

## Årsrapport 2022 Vårdplaneringsgruppen för CNS-tumörer hos barn (VCTB)

VCTB har under 2022 haft fyra möten: 2022-01-25 (digitalt), 2022-05-20 (Göteborg), 2022-09-14 kort möte i anslutning till nordiska PAENNO-mötet i Köpenhamn och 2022-11-10 (Göteborg)

### Framtiden-några viktiga punkter

- Fortsatt medverkan i internationella behandlingsprotokoll och öppnande av nya GCP-reglerade läkemedelsstudier.
- Fortsatt samarbete med rehabgruppen (SAREB) med flera arbetsgrupper bl a med det nya registret för neuropsykologiska variabler och kognitiv uppföljning.
- Fortsätta utveckla VCTB-registret under INCA-plattformen, särskilt implementeringen av WHO:s nya klassifikation av CNS-tumörer (2021) samt tumör genetiska variabler.
- Fortsatt arbete med GMS-projektet för diagnostik och terapival avseende CNS-tumörer. Användningen av NGS inom GMS-projektet följs med stort intresse. Bioinformatiksystem och nationella multidisciplinära konferenser kommer att behövas i allt högre grad.
- Fortsatt samarbete kring andra nationella forskningsprojekt för diagnostik, behandling, uppföljning samt motverkande av sena biverkningar mm.

### Behandlingsprotokoll och studier

*SIOP PNET 5 MB*-studien för låg- och standardrisk medulloblastom har pågått sedan 2015. Rekryteringen avslutades under 2022 efter att avsett antal patienter inkluderats. Uppföljning pågår inför kommande analyser när data mognat. Nitton patienter från Sverige har hittills inkluderats. (PI Magnus Sabel, Göteborg).

*MEMMAT*-studien för recidiverande medulloblastom (MB) pågår men inklusion av nya MB-fall är avslutad och utvärdering pågår. Nytt amendement finns framtaget för att möjliggöra inklusion av diagnoserna (återfall av) AT/RT och ependymom. Ansökan är inlämnad för godkännande och tillägget är godkänt av Etikprövningsmyndigheten, men besked inväntas fortfarande från Läke medelsverket. Elva svenska patienter med återfall av medulloblastom är hittills inkluderade (PI Magnus Sabel, Göteborg).

*SIOP Ependymoma II* används (standardarm) men har inte öppnat för randomisering i Sverige ännu (PI Helena Mörse, Lund).

För Låggradiga gliom (LGG) är ett nytt protokoll (*LOGGIC/FIREFLY2*) på gång. Studien sponsras av läkemedelsbolag (Day One Biopharmaceuticals) och är en multinationell randomiserad studie mellan monoterapi med tovorafenib (*DAY101*) (RAF-hämmare) jämfört mot vincristin + karboplatin (nuvarande standard), vid låggradiga gliom med biopsiverifierad RAF-alteration (men ej konstitutionell NF1). Tumörbiopsi kommer krävas för inklusion. Vi har fått godkänt att öppna studien vid 3 svenska centra (Stockholm, Göteborg, Lund). (PI Stefan Holm, Lena-Maria Carlson, Stockholm).

I anslutning till *LOGGIC* pågår arbete för godkännande/validering för anslutning till *LOGGIC-Core*, dvs central review/analys av låggradiga gliom innan inklusion i *LOGGIC*-studien. Karolinska Universitetssjukhuset kommer ansvara för central patologisk review tillsammans med Sahlgrenska Universitetssjukhuset som gör DNA-metyleringsarray (PI Lena-Maria Carlson/Stefan Holm, Stockholm m.fl.).

*SIOP CNS GCT II*-studien är nu stängd för inklusion, och utvärdering/uppföljning av inkluderade patienter pågår. I väntan på att resultaten mognar används behandlingsrekommendationer från studieledningen (PI Anders Öberg, Uppsala).

För höggradiga gliom finns ingen öppen studie utan endast behandlingsrekommendationer. För diffusa pongliom, Diffuse midline glioma/DIPG inväntas ett nytt protokoll; *BIOMEDE 2.0*. Studien bygger på tidigare biopsistyrda studien BIOMEDE och har nyligen öppnat i Frankrike och arbete pågår för att öppna i Sverige under 2023. Studien har försenats pga företagsuppköp av inblandat läkemedelsbolag. Under tiden finns rekommendation att ge radioterapi och everolimus (PI Klas Blomgren, Stockholm).

Nytt protokoll för högrisk medulloblastom *SIOP HRMB* är klart att öppna. Etikgodkännande finns (efter tillägg) och studien är godkänd av Läkemedelsverket, men vissa formalia (avtal) kvarstår. Väntas öppna våren 2023. (PI Magnus Sabel, Göteborg)

Protokoll för yngre barn med medulloblastom (låggrisk resp högrisk) är på gång. Närmast att öppna, förhoppningsvis under 2023, är YCMB-LR. (PI Magnus Sabel, Göteborg). Under tiden används HIT-MED guidance.

Ett nytt SIOP-protokoll för AT/RT (*SIOP ATRT 01*) är också på gång och har öppnat i Tyskland. Ansökningsförfarande för öppnade i Sverige pågår. (PI Clary Georgantzi, Stockholm).

#### VCTB-registret

VCTB-registret har moderniserats i samband med flytt till INCA-plattformen. Arbete pågår med fortsatt optimering och förbättring, samt utveckling av kontinuerligt uttag av kvalitetsmått. Bl a har WHO:s diagnosklassifikation för CNS-tumörer reviderats 2021 och arbete pågår för att anpassa registret till den nya klassifikationen. Registret har använts/används i flera projekt.

#### Andra VCTB-relaterade projekt/VCTB-registerprojekt

*Ledtider vid diagnos av CNS tumörer*. Studien publicerades 2022 (Olof Rask, Pernilla Grillner).

Arbete pågår för att hitta sätt att öka medvetenheten kring diagnosen bland den medicinska professionen och minska risken för diagnosfördröjning.

*Cerebellär mutism-studien*. Nordisk/internationell studie med Pernilla Grillner som svensk PI.

Publikation av de första 500 patienterna på gång. Studien förlängd till 1000 patienter bl.a. pga. populationens heterogenitet.

*DNA-metyleringsarray vid diagnostik av barnhjärntumörer* (PI Elisabeth Schepke, Göteborg).

Nationell studie där resultaten publicerades 2022, med slutsatsen att DNA-metylering är ett viktigt verktyg för förbättrad diagnostik av CNS-tumörer hos barn och ungdomar. Metoden är införd i rutindiagnostiken med centraliserad analys i Göteborg.

*Reklassifikation av CNS-PNET i Sverige*

Nationell genomgång av samtliga tumörer diagnostiserade som CNS-PNET för reklassificering enligt nya WHO-klassifikationen. Manuskript inskickat för publicering. (PI Elisabeth Schepke, Göteborg)

*CNS-tumörer hos barn. Epidemiologi, molekylär klassificering och överlevnad*. En VCTB-registerstudie med retrospektiv kompletterande metyleringsklassificering under ledning av Magnus Sabel och Elisabeth Schepke tillsammans med VCTB-medlemmar från samtliga centra. Insamling av data och tumörvävnad har

pågår, inkl kartläggning av diagnostiserade SMN (Second malignant neoplasm) i vuxen ålder efter CNS-tumör i barndomen.

Studie av barn med gangliogliom, gangliocytom och anaplastiska gangliogliom. Studien utgår från forskargrupp i Lund (Irena Grubor och Johan Bengtson m.fl.), med Nils Ståhl som VCTB-representant.

*Pilot study integrated diagnostics panorama* (PI Per Nyman, Linköping). Planeringsarbete pågår för pilotprojekt med sikte på att etablera nationell plattform för insamlande av bl a bilddata och digital patologi.

*ISAC studien* Immune System Against Cancer (Lena-Maria Carlson). Systemimmunologisk analys på barn som genomgår en cancerbehandling för solid/CNS tumör. Pågår i Stockholm med målet att öppna nationellt om logistiska utmaningar tillåter.

*Biomarkörer för strålinducerad hjärnskada hos barn med hjärntumör* (Klara Lahne). Studie som startat i Uppsala/Göteborg och som bl.a. syftar till att identifiera biomarkörer i plasma för strålinducerad hjärnskada samt markörer för individuell strålkänslighet. Målet är en nationell medverkan efter pilotfasen.

#### Övrigt, fortsättning:

*Young VCTB*. För att underlätta återväxten har VCTB sedan några år tillbaka erbjudit yngre barnonkologer/blivande barnonkologer att medverka i VCTB som Unga-VCTB/Young VCTB-representanter. (En yngre läkare finns i nuläget representerad från 4 av 6 centra).

#### *Barntumörbanken (BTB)*

Gustav Ljungman är projektledare i Barntumörbanken och har kunnat rapportera om en fortsatt god täckningsgrad. Ett VCTB-relaterat BTB-projekt är initierat under ledning av Fredrik Swartling i Uppsala, i syfte att etablera PDX-modeller av hjärntumörer. Inkludering pågår via Uppsala, Stockholm och Göteborg med sikte på start även i övriga landet.

#### *Genomics Medicine Sweden (GMS) inkl ChiCaP*

Nationellt projekt att använda NGS (Next Generation Sequencing) på alla tumörer och konstitutionellt DNA pågår. Projektet är av central betydelse för att man ska kunna identifiera potentiella måltavlor för riktad behandling hos enskilda patienter med tumörer där etablerad effektiv behandling saknas och inkludera dessa patienter i fas I/II studier. Studien möjliggör även identifierandet av patienter med viktiga konstitutionella mutationer (ChiCaP) som medför ökad risk för cancer eller ökad risk för toxicitet. Arbete pågår för att etablera en nationell standard inkl nationella MDK/MTB.

#### ITCC-centrum i Stockholm (2016) och Göteborg (2017)

Dessa prövningsenheter för fas I/II studier är väl etablerade och har flera öppnade studier med inkluderade patienter.

ITCC Brain tumour committée har formerats som arbetsgrupp inom ITCC. Två svenska VCTB-medlemmar är invalda (Lars Karlsson och Géraldine Giraud)

*Nationella (virtuella) multidisciplinära konferenser (MDK).* Genomförs varje vecka, med deltagande från samtliga sex centra. En del CNS-tumörfall har diskuterats där men även via e-postdiskussioner.

*ESCP* är ett PedCan projekt inom SIOPE och riktlinjer för behandling av (ovanliga) hjärntumörer publiceras fortlöpande. Medlemmar inom NOPHO och VCTB har aktivt deltagit i att redigera dessa (t ex Geraldine Giraud, Pelle Nilsson).

Förslag till nationellt PM för antiemetikabehandling vid strålning av CNS hos barn har tagits fram inom radioterapigruppen/VCTB.

Arbete har påbörjats inom SIOP-E Brain tumour committée i syfte att harmonisera omhändertagande av CSF (cerebrospinalvätska) för provtagning och analyser så som cellfritt tumör-DNA mm. Svenska deltagare har aktivt deltagit i arbetsgruppen inom SIOP-E och ett nationellt arbete är i planeringsfas (koordineras av Geraldine Giraud).

Göteborg 2023-01-29

Magnus Sabel  
ordförande VCTB