloblastom. Dessa upptäckter har förändrat vårt sätt att se på sjukdomen. Han påpekade att för att lyckas bota fler och skona de som går att bota med mildare behandling behöver vi använda oss av den nya kunskapen vid utformandet av protokoll och nya behandlingsstrategier. I nuläget styr de gamla histologiska indelningarna många studier och därmed riskerar vi att överbehandla vissa patienter, till exempel de som tillhör WNT-gruppen som vi nu vet har god prognos. Om vi inte stratifierar protokoll baserat på genetiken efter de nya grupperingarna riskerar vi att inte få ett rättvisande resultat vid ut-

gått från att medulloblastom metastaserar via cerebrospinalvätskan eftersom metastaserna i princip alltid finns längs hjärnhinnorna. Med djurförsök där han sydde ihop en medulloblastom-sjuk mus med en frisk mus (vad som kallas för parabios) kunde han visa att cancerceller kunde ta sig via blodflödet och metastaserar längs hjärnhinnorna hos den friska musen. Detta innebär, om medulloblastom metastaserar hematogent, som i princip alla högmaligna barntumörer gör så är profylaktisk kraniospinal strålning möjligen inte tillräckligt för att förebygga återfall. Systemisk cytostatikatillförsel under längre tid bör testas. Utöver det så hittade hans labb att CCL2 kan vara överuttryckt i medulloblastommetastaser, en cytokin som spelar roll för olika inflammatoriska tillstånd. När Taylors labb hämmade CCL2 försvann metastaseringspotentialen.



Michael Taylor, neurokirurg och forskare vid Sick Children's Hospital i Toronto, visade data som förmodligen kommer att leda till ett paradigmskifte inom medulloblastomforskningen.

Framöver kan djupare analyser (till exempel enkelcellsekvensering (single-cell seq)) möjligen identifiera även subkloner i primärtumören med metastaseringspotential för att kunna behandla de högst maligna bland de högmaligna cellerna i primärtumören mer effektivt.

INTERNATIONELLT SAMARBETE KRÄVS

Angelika Eggert, ledare av Tysklands neuroblastomstudiegrupp och koordinator för det tyska konsortiet INFORM, presenterade hur kombinationen av två riskmarkörer, överuttryck av telomeras eller mutationer i TERT-promotorn och mutationer i Ras eller p53, kunde identifiera en subgrupp av högrisk-neuroblastompatienter med ultrahög risk.

Gilles Vassal, professor i onkologi vid Paris-Sud-universitetet, chef för klinisk forskning vid Gustave Roussy

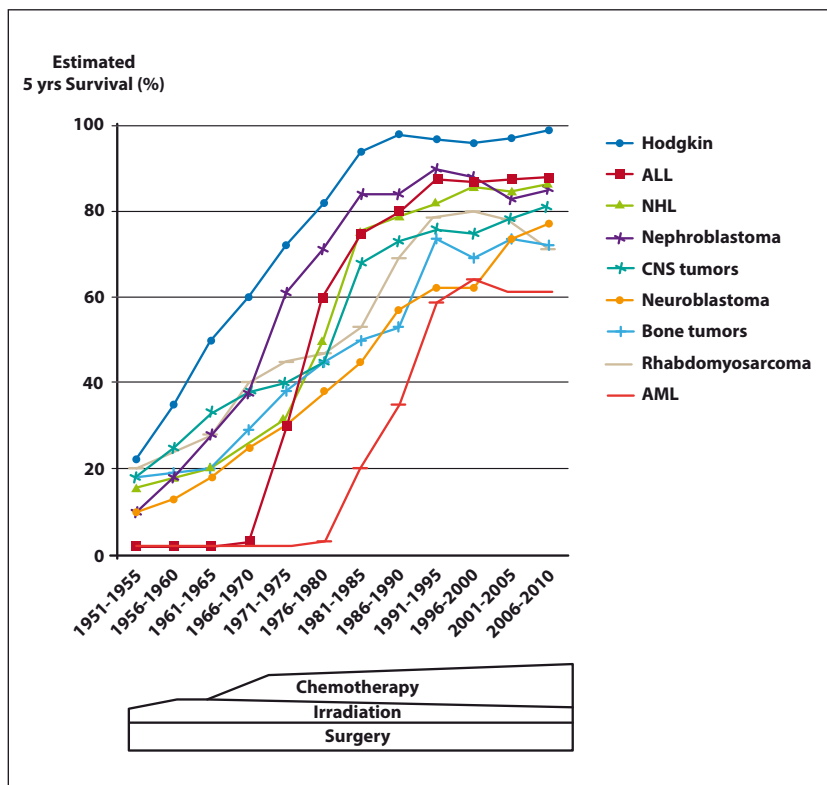
och tidigare president för SIOP Europe (the International Society of Paediatric Oncology), framförde sitt budskap: Mer än 6 000 barn dör av cancer varje år i Europa! Det är alltså den största dödsorsaken till följd av sjukdom hos barn. Ett stort problem för barnonkologin är dock att patientgrupperna är för små för att det ska vara lönsamt för stora läkemedelsbolag att investera pengar i utveckling och stora studier. Därför grundade Gilles Vassal tillsammans med andra barnonkologer i Europa ITCC, Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe, vars mål är att öka tillgängligheten av nya läkemedel för barn med cancer och att koordinera internationellt samarbete. Han förespråkar att framöver utveckla läkemedel baserat på deras verkningsmekanism istället för kliniska indikationer och kräver en prioritering av ut-

vecklingsprojekt baserade på preklinisk vetenskaplig evidens och akademisk diskussion.

Utöver detta jobbar han hårt för att påverka EU:s lagstiftande organ för att öka incitamentet att utveckla, tillämpa och studera läkemedel tidigt inom den pediatrika populationen, påverka och informera om vikten av satsningar på forskning och utveckling av nya behandlingar. Detta genom plattformen ACCELERATE (www.accelerate-platform.eu) för att påskynda innovation inom barnonkologin. En viktig del i detta är även att bryta dogmat att sätta en åldersgräns på 18 i många kliniska studier vilket exempelvis förhindrar att en 16-åring med metastaserat melanom kan inkluderas i nya lovande studier. I Sverige har vi ett ITCC-centrum på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm där det är en del av kliniska prövningsenheten HOPE (Hematologisk Onkologisk Prövningsenhet) och ett i Göteborg, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, där barn kan inkluderas i tidiga internationella kliniska prövningar.

Inom ITCC finns flera projekt där forskarna ägnar sig åt att analysera tumörmaterial från barn med återfall i cancer för att förhoppningsvis kunna hitta specifika förändringar (till exempel kinasmutationer) som kan behandlas med befintliga läkemedel eller studiepreparat, helst inom en klinisk studie. Det tyska programmet heter INFORM (INdividualized Therapy FOR Relapsed Malignancies in Childhood), det holländska iTHER, det engelska SM-PAED. Medan alla dessa program enbart analyserar DNA, DNA-metylering och RNA-uttryck, tar det fransksvensk-dansk-italienska programmet MAPPYACTS också hänsyn till immunologiska parametrar, även om detta befinner sig på ett tidigt stadium. Det är av yttersta vikt för framtida undersökningar att inte ignorera immunprofilen i cancervävnad och blod för att hitta de lämpligaste kombinationsbehandlingarna av small-molecule-hämmare och immunterapi.

I Sverige, berättar Karolinska Institutets nye chef för Klinisk Genetik, Richard Rosenquist Brandell, börjar man nu med ett ambitiöst projekt (Genomics Medicine Sweden) där man



Barncanceröverlevnaden i Sverige 1950–2010 (beräknad femårsöverlevnad för olika diagnoser enligt Barncancerregistrets rapport 2013, "Childhood Cancer Incidence and Survival in Sweden 1984–2010", Gustafsson G, Kogner P, Heyman M). Den dramatiska utvecklingen med ökad överlevnad under åren 1950–1995 har avstannat för de flesta diagnoserna de senaste 10–20 åren.

"Marknaden för immunterapi växer otroligt snabbt och det finns för många alternativ och för få patienter inom barnonkologin för att kunna genomföra vettiga studier i god tid."

bland annat planerar att karakterisera alla nydiagnostiserade barntumörer redan vid diagnos. Sverige har med Science for Life Laboratory en unik infrastruktur av bioteknologi som sköter den tekniska aspekten och bioinformatik som kan hantera, analysera, bearbeta, systematisera och lagra de stora datamängderna. Samtidigt är registren så väl utvecklade att detta skulle kunna leda till en populationsbaserad analys av alla barn med cancer med unika möjligheter att lära oss mer om biologin och korrelationer med behandlingen.

Olli Kallioniemi, direktör för Science for Life Laboratory, visade att en fenotypisk screen med mer än 500 läkemedel på AML-celler från patienter ibland leder till oförväntade upptäckter. Ett exempel var en patient vars celler var känsliga för steroider *in vitro* som egentligen är reserverade för ALL – och patienten svarade sedan även kliniskt på steroider. Kjeld Schmiegelow, studieledare för NOPHO ALL-2008-protokollet, påminde deltagarna om att man inte enbart får fokusera på cancer, utan även på den friska kroppen. Vari-

anter i metaboliserande enzymer kan leda till både förändrad behandlingsframgång (till exempel aktiveras cyklofosfamid av CYP3A5, och polymorfismer med högre aktivitet leder till bättre överlevnad för högrisk T-ALL-patienter) och förändrade biverkningar (exempelvis avgiftas tiopuriner av NUDT15, och mindre aktiva varianter leder till ökat myelotoxicitet).

ALL TOGETHER

Akut lymfoblastisk leukemi är fortfarande barnonkologins framgångssaga där en sjukdom med 100 procents mortalitet förvandlades till en diagnos med mer än 90-procentig överlevnad. Mats Heyman, barnonkolog och docent vid Karolinska Institutet, berättade att fem–sex procent av patienterna fortfarande dör av sjukdomen, medan tre–fyra procent dör till följd av behandlingskomplikationer. De som dör på grund av komplikationer skulle kunna räddas genom sänkning av behandlingsintensiteten och minskning av de mest toxiska behandlingarna. Detta medför dock risken att fler patienter som botas idag får återfall och dör. Samtidigt behöver de fem–sex procent där även den tuffa behandlingen inte leder till bot kvalitativt annorlunda behandling med helt nya behandlingsprinciper. Hur löser man detta dilemma? För det första räcker det inte längre att genomföra studier inom NOPHO-länderna, det är helt enkelt för få patienter i Norden och Litauen tillsammans för att kunna genomföra vettiga studier inom rimliga tidsramar. Därför har NOPHO anslutit sig till ALLTogether, ett stort konsortium som förutom NOPHO innefattar den brittiska gruppen UKALL-UK, den holländska gruppen DCOG, den belgiska gruppen BSPHO, den tyska gruppen COALL och den portugisiska gruppen SHOP, och Mats Heyman har utsetts till koordinator och ansvarig prövare för ALLTogether. Ett stort mål för ett nytt behandlingsprotokoll är att bättre identifiera riskgrupper för att inte överbehandla patienter med god prognos, och att kunna inkludera patienter med dålig prognos i studier med nya experimentella läkemedel. ALLTogether kommer att använda ett helt nytt sätt att definiera relevanta gränser för minimal residual disease

(MRD) för de olika genetiska subtyperna av ALL. Indelningen är viktig för att just kunna särskilja patienter med god och dålig prognos, vilket kan få stor betydelse för risk-indelningen av patienterna.

VIKTIGT STUDERA LIVSKVALITET

God vård till barn med cancer innebär även att se till de faktorer som påverkar livskvaliteten hos barnen och deras familjer. Martha Grootenhuis, Emma Children's Hospital AMC i Amsterdam samt det nystartade nationella Princess Maxima Center i Utrecht, studerar omvårdnad och psykologiska behov för barn med cancer samt metoder att ge stöd till barn och deras familjer för att öka livskvaliteten. Hon belyste vikten av att identifiera psykosociala problem i ett tidigt skede för att kunna inleda en psykologisk intervention så tidigt som möjligt då detta förbättrar effekten. Hennes team utvecklar därför ett webbaserat verktyg för att systematiskt kunna följa utvecklingen av livskvaliteten under den tid man följer barnet.

Caron Strahlendorf, British Columbia Children's Hospital, Vancouver, betonade de stora etiska utmaningarna vid tester av hittills ickebeprövade experimentella behandlingar där patienten och familjen inte kan förvänta sig bot (även om de hoppas) men bidrar till kunskap och utveckling av bättre terapier. Kenny Rodriguez, gynekolog och expert på reproduktiv medicin vid Karolinska Universitetssjukhuset, berättade om möjligheter att konservera fertilitet vilket i prepubertala patienter fortfarande befinner sig på forskningsstadiet.

SÅ ÖKAR HLH-FORSKNING FÖRSTÅElsen AV IMMUNSYSTEMETS KONTROLLROLL

Jan-Inge Henter, chef för Karolinska Institutets Barncancerforskningsenhet och studieledare för två stora internationella studier på hemofagocyterande lymfocytos (HLH-1994 och HLH-2004), berättade om sin forskningsmetodologi vilken han kallar för bidirektionell translationell forskning. När han på 1980-talet först mötte pa-

tienter med det svåra hyperinflammatoriska syndromet var mortaliteten nästan 100 procent. Det fanns alltså ett behov att ta detta kliniska problem in till laboratoriet. Karakterisering av de immunologiska, molekylära och genetiska förändringarna i dessa patienter ledde dock inte bara till bättre diagnostik och diagnoskriterier, utan också till ett rationellt behandlingsprotokoll som kunde tas tillbaka till sjukhuset bestående av immunsuppression, cytostatika med effekt mot myeloida och lymfoida celler och benmärgstransplantation för att bota gendefekten. Familjär HLH (FLH) nedärvs autosomal recessivt och orsakas av olika defekter i cytotoxiciteten av T-celler och NK-celler. Cytotoxicitet är dock inte bara viktigt för att döda infekterade eller elakartade celler, utan även för att stänga av en inflammationsreaktion. Defekter i cytotoxicitet leder alltså till en hyperaktivering av immunförsvaret. Nyligen kunde Jan-Inge Henters grupp visa att kvinnliga heterocygota bärare av FLH-gener har en ökad risk för framförallt

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ **Kostnadsfritt stöd** för vårdpersonal och patienter
- ▶ **Enkelt** – inget inlogg eller lösenord
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort
via info@medicininstruktioner.se

Inom ONKOLOGI finns instruktionsfilmer för vårdpersonal som administrerar på klinik och för patienter som behandlar sig själva

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt



gynekologiska cancerformer och prekanceröser. Eftersom dessa cancerformer är associerade med virusinfektioner och inflammation får man hypotetisera att heterocygota kvinnor lyckas sämre med att bekämpa virusinfektionen som sedan kan förenkla carcinogenesen. Dessutom har de möjligen större problem att dämpa och stänga av den kroniska lokalinflammationen.

Vad är slutsatsen för barnonkologin?

1. Det här är ett viktigt exempel för vikten av cytotoxicitet är för tidig kontroll av cancer.
2. Samtidigt ger det ytterligare en bekräftelse på att immunterapi kan vara ett sätt att kontrollera tidiga stadier av cancer(återfall).

HEDERSFÖRELÄSARE GAV PERSPEKTIV

Jonas Abrahamsson, utvald till årets NOPHO-hedersföreläsare, gav ett övergripande historiskt perspektiv över hur AML-behandlingen framgångsrikt har utvecklats inom NOPHO. Successivt har kliniska studier utvecklats och utvärderats vilket lett till allt fler bota- de barn.

Solida tumörer ansvarar idag för en stor del av de barn som fortfarande dör av cancer. Eftersom det inte finns NOPHO-utvecklade behandlingsprotokoll för solida tumörer har en ny arbetsgrupp bildats, Solid Tumour Committee (STC), som leds av Gustaf Ljungman, professor i barnonkologi från Uppsala. Tanken är att förbättra koordination och utbyte inom de nordiska länderna och utveckla ett sätt att uppdatera varandra om hur man behandlar specifika diagnoser i olika barncancercentra. Ett projekt för STC är koordinering av en nordisk biobank för solida tumörer med målet att inkludera alla fall av barncancer inom Norden. Sedan skall STC också säkerställa

kunskapsutbyte mellan de olika discipliner som är relevanta för diagnos och terapi av solida tumörer: patologer, kirurger, strålterapeuter, genetiker, bioinformatiker – och prekliniker. Att vara en "think tank" inom Norden skall garantera förmågan att pröva huruvida ny preklinisk eller tidig klinisk evidens kan inkorporeras i förslag till kliniska pilotstudier.

För Young NOPHO – en arbetsgrupp för nästa generation av barnonkologer och forskare, var årets möte det största någonsin med 50 deltagare. Konsensus bland deltagarna var Young NOPHO:s ansvar att aktivt medverka till att utveckla nya behandlingsformer, att kräva större insatser vad gäller innovativa behandlingsformer och att betona vikten av translationell forskning – vilket innebär att det måste finnas resurser för unga läkare och forskare att ägna sig åt forskning vilket idag skiljer sig mellan de nordiska länderna.

Nikolas Herold blev, tillsammans med Stine Nygaard Nielsen och Stine Mogensen, NOPHO-pristagare i år. Nikolas visade data på att proteinet SAMHD1 avaktiverar cytarabin i AML-celler, vilket ledde till att patienter med högt uttryck av SAMHD1 svarade sämre på cytarabinbehandlingar. Stine Nygaard Nielsen kunde visa att risken för återfall av ALL i underhållsfas korrelerade med cellernas förmåga att inkorporera 6-tioguanin i DNA:t. Stine Mogensen presenterade ett arbete där hon vill karakterisera ALL-patienter som utvecklar osteonekroser under asparaginas- och steroidbehandling för att kartlägga möjliga mekanismer bakom detta.

SLUTSATSER OCH DISKUSSION

För läkare och forskare har NOPHO:s årsmöte 2017 varit en stor inspiration till att göra stora satsningar för att kunna nå målet från 80 % till 100 % av högkvalitativ överlevnad. Det är ett

viktigt tillfälle där 15 av de runt 40 arbetsgrupperna inom NOPHO möttes och diskuterade utmaningarna inom barnonkologin. Mest sannolikt kommer även morgondagens barncancerbehandling att bestå av olika komponenter där cytostatika, strålning och kirurgi fortfarande används. En genomtänkt kombination med målinriktade terapier och immunterapi vid rätt tidpunkt kan göra skillnad och möjligtvis även reducera mängden cytostatika, optimera tidpunkt för och omfattning av kirurgin samt förfinas strålbehandlingen och därigenom minimera biverkningarna. För att komma vidare krävs internationella samarbeten, prövningsenheter anpassade för barn där nya läkemedel och innovativa experimentella behandlingsstrategier kan testas. Vidare fordras ett gott samarbete med läkemedelsindustrin samt optimering av protokoll för att minska de sena komplikationer som analyser av vår systematiska registrering och uppföljning kunnat identifiera. Vi behöver etablera strukturer inom NOPHO för systematiska molekylära karakteriseringar av tumörer och immunologiska analyser av varje enskilt fall av barncancer. En satsning på detta kommer på sikt att förbättra vår förståelse för den individuella tumörbiologin och ge vägledning till en väl underbyggd kombination av cytostatika, strålning, målinriktade terapier och immunterapi. Innan vi nått målet bör en princip gälla: alla barn skall inkluderas i etiskt granskade och godkända studier. Om vi inte lyckas att bota alla barn, har vi åtminstone det moraliska uppdraget lära oss något för framtida patienter.

Författarnas tack riktas till professor Per Kogner, Karolinska Institutet, för klok rådgivning och faktakontroll.

LINDA LJUNGBLAD, BARNCANCERFORSKNINGSENHETEN, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET/TEMA KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, ASTRID LINDGREN'S BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LINDA.LJUNGBLAD@KI.SE



NIKOLAS HEROLD, BARNCANCERFORSKNINGSENHETEN, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET/TEMA KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, ASTRID LINDGREN'S BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, NIKOLAS.HEROLD@KI.SE

