

UPPSKATTAD VETENSKAPLIG UPPDATERING KRING GLIOM – *ny satsning i Lund kan få uppföljare*

Att stärka bryggorna mellan forskning och klinisk verksamhet och att stimulera samarbete mellan universitetsforskare och kliniker runt utvecklingen av behandlingen av gliom. Det var det viktigaste målet för den första upplagan av "Lund Glioma Symposium" som tidigare i år samlade ett 90-tal deltagare som fick lyssna till ledande internationella experter på malignt gliom, den vanligaste typen av elakartad hjärntumör. Och den korta och intensiva vetenskapliga uppdateringen inom såväl forskning som klinisk behandling av gliom blev så uppskattad att det redan talas om uppföljande satsningar. Det rapporterar **Johan Bengzon**, adjungerad professor i neurokirurgi i Lund.

De flesta konferensdeltagarna kom från Sverige, men även kollegor från de nordiska grannländerna hade prioriterat mötet som samlade såväl prekliniska forskare som kliniker. Att förbättra och individualisera diagnostiken av gliom är aktuella och viktiga frågor som är under stark utveckling, bland annat med stöd av molekylär teknik. Bättre tekniska möjligheter vid neurokirurgi och utveckling av förfinade tekniker i användning av MR- och PET-kamera är en annan stark utvecklingstrend. Att intresset för utvecklingen är stort visar inte minst närvaron av kliniker verksamma inom neuroonkologi, neurologi, neurokirurgi, neuropatologi och neuroradiologi.

Förmiddagen ägnades åt preklinisk forskning med en inledning av professor *Eric Holland*, Fred Hutchinson Cancer Center, University of Washington. Eric Holland är ledande inom utvecklingen av genetiska djurmodeller av gliom och här har utvecklingen varit snabb.

Professor Eric Holland, University of Washington, är ledande inom utvecklingen av genetiska djurmodeller av gliom. Han var keynote speaker och inledde mötet med en översikt av den snabba utvecklingen.





"Att förbättra och individualisera diagnostiken av gliom är aktuella och viktiga frågor som är under stark utveckling, bland annat med stöd av molekylär teknik."

"Med dagens molekylärbiologiska tekniker är det möjligt att introducera de onkogener som är relevanta vid humana gliom i möss på ett cell- och vävnadsspecifikt sätt. På så sätt kan olika aspekter av utveckling av gliom studeras experimentellt."

Med dagens molekylärbiologiska tekniker är det möjligt att introducera de onkogener som är relevanta vid humana gliom i möss på ett cell- och vävnadsspecifikt sätt. På så sätt kan olika aspekter av utveckling av gliom studeras experimentellt.

Eric Holland beskrev också den ambitiösa satsningen på en tumördatabas vid Fred Hutchinson Cancer Center, den så kallade Oncoscape-databasen. Denna resurs, som bland annat innehåller prover från fler än 900 gliompatienter, och som baseras på studier av gliom som utförts med hjälp av The Cancer Genome Atlas (TCGA), kombinerar extensiva molekylärdiagnostiska data med relevant klinisk information. Länken till Oncoscape är: www.oncoscape.sttrcancer.org

SKAPA BIOBANK FÖR BRED FORSKNING

Docent *Lene Ubrbom*, institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet, presenterade därefter ett omfattande arbete som man, inom neuroonkologigruppen i Uppsala, lagt ned på att isolera och karaktärisera tumörstamcellslinjer från humana glioblastom. Tanken är att dessa drygt 40 tumörstamcellslinjer, Human Glioblastoma Cell Culture (HGCC) Resource, ska utgöra en biobank för in vitro- och in vivo-studier till nytta för både grundläggande och translational GBM-forskning. Länken hit är: www.hgcc.se



Professor Guido Reifensberger, keynote speaker, är drivande i utvecklingen och tillämpningen av molekylär diagnostik av primära hjärntumörer.

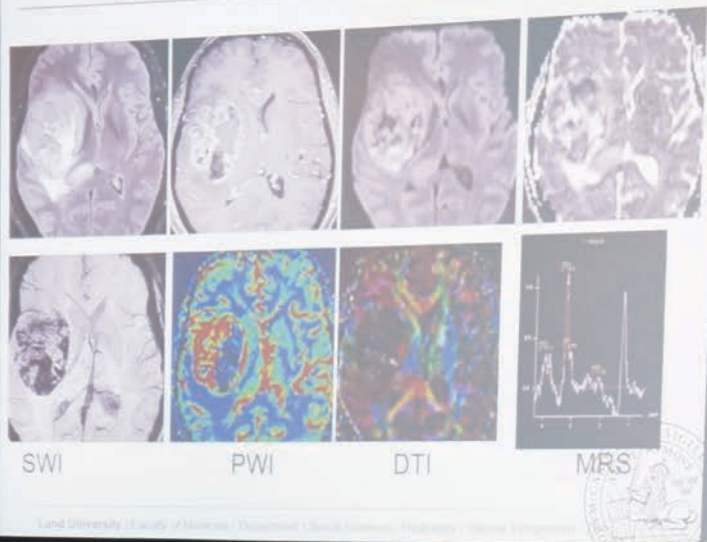
Professor *Mattias Belting*, avdelningen för onkologi, Skånes universitetssjukhus, Lund, talade om den komplexa mikromiljön i glioblastom. Hans forskargrupp är inriktad på kommunikation och signalering mellan tumörceller och tumör-/stromaceller, framförallt genom utbyte av tumörmikrovesikler och exosomer. Exosomer och mikrovesikler studeras även som potentiella biomarkörer för tumörprogression.

Mattias Belting ägnar i sina studier särskilt intresse åt stressinducerad signalering i glioblastom. Signalkaskaden som induceras av hypoxi i tumören selekterar aggressivare och mer invasiva tumörcelleskloner som är anpassade till den hypoxiska tumörmikromiljön. Signalvägarna för adaptation till hypoxi, som resulterar i resistens mot flera konventionella cytostatika, kan dock utgöra targets för utveckling av nya och effektivare behandlingsmetoder. En aktuell publikation från gruppen är: Hypoxia regulates global membrane protein endocytosis through caveolin-1 in cancer cells, E. Bourseau-Guilmain et al. *Nature Communications*, 2016.

MODELLSYSTEM GER NYA INSIKTER

Rolf Bjerkevig, Bergen, talade om gliomcellinjer för studium av utvecklingen av både primära (gliom) och sekundära (meta-

Docent Lene Ubrbom, Uppsala, presenterade ett omfattande arbete som lagts ned på att isolera och karaktärisera tumörstamcellinjer från humana glioblastom, en satsning som nu kan ligga till grund för ytterligare studier.



SWI

PWI

DTI

MRS

Lund University | Faculty of Medicine | Department of Clinical Neurophysiology | Neuroimaging | Clinical Neurophysiology



Professor Pia Maly Sundgren, Lund, undersöker möjligheten att tidigt diagnostisera och förutspå vilka patienter med höggradiga gliom som svarar, respektive inte svarar, på den givna behandlingen.

saser) hjärntumörer. Rolf Bjerkvig fokuserade på xenograft-modeller (human tumör till mus). För närvarande är det klart att ingen av de nuvarande djurmodellerna återspeglar alla aspekter av humana gliom. Ändå har de olika modellsystemen givit viktiga insikter i specifika mekanismer för tumörutveckling.

Johan Bengzon, avdelningen för neurokirurgi och Lunds Stamcellscentrum, presenterade experimentell forskning som har visat att stamceller, tagna från benmärgens stödjevävnad, så kallade multipotenta mesenkymala stamceller, kan injiceras (transplanteras) till hjärntumörer hos försöksdjur. Forskningen har visat att dessa transplanterade celler effektivt och specifikt infiltrerar tumören och dess utlöpare i hjärnan. Johan Bengzon visade också att mesenkymala stamceller kan användas som bärare för tumöravdödande substanser.

Förmiddagssessionen avslutades med en rad kortare abstractpresentationer, ett inslag som visade på en ansenlig bredd inom svenska preklinisk hjärntumörforskning.

Under eftermiddagen bjöds så på kliniskt orienterade föredrag.

Professor Guido Reifenberger, Institut für Neuropathologie, Düsseldorf, var – jämte Eric Holland – keynote speaker. Reifenberger har varit en av de drivande i utvecklingen, och framförallt tillämpningen av molekylär diagnostik av primära hjärntumörer.

Just den molekylära diagnostiken har nu resulterat i en mer nyanserad bild av det spektrum av tumörer som finns inom gliomgruppen. Tack vare dessa nyvunna insikter om

gliom har Reifenberger varit med om att omarbete och modifiera WHO-klassifikationen av gliom (*International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading*, se referenslistan).

TIDIG BEDÖMNING AV BEHANDLINGSEFFEKT

Utveckling sker inte bara inom den molekylära diagnostiken utan även i högsta grad inom det område som benämns neuroimaging. Professor Pia Maly Sundgren, Lund, undersöker möjligheten att tidigt diagnostisera och förutspå vilka patienter med höggradiga gliom som svarar, respektive inte svarar, på den givna behandlingen. Med sådan information skulle man kunna ge möjlighet att tidigt i behandlingen byta till andra cytostatika hos dem som inte svarar på den initialt givna behandlingen. En radiologisk teknik som skulle kunna ge svar på denna fråga är avancerad MRI och så kallade *parametric response maps* för att några veckor in i behandlingen kunna göra en bedömning. Fungerar detta, vilket initiala studier talar för, skulle en mer skräddarsydd behandling kunna ges till varje patient, något som förhoppningsvis kan innebära både längre överlevnad och bättre livskvalitet.

Ian Law, Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET, Rigshospitalet, Köpenhamn, presenterade kombinerad användning av MRI och PET. En av slutsatserna från Laws anförande är att volymen av residualtumör efter operation av gliom är av stor betydelse för prognosen.

En central presentation under den kliniska delen av symposiet stod Sara Kinbult, överläkare på VO onkologi, SUS,



Peter Siesjö, docent i neurokirurgi i Lund, fokuserade på immunterapi vid glioblastom, en typ av behandling som på senare år gjort ett åter-tåg in i kliniken.



"Immunterapi vid cancersjukdom har på senare år gjort ett relativt framgångsrikt återtag in i kliniken."

Lund, för. Sara Kinhult sammanfattade nyligen genomförda kliniska studier inom gliomfältet. I senare års studier har effekten av kemoterapi vid lågradiga gliom lyfts fram. Nu föreligger definitiva resultat från RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 98-02 som visar kraftigt förlängd överlevnad i kombination med strålbehandling och PCV (prokarbazin, CCNU [lomustin] och vinkristin), jämfört med enbart PCV. Detta rekommenderas nu som standardbehandling för patienter med lågradiga gliom och som bedöms vara i gott skick. För patienter som är i sämre skick eller är äldre måste man göra ett individuellt ställningstagande till behandling med enbart strålning eller enbart cytostatika, beroende på bland annat tumörvolym, lokalisering och samsjuklighet.

VIKTIGT MED KOMBINATIONSBEHANDLING

Efter publicerade långtidsuppföljningar av behandling av patienter med anaplastiska oligodendrogliom – med samtidig deletion av 1p och 19q – har behandlingsriktlinjerna för den här patientgruppen förtydligats. Även här rekommenderas nu

en kombination av strålbehandling till 59,4 Gy följt av 4–6 cykler PCV. För patienter med anaplastiska astrocytom finns inga motsvarande studier, men tillgängliga data talar ändå för att strålbehandling och temozolomid (som vid glioblastom) är ett rimligt alternativ.

För patienter med glioblastom finns inga nypublicerade data som förändrat nuvarande behandlingsrekommendationer. Strålbehandling till 60 Gy med konkomitant och adjuvant temozolomid är fortsatt standard för alla patienter som bedöms kunna tolerera denna behandling. För äldre och skörare patienter rekommenderas hypofraktionerad strålbehandling vid ometylerad MGMT-promoter (eller okänt MGMT-status) eller 6 cykler temozolomid vid metylerad MGMT-promoter. En nyligen publicerad studie ger stöd för att – till patienter med dålig funktionsstatus – kunna ge en mycket hypofraktionerad strålbehandling, 25 Gy på 5 fraktioner, med bibehållen tumöreffekt och utan att riskera svåra biverkningar.

Immunterapi vid cancersjukdom har på senare år gjort ett relativt framgångsrikt återtag in i kliniken. Ana Carneiro, överläkare vid Skånes Onkologiska Klinik, Lund, och Peter Siesjö, docent i neurokirurgi, Lund, talade om just immunterapi vid glioblastom. Ana Carneiro lade tonvikt vid reglering och blockad av "immune check points" såsom PD-1 proteinet, vid immunterapi. Peter Siesjö berättade bland annat om en, i Lund, planerad immunterapistudie av glioblastom med framrenade, bestrålade, autologa tumörceller i kombination med farmakologisk hämning av den i glioblastom uttalade immunsuppressionen.



Den korta och intensiva vetenskapliga uppdateringen kring gliom blev så uppskattad att den kommer att följas av liknande satsningar.

SNABB TEKNISK UTVECKLING

Den kirurgiska behandlingen har det senaste decenniet utvecklats tekniskt och *Maria Zetterling*, överläkare vid neurokirurgen i Uppsala, berättade om det numera rutinmässiga användandet av MRI-baserad neuronavigation vid resektion av gliom. Protoporfyrinderivatet 5-aminolevulinsyra tas upp och anrikas i högmaligna gliom och vid belysning med UV-ljus, inbyggt i operationsmikroskopet, fluorescerar denna substans och därmed syns tumörvävnad avsevärt bättre. Även denna teknik används nu rutinmässigt. Intraoperativ MR (iMR) används än så länge inte i Sverige men väl i Danmark och det är förmodligen bara en tidsfråga innan iMR introduceras även i vårt land. Vakenkirurgin, framförallt vid tumörer belägna nära talcentrum, har fått en renässans och även detta berörde *Maria Zetterling*.

Symposiet, som arrangerades på Grand Hotell i Lund den 9 februari, avslutades med korta kliniska abstractpresentationer och efterföljande mingel samt middag.

Den korta och intensiva vetenskapliga uppdateringen, som var den första i sitt slag, föll väl ut enligt organisatorerna. Det finns ett behov av liknande möten och konferensen får sannolikt uppföljare.

Bakom symposiet stod *Johan Bengzon*, adjungerad professor i neurokirurgi, *Elisabeth Englund*, docent i patologi, *Mattias Belting*, professor i onkologi och *Pia Maly Sundgren*, professor

i diagnostisk radiologi, samtliga vid Skånes universitetssjukhus i Lund. Sydsvenska Onkologiska Sällskapet genom docent *Anders Biörklund*, och LU Cancer bidrog ekonomiskt till att symposiet kom till stånd.

REFERENSER:

1. The Human Glioblastoma Cell Culture Resource: Validated Cell Models Representing All Molecular Subtypes. Xie Y, Bergström T, Jiang Y, Johansson P, Marinescu VD, Lindberg N, Segerman A, Wicher G, Niklasson M, Baskaran S, Sreedharan S, Everlien I, Kastemar M, Hermansson A, Elfineh L, Libard S, Holland EC, Hesselager G, Alafuzoff I, Westermark B, Nelander S, Forsberg-Nilsson K, Uhrbom L. *EBioMedicine*. 2015 Aug 15;2(10):1351-63. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.026. eCollection 2015 Oct

2. Hypoxia regulates global membrane protein endocytosis through caveolin-1 in cancer cells
E. Bourseau-Guilmain, J.A. Menard, E. Lindqvist, V. Indira Chandran, H.C. Christianson, M. Cerezo Magana, J. Lidfeldt, G. Marko-Varga, C. Welinder, M. Belting
Nature Communications, Published 20 April 2016, doi:10.1038/ncomms11371

3. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. Louis et al. *Brain Pathology* Volume 24, Issue 5, pages 429-435, September 2014

JOHAN BENGZON, ADJUNGERAD PROFESSOR I NEUROKIRURGI
AVDELNINGEN FÖR NEUROKIRURGI OCH LUNDS STAMCELLSCENTRUM

FOTO: GUNNAR GUNNARSSON, VO NEUROKIRURGI, SUS, LUND

