

# ELEKTRISKA FÄLT

## och IMMUNTERAPI

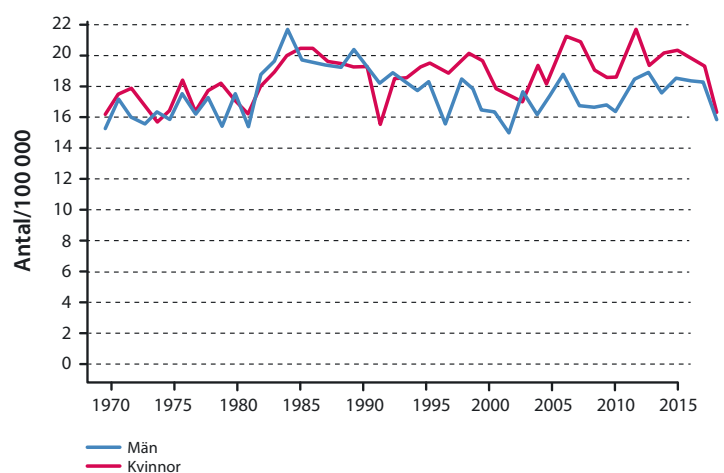
### – nya möjligheter mot glioblastom

Den statistiska prognosen är fortfarande dyster för de som drabbas av glioblastom, den svåraste formen av hjärntumör, men under 2000-talet har det ändå skett väsentliga framsteg som förlängt överlevnaden och förbättrat livskvaliteten. De senaste åren har en ny behandlingsmetod med elektriska fält (TFields, tumour treating fields) introducerats och godkänts, och det pågår en rad fas III-studier med bland annat olika immunterapeutiska metoder. Vilka framtidsperspektiv kan skönjas inom glioblastomområdet? Onkologi i Sverige har intervjuat två av landets ledande experter på hjärntumörer, **Roger Henriksson**, senior professor vid institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå universitet och **Sara Kihult**, överläkare vid verksamhetsområde hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus.

V arje år diagnostiseras i Sverige cirka 1 400 fall av tumörer i hjärna och ryggmärg, ungefär lika många hos män som hos kvinnor. Den åldersstandardiserade incidensen har ända sedan 1960-talet varit relativt konstant, cirka 15-20 fall per 100 000 invånare och år (figur 1). Detsamma gäller dödligheten, som (av hittills okänd anledning) är högre för män, omkring 8-10 dödsfall per 100 000 invånare och år jämfört med ungefär 5-7 dödsfall per 100 000 för kvinnor (figur 2). Numera avlider i vårt land cirka 600 personer årligen på grund av hjärntumör och cancer i övriga nervsystemet.

Enligt modern diagnosklassifikation finns det mer än hundra olika former av hjärntumörer. De fyra mest kända huvudtyperna är astrocytom WHO grad I, astrocytom WHO grad II, astrocytom WHO grad III och astrocytom WHO grad IV (som också kallas glioblastom eller glioblastoma multiforme). Klassifikationen kan ibland vara lite förvirrande; exempelvis slår man i vissa forskningssammanhang och statistiska tabeller ihop astrocytom grad III och IV till en gemensam diagnosgrupp som kallas högmaligna gliom, medan grad I och II betecknas som lågmaligna gliom (som har betydligt bättre prognos). Den här artikeln kommer så gott som uteslutande att handla om astrocytom grad IV, och i fortsättningen används benämningen glioblastom.

INCIDENS AV HJÄRNTUMÖRER I SVERIGE 1970-2016

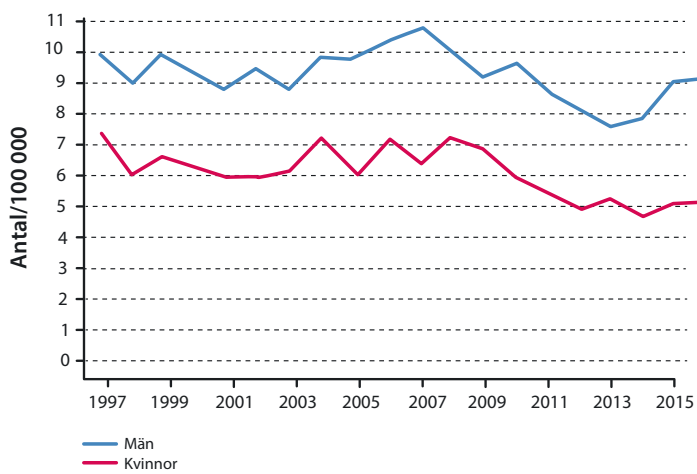


Figur 1. Den åldersstandardiserade incidensen av alla former av hjärntumörer och cancer i övriga nervsystemet hos personer 20 år och äldre har varit tämligen konstant i vårt land ända sedan 1970-talet. Ungefär lika många fall diagnostiseras hos kvinnor som hos män. (Statistik från Cancerregistret, diagrammet hämtat från Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer, september 2018, sid 6.)





#### MORTALITET I HJÄRNTUMÖRER I SVERIGE 1997-2016



Figur 2. Åldersstandardiserad mortalitet i hjärntumörer hos personer 20 år och äldre i Sverige år 1997-2016. Dödligheten är högre hos män än bland kvinnor, och under det senaste årtiondet har dödligheten minskat något, särskilt hos kvinnor. (Statistik från Cancerregistret, diagram från Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer, september 2018, sid 9.)

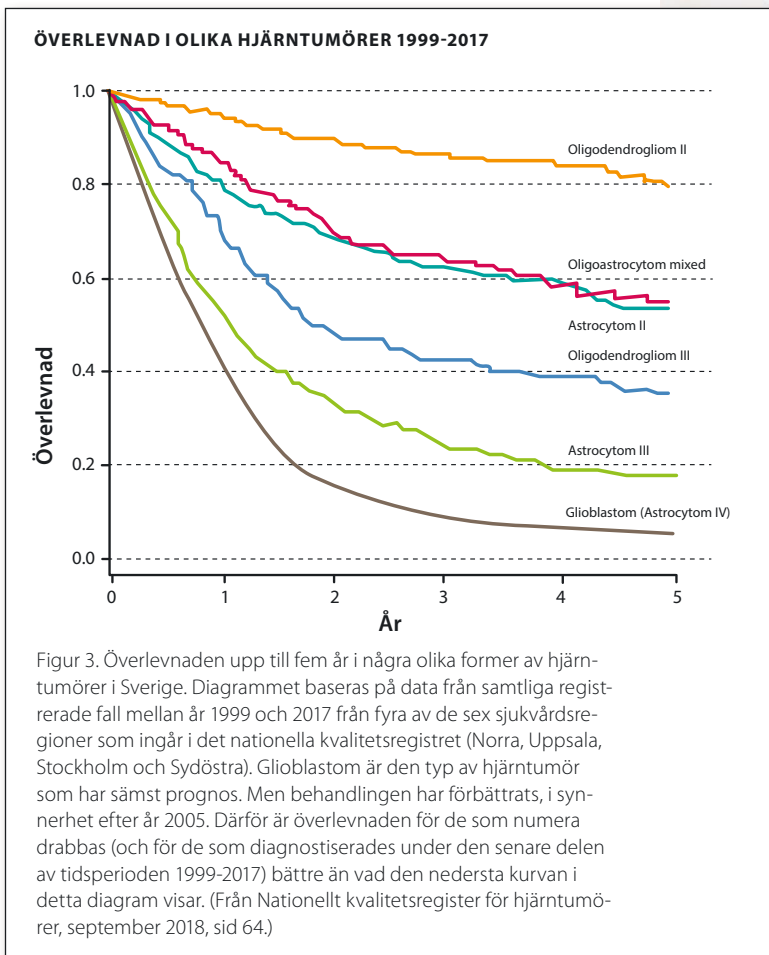


## ••• glioblastom

Glioblastom är både den vanligaste och svåraste formen (figur 3) och svarar för cirka 35 procent av de primära maligna hjärntumörerna hos vuxna. I vårt land får varje år omkring 400 personer diagnosen glioblastom, och vanligaste insjuknandeålder är 55–75 år. Trots de förbättringar som skett<sup>1,2</sup> är medianöverlevnaden inte längre än cirka 15 månader. Ungefär en fjärdedel av glioblastopatienterna lever längre än två år efter diagnosen och femårsöverlevnaden är cirka fem procent. Men det finns också exempel på långtidsöverlevare som har sluppit återfall och som kan betraktas som helt botade från sin svåra sjukdom.

– De allra flesta fall av glioblastom är sporadiska, det vill säga orsakerna till att tumörerna har uppkommit är okända, säger Sara Kinhult. Det finns ingen stark ärftlighet, men i ungefär fem procent av fallen har en annan person inom familjen också drabbats av någon form av hjärntumör. Man har inte identifierat någon enskild genetisk faktor som förklarar detta; troligen är det fråga om en kombination av flera olika genvarianter som var och en medför mycket låg risk men som tillsammans kan ge denna riskökning i vissa familjer.

Sara Kinhult betonar att de flesta patienter med glioblastom behöver både neurologisk rehabilitering och cancerrehabilitering, och det är viktigt att sjukvården inte försummar sådana insatser.





Det finns dock en del mycket ovanliga ärftliga sjukdomar som orsakas av mutationer som samtidigt ökar risken för glioblastom och även för flera andra cancerformer. Några exempel är neurofibromatos typ 1 och typ 2 (som orsakas av mutationer i *NF1* och *NF2*), Li-Fraumenis syndrom (mutationer i *TP53*), Turcots syndrom (mutationer i *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6* och *APC*) och tuberös skleros (mutationer i *TSC1* och *TSC2*). Om någon sådan orsak till hjärntumören misstänks kan utredning och uppföljning vid cancergenetisk mottagning bli aktuell.

#### JONISERANDE STRÅLNING – EN KÄND RISKFAKTOR

– Den enda yttre miljöfaktor som vi säkert vet ökar risken för glioblastom är joniserande strålning, fortsätter Sara Kinhult. Det kan till exempel vara strålning från kärnvapenprov, relativt höga doser av röntgenstrålning och strålning som avges från vissa radioaktiva ämnen. När det gäller flera andra cancerformer vet vi att risken att drabbas påverkas av våra levnadsvanor, till exempel tobaksrökning och alkoholkonsumtion, men man har inte funnit någon sådan koppling mellan livsstilsfaktorer och glioblastom.

Vår ökade användning av mobiltelefoner och dess eventuella samband med uppkomsten av hjärntumörer har under många år livligt debatterats. Den elektromagnetiska strålning som avges från mobiltelefoner är icke-joniserande, och den bedöms vara betydligt mindre hälsofarlig än joniserande. Men även icke-joniserande strålning med hög intensitet (stor fältstyrka) kan vara potentiellt skadlig, till exempel genom att ett strömflöde induceras i kroppen eller genom att en viss vävnad värms upp.

Det har gjorts flera större och mindre undersökningar som försökt klarlägga om strålning från mobiltelefoner och trådlösa hemtelefoner ökar risken för hjärntumörer, och studierna har gett varierande resultat. En orsak till detta kan vara att det är ett svårt forskningsområde. Användningen av mobiltelefoner har länge varit så allmän att det är svårt att få fram tillförlitliga, ”matchande” kontrollgrupper. Och vid fall-kontrollstudier kan skattningen av den tid som man tror sig ha pratat i mobiltelefonen skilja sig åt mellan grupperna, exempelvis så att de som drabbats av hjärntumör omedvetet ”minns bättre” och överskattar sin användning av mobiltelefonen jämfört med de som inte har fått några hälsoproblem.

– Om det skulle finnas en riskökning förknippad med mobiltelefoner så är den i så fall liten, säger Roger Henriksson. Men det kan inte uteslutas att onormalt hög och långvarig användning av vissa trådlösa hemtelefoner eller mobiltelefoner som avger mycket strålning kan vara en bidragande riskfaktor i enskilda fall. Det pågår nu flera studier som försöker utvärdera vilka effekter som användning av mobiltelefoner kan ha på lång sikt, och förhoppningsvis kan resultaten från dessa ge klarare besked.

”Om behandling med TTFields visar sig ge lika goda resultat i den kliniska verkligheten som i den publicerade randomiserade studien är det ett stort framsteg”, säger Roger Henriksson.





## ••• glioblastom

### HÖG RISK FÖR VENTROMBOS

Flera epidemiologiska studier har visat att risken för glioblastom och övriga gliom är betydligt lägre för personer som har astma och andra former av allergier<sup>3</sup>. Enligt en metaanalys<sup>4</sup> hade allergi/astma-patienterna närmare 40 procent lägre risk att drabbas jämfört med de som inte hade allergiska sjukdomar.

– Den lägre risken för personer med astma och allergi är ett fynd som ofta återkommer i epidemiologiska studier, men än så länge vet vi inte exakt vad detta beror på, kommenterar Sara Kinhult. En hypotes är att personer med allergi och astma har ett överaktivt och mer aggressivt immunförsvar som gör att vissa immunologiska celler har större möjlighet att på ett tidigt stadium attackera och eliminera glioblastomceller innan de hinner bilda tumörer.

Det är väl känt att de flesta cancersjukdomar och behandlingen av dessa medför ökad risk för ventrombos. Enligt en stor engelsk databasstudie var genomsnittsriskerna för alla typer av cancerpatienter att drabbas av VTE (venös tromboembolism) 3,6 gånger högre än för åldersmatchade kontrollpersoner. För patienter med hjärntumörer var risken mer än tjugo gånger förhöjd, och allra högst risk hade patienterna med glioblastom; man räknar med att mellan 24 och 30 procent av dessa drabbas av ventrombos.<sup>5,6</sup>

Varför glioblastom är förenat med så hög risk för blodpropp är inte klarlagt. Orsaken är inte bara att hjärntumörpatienter ofta får neurologiska problem och därför blir mer immobiliserade än andra cancerpatienter, utan glioblastomet i sig tycks stimulera uppkomsten av tromboser i högre grad än andra cancerformer. Det anses bland annat bero på att sjukdomen medför en uppreglering av en rad faktorer som aktiverar koagulationskaskaden, exempelvis tumörrelaterade proteiner som TF (tissue factor) och cirkulerande mikropartiklar<sup>7</sup>.

### ALLTMER FÖRFINADE TEKNIKER

Kirurgi, strålbehandling och cytostatika är grundpelarna i nuvarande standardbehandling av glioblastom.<sup>8,9</sup> Operation har sedan länge varit den primära behandlingen, med undantag för de patienter som av olika skäl inte kan opereras.

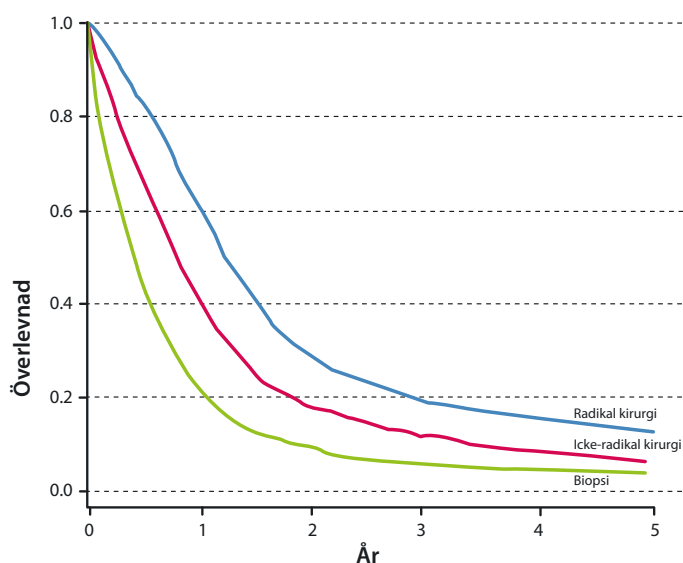
– Eftersom glioblastom är aggressiva och snabbväxande tumörer bör operationen göras så snart som möjligt efter diagnosen, säger Sara Kinhult, som är ordförande i den stora arbetsgrupp som på uppdrag av Regionala cancercentrum i samverkan (RCC) har utarbetat det senaste nationella vårdprogrammet för hjärntumörer<sup>10</sup>. I vårdprogrammet anger vi att målet bör vara att patienten opereras inom två veckor från radiologisk diagnos. Den basala diagnostiska undersökningen är oftast datortomografi hjärna, men numera görs som regel en kompletterande undersökning med magnetkamera för att få mer exakt information om tumörens utbredning, spridning och karaktär. Sedan några år tillbaka utförs också inom ett par dygn en postoperativ MR-undersökning för att kontrollera om det finns kvarvarande tumörvävnad.

De neurokirurgiska teknikerna har alltmer förfinats, och vid operation används idag ofta så kallad neuronavigation och ultraljud för att öka precisionen och säkerheten. År



mottagning →

#### BETYDELSEN AV KIRURGISK RADIKALITET 1999-2017



Figur 4. Överlevnaden upp till fem år vid högmaligna gliom (där glioblastom är den största gruppen) hos patienter som genomgått radikal respektive icke-radikal kirurgi. Högst överlevnad hade de patienter där tumören helt kunde opereras bort, medan överlevnaden var sämre hos de patienter som genomgått icke-radikal kirurgi eller enbart biopsi. Diagrammet baseras på kvalitetsregisterdata från år 1999-2017 från de fyra sjukvårdsregionerna Norra, Uppsala, Stockholm och Sydöstra. (Från Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer, september 2018, sid 67.)

2000 publicerades en undersökning<sup>11</sup> som visade att en aminosyra som finns naturligt i kroppen, 5-ALA (5-aminolevulinsyra), kan användas som ett hjälpmedel vid hjärntumörkirurgi. Patienten får ett antal timmar före operationen dricka en lösning med 5-ALA (Gliolan<sup>®</sup>), som omvandlas till porfyrin, ett ämne som ackumuleras i cancer-celler, bland annat glioblastomceller. När tumören belyses med blått ljus sänder porfyrinet ut ett röttviolett fluorescerande ljus som gör det lättare för neurokirurgen att skilja tumörvävnad från normal hjärnvävnad.

– Numera är användning av 5-ALA standard vid glioblastomoperationer i vårt land, kommenterar Sara Kinhult. Det finns visserligen inga prospektiva randomiserade studier som bevisar att radikal operation förlänger patienternas överlevnad, men vårt nationella kvalitetsregister och flera retrospektiva studier talar för att patienternas chans till längre överlevnad ökar om så stor del som möjligt av tumören avlägsnas (figur 4).

"Behandling med temozolomid samtidigt med strålterapi är det enskilt största genombrott som skett inom glioblastomområdet under de senaste årtiondena", säger Sara Kinhult.

## ••• glioblastom

I en sådan studie<sup>12</sup> analyserades resultaten från operationer av 416 glioblastompatienter med bland annat MR-undersökningar. Uppföljningen visade att överlevnaden var betydligt längre för de patienter vars tumör till 98 procent eller mer hade avlägsnats (och detta oberoende av övrig behandling). Deras medianöverlevnad var 13 månader, jämfört med 8,8 månader för de patienter där mindre än 98 procent av tumören hade opererats bort.

### STRÅLBEHANDLING OCH CYTOSTATIKA

Strålbehandling och cytostatika efter operationen har också visat sig förlänga överlevnaden för patienter med glioblastom. Fram till början av 2000-talet gavs vanligen strålbehandling med start några veckor efter operationen, och först när strålbehandlingen hade avslutats påbörjades adjuvant cytostatikaterapi, vanligen cytostatikakombinationen PVC (prokarbizin, vinkristin och lumustin/CCNU).

År 2005 skedde dock ett genombrott, då det publicerades en randomiserad fas III-studie<sup>13</sup> som visade kraftigt förbättrade resultat när behandling med temozolomid (75 mg/m<sup>2</sup> dagligen) gavs samtidigt med strålbehandlingen (2 Gy per tillfälle, fem dagar i veckan under sex veckor, totalt 60 Gy). Därefter följde adjuvant behandling med temozolomid (sex kurer med 150-200 mg/m<sup>2</sup> dagligen i fem dagar under varje 28-dagarscykel).

I studien ingick 573 glioblastompatienter från 85 olika behandlingscentra. Majoriteten, 84 procent, hade genomgått kirurgi. Därefter fick 286 av patienterna strålbehandling. Den andra gruppen, 287 patienter, fick dessutom samtidigt med strålbehandlingen temozolomid och därefter adjuvant terapi med temozolomid.

Resultaten visade stora fördelar för den grupp som fått tilläggsbehandling med temozolomid. I denna grupp var tvåårsöverlevnaden 26,5 procent jämfört med endast 10,4 procent i den grupp som fått enbart strålbehandling. Medianöverlevnaden var 14,6 månader jämfört med 12,1 månader.

En uppföljande studie publicerad fyra år senare<sup>14</sup> visade att dessa positiva resultat höll i sig även på längre sikt. I den grupp som fått temozolomid samtidigt med strålbehandlingen var femårsöverlevnaden 9,8 procent jämfört med endast 1,9 procent för den grupp som inte fått detta tillägg till strålbehandlingen.

– Temozolomid samtidigt med strålterapi blev snabbt standardbehandling i hela världen och är det enskilt största genombrott som skett inom glioblastomområdet under de senaste årtiondena, säger Sara Kinhult. Behandlingen är lätt att genomföra och dessutom relativt skonsam, vilket gör att även äldre och skörare patienter klarar av att genomgå den.

Angiogeneshämmaren bevacizumab har i FASS flera indikationer som tilläggsbehandling vid ett antal cancersjukdomar, dock inte glioblastom. I en internationell fas III-studie<sup>15</sup> omfattande 458 patienter gavs bevacizumab som tillägg till strålbehandling och temozolomid vid nydiagnostiserat glioblastom. Resultaten visade att den progressionsfria överlevnaden förlängdes hos den grupp som fick tillägg med bevacizumab; 10,6 månader jämfört med 6,2 månader för kontrollgruppen. Bevacizumab-patienterna behöll också

så förhållandevis god livskvalitet under längre tid, och deras behov av kortisonbehandling var lägre. Däremot kunde man inte påvisa några signifikanta skillnader i total överlevnad.

– Även om bevacizumab inte förlänger den totala överlevnaden så ser man vissa positiva effekter på livskvaliteten, kommenterar Roger Henriksson, som är en av författarna till studien. Man kan säga att bevacizumab är ”ett dyrt kortison”, men läkemedlet kan snabbt minska det intrakraniella trycket vid hjärnödem utan att man får de besvärliga biverkningar som höga doser kortison orsakar, vilket har stor betydelse för många patienters livskvalitet.

### TUMOUR TREATING FIELDS – NY BEHANDLINGSMETOD

De senaste åren har det utvecklats en helt ny behandlingsmetod mot glioblastom, TTFields (Tumour Treating Fields, Optune<sup>®</sup>). Metoden innebär att en bärbar apparat genererar vågformade elektriska växelvärdar som riktas mot tumörområdet via keramiska plattor som fästs på det rakade huvudet. De alternerande elektriska fälten har intermediär frekvens (200 kHz) med låg intensitet och påverkar bland annat elektriska laddningar i cellerna så att mikrotubuli och cellspolen skadas i snabbväxande cancerceller. Det bidrar till att bromsa celldelningen och inducera apoptos i glioblastomcellerna men anses inte påverka friska, vilande celler.

I en öppen randomiserad fas III-studie<sup>16</sup> med sammanlagt 695 nydiagnostiserade glioblastompatienter från 83 centra utvärderades effekterna av TTFields som tillägg till underhållsbehandlingen med temozolomid efter sedvanlig operation samt strålterapi kombinerat med temozolomid. Två tredjedelar (466 patienter) fick underhållsbehandling med både TTFields och temozolomid, medan en tredjedel (229 patienter) enbart fick temozolomid. TTFields gavs under minst 18 timmar per dygn och pågick i upp till 24 månader, alltså även efter det att de 6-12 cytostatikakurerna med temozolomid hade avslutats. Uppföljningstiden var minst 24 månader, medianuppföljningstid 40 månader.

Resultaten visade att den progressionsfria medianöverlevnaden från tidpunkten för randomisering var 6,7 månader i den grupp som fick TTFields plus temozolomid och 4,0 månader för de som enbart fick temozolomid som underhållsbehandling. Den totala medianöverlevnaden var 20,9 månader i TTFields/temozolomid-gruppen och 16,0 månader i temozolomid-gruppen. Biverkningarna var ungefär likvärdiga i de båda grupperna, bortsett från att cirka hälften av de som behandlades med TTFields/temozolomid fick milda till måttliga hudbesvär av de strömmande keramiska plattor (”transducerarray gelpads”) som fästs på huvudet och förmedlar de elektriska fälten.

I en senare publicerad livskvalitetsanalys<sup>17</sup> baserad på denna randomiserade studie konstaterar forskarna att den hälsorelaterade livskvaliteten inte signifikant skiljde sig mellan de båda behandlingsgrupperna. Detta med undantag för att de patienter som fick tillägg med TTFields hade betydligt mer besvär med kliande hud där de keramiska plattorna fästs, en förväntad konsekvens av behandlingen.

TTFields har godkänts av läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) i USA för behandling av





Behandlingen med TTFields bygger på att en bärbar apparat alstrar vågformade elektriska växelfält. Dessa överförs till tumörområdet via keramiska plattor som fästs på det rakade huvudet. Behandlingen ges under minst 18 timmar per dygn. De elektriska fälten anses bland annat bidra till att inducera apoptos i glioblastomcellerna.

glioblastom hos vuxna och fick CE-märkning i Europa år 2015. I Sverige har Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, gjort en hälsoekonomisk utvärdering<sup>18</sup> av TTFields som tilläggsbehandling för patienter med nydiagnostiserat glioblastom. Baserat på denna har det nationella rådet för nya terapier, NT-rådet, i ett yttrande till landstingen i juni 2018 rekommenderat att metoden ”bör användas vid underhållsbehandling av nydiagnostiserade patienter med supratentoriellt glioblastom tillsammans med temozolomid efter genomgången maximal resektion samt avslutad strålbehandling och konkomitant kemoterapi”<sup>19</sup>.

#### **”BÖR ERBJUDAS PATIENTERNA MEN NOGGRANN UPPFÖLJNING KRÄVS”**

Både Roger Henriksson och Sara Kinhult var i början tveksamma till TTFields-metoden men är nu ”försiktigt optimistiska”.

– Metoden kan verka lite ”hokus-pokus”, men den bygger på bra grundvetenskap och en kontrollerad klinisk studie, säger Roger Henriksson. Om den förlängda progressionsfria och totala överlevnaden som påvisats i den publicerade randomiserade studien även visar sig gälla när me-





toden börjar användas i den kliniska verkligheten är det ett stort framsteg. Jag tycker därför att vi måste börja erbjuda TTFields till de glioblastompatienter som uppfyller inklusionskriterierna i studien. Med de utmärkta kvalitetsregister inom cancerområdet<sup>20,21</sup> som vi har i vårt land har vi goda möjligheter att följa upp effekterna och biverkningarna av nya behandlingsmetoder.

– Det är också viktigt att vi noggrant beaktar och följer upp den påverkan på livskvaliteten som behandling med TTFields innebär, fortsätter Roger Henriksson. Även om den publicerade livskvalitetsstudien inte visade på några större skillnader förutom hudbesvären så innebär metoden en kraftig påverkan på patientens vardagsliv. Huvudet måste rakas ofta, de keramiska plattorna ska bytas ett par gånger i veckan, batterier måste bytas och utrustningen ska bäras och användas minst 18 timmar per dygn. Patienterna och de anhöriga måste därför inför ställningstagande till behandling få ordentlig information om den påverkan som metoden medför, något som ska vägas mot den ökade chansen till förlängd överlevnad.

### **I det uppdaterade nationella vårdprogrammet kommer vi att rekommendera att TTFields bör erbjudas till nydiagnostiserade glioblastompatienter som uppfyller inklusionskriterierna i studien.**

Sara Kinhult instämmer:

– TTFields-metoden skiljer sig helt från den typ av behandling som vi läkare är vana vid, säger hon. Om det hade kommit en studie som visat att ett peroralt läkemedel förlänger medianöverlevnaden vid glioblastom med mer än fyra månader hade alla tyckt att det varit fantastiskt. Ingen har hittills kunnat belägga att det gjorts några väsentliga fel i den vetenskapliga studien om TTFields som har publicerats. Men i och med att det är fråga om en mer komplicerad och besvärlig metod som påtagligt griper in i patientens vardagsliv finns en tveksamhet hos flera inom professionen.

– I det uppdaterade nationella vårdprogrammet kommer vi att rekommendera att TTFields bör erbjudas till nydiagnostiserade glioblastompatienter som uppfyller inklusionskriterierna i studien, fortsätter Sara Kinhult. Än så länge är det bara ett fåtal patienter i Sverige som har provat metoden, och det är viktigt att vi gör noggranna uppföljningar och även inhämtar information om läkares och patienters erfarenheter i andra länder där metoden har använts betydligt mer, bland annat i USA.

#### **IMMUNTERAPI I FRAMTIDEN?**

På senare år har olika former av immunterapi visat bra effekt mot vissa cancerformer. Det gäller exempelvis de Nobelprisbelönade PD1-hämmarna (bland annat nivolumab och pembrolizumab) samt CTLA-4-hämmaren ipilimumab, som bland annat gett goda resultat vid behandling av metastaserat malignt melanom. Tilläggsbehandling med PD1-hämmare har också prövats mot glioblastom, men hittills har resultaten varit nedslående. Det pågår dock studier där man med olika kombinationer av PD1-hämmare och andra substanser försöker förbättra behandlingseffekten, och resultaten av dessa kommer inom kort.

Behandling med CAR-T-celler riktade mot CD19 har varit mycket framgångsrik mot de svåraste formerna av vissa hematologiska sjukdomar, exempelvis akut lymfatisk leukemi.

– CAR-T-cells-terapi har även prövats mot glioblastom, säger Sara Kinhult. Enstaka positiva resultat har rapporterats, men det har ännu inte gjorts några stora studier med denna förhållandevis dyra och komplicerade metod. CAR-T-celler passerar blodhjärnbarriären, men i glioblastomtumorerna råder en immunosuppressiv miljö som gör det till en betydligt större utmaning att eliminera cancercellerna än vid exempelvis hematologiska sjukdomar.

– Flera olika typer av vacciner prövas också mot glioblastom, fortsätter Sara Kinhult. Man söker brett efter olika mål molekyler och tumörmarkörer som dessa vacciner kan riktas emot. Det kan till exempel vara avdödade celler eller proteiner tagna från patientens egen tumör som modifieras och sedan används för att inducera ett kraftigt immunsvaret mot glioblastomcellerna, men hittills har det bara publicerats några små fas I-studier.

ALECSAT (Autologous Lymphoid Effector Cells Specific Against Tumour Cells) är en svensk studie som leds av forskarstuderande Katja Werlenius, avdelningen för onkologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. I studien försöker man med så kallad adoptiv immunterapi förstärka attacken mot glioblastomcellerna. Från ett blodprov från patienten isoleras immunologiska celler och behandlas på olika sätt så att de blir cytotoxiska T-celler och mördarceller som riktas mot specifika antigen (tumörmarkörer) på cancercellerna. De aktiverade immunologiska cellerna injiceras sedan i patienten i syfte att attackera glioblastomcellerna.

Projektet består av två delar: i en öppen randomiserad fas II-studie<sup>22</sup> med 62 nydiagnostiserade glioblastompatienter undersöker man effekterna och säkerheten av ALECSAT som tillägg till sedvanlig standardbehandling (strålbehandling plus temozolomid). I en preklinisk studie<sup>23</sup> försöker man närmare kartlägga verkningsmekanismerna för ALECSAT i syfte att optimera effekterna.

– Jag tror att immunterapeutiska metoder kommer att spela en viktig roll i den framtida behandlingen av glioblastom, men samtidigt ska vi inte vara överoptimistiska, kommenterar Sara Kinhult. Tyvärr finns det många exempel på substanser som i fas II-studier visat god effekt mot glioblastom men där de följande fas III-studierna har gett negativa resultat. En orsak till att stora förhoppningar ofta har vänts till besvikelser kan vara att glioblastom är en så hete-



rogen tumör och att det är mycket svårt att med behandlingen komma åt alla subkloner av tumörceller.

Sara Kinhult påpekar också att det är viktigt att inte bara fokusera på att utveckla nya behandlingsmetoder.

– Vi måste även studera hur beprövade läkemedel och metoder kan kombineras och användas på ett effektivare sätt, vilket bland annat genombrötet med den ändrade behandlingsregimen för strålbehandling och temozolomid visar, säger hon. Det är viktigt att det inte bara görs företagsinitierade fas III-studier av nya läkemedel utan även akademiska studier med kombinationer av etablerade cytostatika, där det inte finns samma kommersiella intressen. Nyligen har det till exempel publicerats en tysk fas III-studie<sup>24</sup> som tyder på att tillägg med lomustin till standardbehandlingen med temozolomid och strålbehandling förlänger överlevnaden för vissa patienter med nydiagnostiserat glioblastom.

**Jag tror att immun-  
terapeutiska metoder  
kommer att spela en viktig roll  
i den framtida behandlingen av  
glioblastom, men samtidigt ska  
vi inte vara överoptimistiska.  
En orsak till att stora förhopp-  
ningar ofta har vänts till besvi-  
kelser kan vara att glioblastom  
är en så heterogen tumör och  
att det är mycket svårt att med  
behandlingen komma åt alla  
subkloner av tumörceller.**

#### ”BÄTTRE MARKÖRER BEHÖVS”

Molekylärgenetiska analyser används i allt högre utsträckning vid diagnostik och klassificering av olika cancersjukdomar, och en del av de genetiska förändringarna kan användas för att bedöma prognosen och förutsäga patientens svar på behandlingen. När det gäller glioblastom finns ett fåtal sådana biomarkörer. Man vet till exempel att tumörer med låga nivåer av det DNA-reparerande enzymet MGMT (06-metylguanin-DNA-metyltransferas) svarar bättre på behandling med alkylterande cytostatika, till exempel temozolomid. I 40–50 procent av alla glioblastom är promotorn till genen för detta enzym metylerad. Det leder till låga nivåer av MGMT, vilket är förenat med gynnsammare prognos och bättre respons på cytostatikaterapi.

Den mest etablerade biomarkören är Ki-67, som visar graden av proliferation och ger ett mått på tumörens aggressivitet. Suppressorgen *TP53* har stor betydelse för pro-

grammerad celldöd, och mutationer i *TP53* är mycket vanliga i hjärntumörer (liksom i andra cancerformer). *IDH* (isocitratdehydrogenas), deletion av *1p19q* och *ATRX* är exempel på andra biomarkörer som brukar analyseras vid diagnostik av hjärntumörer.

– Det finns ett stort behov av bättre och mer specifika biomarkörer för glioblastom, säger Roger Henriksson. Vi känner till exempel inte till några prognostiska markörer som kan förklara varför en del glioblastompatienter avlider bara några månader efter diagnosen, medan ett fåtal patienter blir långtidsöverlevare och helt botade från sin sjukdom. Om vi med hjälp av biomarkörer, symtombild och andra faktorer kan identifiera subgrupper som skiljer sig vad gäller prognos och svar på olika terapier kan vi bättre undvika såväl underbehandling som överbehandling.

#### LIVSKVALITETEN I FOKUS

Trots de framsteg som skett under senare årtionden är det fortfarande en majoritet av de som drabbas av glioblastom som avlider inom ett par år. Både Roger Henriksson och Sara Kinhult betonar att all vård och behandling vid glioblastom måste ha patienternas livskvalitet i fokus.

– Vi kan inte bara inrikta oss på att förbättra överlevnaden utan måste också forska om och väga in de psykiska och sociala konsekvenserna av sjukdomen och dess behandling, säger Roger Henriksson. Det är mycket viktigt att patienterna får så bra livskvalitet som möjligt under den tid de har kvar i livet. Man kan tala om ”time of daily life” kontra ”time of disease” – tyvärr är det många glioblastompatienter som efter diagnosen nästan bara får sjukdomstid och inte mycket normalt dagligt vardagsliv. Om chanserna till förbättring är mycket små kan det därför ibland vara klokt att i samråd med patienten avstå från en påfrestande och uppenbart utsiktslös behandling och istället ge en så god palliativ vård som möjligt.

Sara Kinhult betonar att rehabiliterande åtgärder betyder mycket för glioblastompatienters livskvalitet.

– Vården och rehabiliteringen av patienter med glioblastom är speciell eftersom de flesta patienter får kroppsliga handikapp och därför behöver både neurologisk rehabilitering och cancerrehabilitering. Det är viktigt att sjukvården inte försummar sådana insatser, avslutar Sara Kinhult.

#### REFERENSER:

1. Asklund T, Björ O, Malmström A, Blomquist E, Henriksson R. Överlevnaden vid maligna gliom har ökat senaste tio åren. Analys av kvalitetsregisterdata. Läkartidningen 2012; 17-18(109): 875-8
2. Asklund T, Malmström A, Bergqvist M, Björ O, Henriksson R. Brain tumors in Sweden: data from a population-based registry 1999-2012. Acta Oncol 2015 Mar; 54(3): 377-84
3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE et al. The epidemiology of glioma in adults: a ”state of the science” review. Neuro Oncol 2014; 16(7): 896-913



## ••• glioblastom

4. Linos E, Raine T, Alonso A et al. Atopy and risk of brain tumours: a meta analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(20): 1544-50
5. Walker AJ, West J, Card T, Crooks C, Grainge MJ. Rate of venous thromboembolism by cancer type compared to the general population using multiple linked databases. *Thrombosis Res* 2012; 129 (suppl 1): S155-6
6. Yust-Katz S, Mandel JJ, Wu J, Yuan Y, Webre C, Pawar TA et al. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. *J Neurooncol* 2015 Aug; 124(1): 87-94
7. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2012 Sep; 14: iv73-iv80
8. Primära maligna hjärntumörer. Standardiserat vårdförlopp (16 s). Regionala cancercentrum i samverkan 2017-04-27. [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)
9. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R et al: European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncology* 2017; 18(6): e315-e329
10. Tumörer i hjärna och ryggmärg. Nationellt vårdprogram (154 s). Regionala cancercentrum i samverkan 2018-05-07. [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)
11. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid induced porphyrins: a study in 52 consecutive patients. *J Neurosurgery* 2000 Dec; 93(6):1003-13
12. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokasian ZL, Shi W, DeMonte F et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurgery* 2001; 95(2): 190-8
13. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987-96
14. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase II study: 5-year analysis of the EORTIC-NCIC trial. *Lancet Oncology* 2009; 10(5): 459-66
15. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370(8): 709-22
16. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Dec; 19; 318(23): 2306-16
17. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S et al. Influence of Treatment With Tumour-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018 Apr; 4(4): 495-504
18. Underlag för beslut i landstingen. Optune – medicinteknisk produkt som genererar "tumor treating" fields för behandling av glioblastom. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2017-10-03. [www.tlv.se](http://www.tlv.se)
19. Optune för behandling av glioblastom. NT-rådets yttrande till landstingen 2018-06-28. Rekommendationer och sammanvägd bedömning (uppdaterad 2019-03-29). Landstingens samverkansmodell för läkemedel. [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
20. Nationellt kvalitetsregister för hjärntumörer. Nationell rapport 1999-2017 (85 s). Regionala cancercentrum i samverkan september 2018. [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)
21. Bergenheim T, Malmström A, Bolander H, Michanek A, Stragliotto G, Damber L, Björ O, Henriksson R. Registrering av primära hjärntumörer mätt på nationell vårdkvalitet. Regionala skillnader avslöjade. *Läkartidningen* 2007; 5(104): 332-41
22. Experimentella behandlingar vid glioblastom – kliniska och prekliniska studier. Projektnummer: 226021 (uppdaterad 2019-07-09). Västra Götalandsregionen. [www.researchweb.org/is/vgr/project/226021](http://www.researchweb.org/is/vgr/project/226021), [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02799238#studydesc](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02799238#studydesc)
23. Wenger A, Werlenius K, Hallner A, Bergh Thoren F, Farahmand D, Tisell M et al. Determinants for Effective ALECSAT Immunotherapy Treatment on Autologous Patient-Derived Glioblastoma Stem Cells. *Neoplasia* 2018; 20: 25-31
24. Herrlinger U, Tzaridis, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019 Feb 16; 393 (10172): 678-688

TEXT: ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE  
OCH FRILANSSKRIBENT



FOTO: LINA HASKEL, BOSSE JOHANSSON, HANS GEORG UNRAU