

Årsrapport 2023

Vårdplaneringsgruppen för CNS-tumörer hos barn (VCTB)

VCTB har under 2023 haft tre möten: 2023-01-27 (Stockholm), 2023-04-27—28 (internat Båstad) och 2023-10-20 (Stockholm)

Framtiden-några viktiga punkter

- Fortsatt medverkan i internationella behandlingsprotokoll och öppnande av nya GCP-reglerade läkemedelsstudier.
- Fortsätta utveckla VCTB-registret under INCA-plattformen, särskilt implementeringen av WHO:s nya klassifikation av CNS-tumörer (2021) samt tumörgenetiska 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.
- Fortsatt samarbete med rehabgruppen (SAREB) med flera arbetsgrupper bl a med det nya registret för neuropsykologiska variabler och kognitiv uppföljning.

Behandlingsprotokoll och studier

SIOP PNET 5 MB-studien för låg- och standardrisk medulloblastom (MB) (>4år) har pågått sedan 2015. Rekryteringen avslutades under 2022. Uppföljning pågår. Resultaten kommer att användas för att bygga kommande standardriskprotokoll *SIOP MB6*. Nitton patienter har inkluderats från Sverige. (PI Magnus Sabel, Göteborg).

För högrisk medulloblastom har *SIOP HRMB* öppnat i Göteborg och snart även övriga Barncancercentra. En svensk patient är hittills inkluderad. (PI Magnus Sabel, Göteborg)
Protokoll för yngre barn med medulloblastom (<4 år) (låg- resp högrisk) är på gång. Närmast att öppna, förhoppningsvis under 2024, är *YCMB-LR*. (PI Magnus Sabel, Göteborg). Under tiden används *HIT-MED* guidande.

MEMMAT-studien är nu öppen för recidiv av AT/RT och ependymom, men inklusion av nya Medulloblastom (MB) fall är avslutad och resultaten publicerade. *MEMMAT* rekommenderas även vid MB-recidiv. Ett svenskt fall med ependymomrecidiv hittills inkluderat (PI Magnus Sabel, Göteborg).

SIOP Ependymoma II används (standardarm) men har inte öppnat för randomisering i Sverige. Efter diskussion med studieledningen och pga att studien snart avslutas, förväntas den inte öppna i Sverige (PI Helena Mörse, Lund).

För Låggradiga gliom (LGG) är ett nytt protokoll (*LOGGIC/FIREFLY2*) nu öppet. 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 krävs för inklusion. Vi har endast fått öppna studien vid 3 svenska centra (Stockholm, Göteborg, Lund). (PI Stefan Holm, Lena-Maria Carlson, Stockholm).

I anslutning till LOGGIC är Sverige (Stockholm/Göteborg) nu med i *LOGGIC-Core*, dvs central review/analys av låggradiga gliom innan inklusion i LOGGIC-studien (och kommande LGG-studier). Öppnar inom kort. (PI Lena-Maria Carlson/Stefan Holm, Stockholm m.fl.).

SIOP CNS GCT II-studien är 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 (HGG) finns ingen öppen studie utan endast behandlingsrekommendationer i nuläget. För diffusa pongliom (DIPG), Diffuse midline glioma H3K27-altered, 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. Man kommer randomisera mellan everolimus och ONC201. Under tiden finns rekommendation att ge radioterapi och everolimus (PI Klas Blomgren, Stockholm).

Sonderingar pågår för svenskt deltagande i internationellt behandlingsprotokoll för andra HGG. 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

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. Studien förlängd till 1000 patienter bl.a. pga. populationens heterogenitet.

Reklassifikation av CNS-PNET i Sverige

Nationell genomgång av samtliga tumörer diagnostiserade som CNS-PNET för reklassificering enligt nya WHO-klassifikationen. Studien publicerad 2023. (PI Elizabeth Schepke, Göteborg)

CNS-tumörer hos barn. Epidemiologi, molekylär klassificering och överlevnad. En VCTB-registerstudie med retrospektiv kompletterande metyleringsklassificering under ledning av Magnus Sabel och Elizabeth Schepke tillsammans med VCTB-medlemmar från samtliga centra. Ett först manus framtaget. Mellan 1984 – 2021 registrerades 3327 patienter i VCTB-registret varav 2949 i ålder 0 – 14,99 år. 54 % pojkar. Arbete pågår med kompletterande data från Cancerregistret, inkl kartläggning av diagnostiserade SMN (Second malignant neoplasm) i vuxen ålder, samt molekylär reklassifikation/subgruppsanalyser av utvalda diagnoser.

Studie av barn med gangliogliom, gangliocytom och anaplastiska gangliogliom. Studien utgår från forskargrupp i Lund (Irena Grubor och Johan Bengtzon 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. En första publikationen är på gång, (manus har skickats till Cell och är ute för granskning.)

Biomarkörer för strålinducerad hjärnskada hos barn med hjärntumör (PI Klara Lahne, Christoffer Ehrstedt, Lars Karlsson m fl). 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 genom BTB-samtycke. Är i nuläget etablerat i Uppsala, Stockholm och Göteborg med sikte på start även i övriga landet. Genom biobankning av levande celler öppnas även möjlighet till bredare analyser som single-cell-sekvensering eller drug screening.

CSF-projekt. Arbete har pågått inom SIOP-E Brain tumour committée i syfte att harmonisera omhändertagande av CSF (cerebrospinalvätska) för harmonisering av provtagning och analyser så som cellfritt tumör-DNA, multiomics mm. Svenska deltagare har aktivt deltagit i arbetsgruppen inom SIOP-E. Det finns nu ett nationellt etisk godkännande för biobankning av CSF via BTB och insamling sker redan i Stockholm och Uppsala med sikte på start även i övriga landet. Koordineras av Geraldine Giraud.

ITCC Brain tumour committée är en arbetsgrupp inom ITCC. Två svenska VCTB-medlemmar är invalda (Lars Karlsson och Geraldine 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.

Publikationer 2023

Andreas Peyrl , Monika Chocholous, Magnus Sabel, Alvaro Lassaletta, Jaroslav Sterba, Pierre Leblond, Karsten Nysom, Ingrid Torsvik, Susan N Chi, Thomas Perwein, Neil Jones, Stefan Holm, Per Nyman, Helena Mörse, Anders Öberg, Liesa Weiler-Wichtl, Ulrike Leiss , Christine Haberler, Maresa T Schmook, Lisa Mayr, Karin Dieckmann, Marcel Kool, Johannes Gojo, Amedeo A Azizi, Nicolas André, Mark Kieran, Irene Slavc (2023) **"Sustained Survival Benefit in Recurrent Medulloblastoma by a Metronomic Antiangiogenic Regimen: A Nonrandomized Controlled Trial."** JAMA Oncol 2023 PMID: 37883081
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4437>

Schepke, E., Löfgren, M., Pietsch, T., Kling, T., Nordborg, C., Olsson Bontell, T., Holm, S., Öberg, A., Nyman, P., Eliasson-Hofvander, M., Sabel, M., Lannering, B., Carén, H. (2023) **"Supratentorial CNS-PNETs in children; a Swedish population-based study with molecular re-evaluation and long-term follow-up"**. Clin Epigenet 15, 40 .
<https://doi.org/10.1186/s13148-023-01456-2>

Elisabeth Wadensten, Sandra Wessman, Frida Abel, Teresita Diaz De Ståhl, Bianca Tesi, Christina Orsmark Pietras, Linda Arvidsson, Fulya Taylan, Susanne Fransson, Hartmut Vogt, Anna Poluha, Sailendra Pradhananga, Maria Hellberg, Kristina

Lagerstedt-Robinson, Praveen Raj Somarajan, Sofie Samuelsson, Sara Orrsjö, Khurram Maqbool, Karin Henning, Tobias Strid, Torben Ek, Henrik Fagman, Thomas Olsson Bontell, Tommy Martinsson, Florian Puls, Per Kogner, Valtteri Wirta, Cornelis Jan Pronk, Joakim Wille, Richard Rosenquist, Monica Nistér, Fredrik Mertens, Magnus Sabel, Ulrika Norén-Nyström, Pernilla Grillner, Ann Nordgren, Gustaf Ljungman, Johanna Sandgren, and David Gisselsson, for the Genomic Medicine Sweden Childhood Cancer Working Group (2023) " **Diagnostic Yield From a Nationwide Implementation of Precision Medicine for all Children With Cancer**" JCO precision oncology. 2023 Jun;7:e2300039. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00039>
PMID: 37384868

Teresita Díaz de Ståhl, Alia Shamikh, Markus Mayrhofer, Szilvester Juhos, Elisa Basmaci, Gabriela Prochazka, Maxime Garcia, Praveen Raj Somarajan, Katarzyna Zielinska-Chomej, Christopher Illies, Ingrid Øra, Peter Siesjö, Per-Erik Sandström, Jakob Stenman, Magnus Sabel, Bengt Gustavsson, Per Kogner, Susan Pfeifer, Gustaf Ljungman, Johanna Sandgren & Monica Nistér (2023) " **The Swedish childhood tumor biobank: systematic collection and molecular characterization of all pediatric CNS and other solid tumors in Sweden.**" J Transl Med. 2023/05/23;21:342.
<https://doi.org/10.1186/s12967-023-04178-4>

Göteborg 2024-01-15
Magnus Sabel
ordförande VCTB