



BARNCANCER- RAPPORTEN 2017

OM BARNCANCERFONDENS SATSNINGAR PÅ FORSKNING

BARNCANCER- RAPPORTEN 2017

OM BARNCANCERFONDENS SATSNINGAR PÅ FORSKNING

BARNCANCERRAPPORTEN 2017

Produktion: OTW Communication på uppdrag av Barncancerfonden.

Projektledare och ansvarig för Barncancerrapporten: Ylva Andersson.

Projektledare forskning: Emeli Lundström.

Redaktör: Synnöve Almer.

Skribenter: Emma Olsson, Ida Måwe, Anders Dahlbom, Charlie Olofsson och Jens Kärrman.

Grafisk form: Sanna Norlin.

Fotografer: Magnus Glans (8, 12, 14, 16, 26, 36-41, 58-61, 71, 83), Malin Grönborg (42-43), Anna Hällams (106), Nicke Johansson (93), Amanda Lindgren/DI (32), Anna Lintzén (46-49), Ulf Lundin (88-89, 93), Anna-Lena Lundqvist (10), Familjen Malm/privat (28, 35), Martin Malmsten (90), Karl Nordlund (18), David Polberger (75, 90), Sofia Sabel (6), Anders G Warne (53, 93, 104, 108, 110), Familjen Öhlund/privat (46-49).

Illustrationer: Mats Jerndahl (44, 50, 84), Erik Nylund (30, 54, 66, 78).

Tryck: Åtta 45 Tryckeri AB, 2017.

VÅR VISION: ATT UTROTA BARNCANCER

BARNCANCERFONDEN är den enskilt största finansiären av barncancerforskning i Sverige. Finansieringen sker uteslutande genom gåvor från privatpersoner, organisationer och företag. Barncancerfonden får inga bidrag från vare sig stat, kommun eller landsting.

Sedan starten 1982 har Barncancerfonden beviljat mer än två miljarder kronor i forskningsanslag. Drygt 80 procent av barnen överlever numera sin cancer, men de senaste åren har utvecklingen inte gått i samma takt.

BARNCANCERRAPPORTEN är en årlig rapport som lyfter fram delar av den allra senaste forskningen som Barncancerfonden finansierar. Dessutom belyser den viktiga frågor för barncancervården.

Årets rapport har den nya generationens cancerbehandlingar i fokus – och hur dessa kan bidra till det genombrott som behövs för att fler barn ska överleva. Barncancerrapporten 2017 berättar också varför inte ens hälften av nya cancerläkemedel testas på barn och vad som krävs för en förändring.



ELISE TRIEZENBERG ÄR 8 ÅR gammal och har nyligen fått ett återfall i sin hjärntumör. Hon har en medfödd gen som gör risken stor att drabbas av cancer. Lillasyster Sofie föddes utan defekten, precis som lillebror Sebbe. Ärftlighet är extremt ovanligt när det gäller barncancer. Elise har redan gått igenom två behandlingar för sin tumör.

**VARJE ÅR
DRABBAS DRYGT
300 BARN OCH
UNGDOMAR
I SVERIGE
AV CANCER.**



MARCUS KÄLL, 13 ÅR, kan äntligen spela hockey igen. Marcus var 11 år när han fick ont i magen och feber som inte gick över. Det visade sig vara klarcellssarkom. Efter operation, strålning och cytostatika är han färdigbehandlad. Cytostatikan var värst. "Det är värre än att vara åksjuk", säger Marcus.

**ÅTTIO PROCENT
ÖVERLEVER
BARNCANCER,
MEN DET
RÄCKER INTE.**



MAX KAMFORS SKULLE HA FYLLT 14 ÅR I ÅR. Han dog på Lucianatten 2016 till följd av sin cancer, som började i levern. För Max var datorn ett sätt att vara med sina kompisar. "När jag spelar glömmmer jag att jag har ont", förklarade han. Max klarade av att besegra Enderdragon, draken på sista nivån i Minecraft.

**BARNCANCER
ÄR DEN
VANLIGASTE
DÖDSORSAKEN
I ÅLDERN
1-14 ÅR
I SVERIGE.**



ELI ALEKDAWI, 13 ÅR, kom från Syrien med sin pappa Toema. De flydde när sjukhuset i Damaskus bombades. Toema bar Eli på ryggen hela vägen från Syrien till Sverige, tumören i ryggen gjorde att han inte kunde gå. "Det gjorde så ont att jag inte kan förklara", säger Eli. Nu längtar han efter sin mamma och sina syskon som är kvar i Syrien.

**BARNCANCER-
FONDEN MED-
FINANSIERAR
232 PÅGÅENDE
FORSKNINGS-
PROJEKT.**



ESTER FRIDHOLM, 4 ÅR, gillar att vara på förskolan, dansa, siffror och bokstäver. Hon vill vara med sina kompisar och baka, eller lyssna på sagor. Ester älskar regn för att det kittlar på huvudet och i ansiktet. Ester drabbades av akut lymfatisk leukemi (ALL) i december 2015 och blir färdigbehandlad nästa år, 2018.

**BARNCANCER-
FONDEN HAR
DELAT UT ÖVER
2 MILJARDER
KRONOR TILL
FORSKNING
SEDAN 1982.**

Vill du bevaka barncancer vården i ditt område?

Hit kan du vända dig. Du kan också höra av dig till oss på Barncancerfonden för att få hjälp.

ALLA CANCERSJUKA BARN hör till något av Sveriges sex barncancercentrum på universitetssjukhusen i Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg och Lund. Många barn och ungdomar får också vård på sitt hemsjukhus för att de inte bor i närheten av centrumet.

Det finns sex regionala föreningar som ger råd och stöd till drabbade familjer som hör till regionens barncancercentrum och som informerar om frågor relaterade till barncancer. Till exempel påverkar de politiker i regionen samt ordnar aktiviteter och läger för drabbade barn, familjer och anhöriga. De bedriver också lokal påverkan och känner till situationen i sitt område.

På barncancerfonden.se har varje förening en egen webbplats med information om verksamheten. Du kan även kontakta föreningens informatör, som kan hjälpa dig med information om vilka frågor som är aktuella och eventuella kontakter till drabbade familjer.

BARNCANCERFONDEN NORRA

Informatör: Daniel Marklund,
daniel.marklund@barncancerfonden.se

BARNCANCERFONDEN VÄSTRA

Informatör: Lena Hedlund,
lena.hedlund@barncancerfonden.se

BARNCANCERFONDEN ÖSTRA

Informatör: Inca Asknert,
inca.asknert@barncancerfonden.se

BARNCANCERFONDEN MELLANSVERIGE

Informatör: Olof Frode,
olof.frode@barncancerfonden.se

BARNCANCERFONDEN STOCKHOLM GOTLAND

Informatör: Amanda Eriksson,
stockholm@barncancerfonden.se

BARNCANCERFONDEN SÖDRA

Informatör: Line Sardh,
line.sardh@barncancerfonden.se

Du kan också vända dig till ditt regionala cancercentrum, som har ansvar för forskning och vård i regionen. Under 2016 gjorde RCC en genomgång av barncancer vården i landet. Läs mer på cancercentrum.se.

Mer fakta om barncancer, sjukdomar och behandling, finns på barncancerfonden.se.



Strider för fler nya behandlingar efter sonen Nelsons död

FAMILJEN Malm saknade tillgång till nya behandlingar. Med läkarna strider de för fler kliniska prövningar på barn. **28**



Hundratals miljoner till forskningen

CANCERSJUKA KORNELIA var på plats på Barncancergalan för att stötta insamlingen till kampen mot barncancer. Pengarna går till forskning och stöd av drabbade. **108**



Laddar för att pröva mördarceller på barn

PROFESSORERNA Angelica Loskog och Gunilla Enblad hoppas kunna bota fler barn som drabbas av leukemi och lymfom med en ny form av cellterapi. **58**



232 OLIKA FORSKNINGSPROJEKT om barncancer pågår just nu i Sverige, med finansiering från Barncancerfonden. De handlar om allt från genetik och stamceller till medicinsk teknik och vårdutveckling. Dessutom ges medel till 110 pågående forskartjänster.

Varje projekt är en pusselbit och ett steg på vägen mot visionen: att utrota barncancer.

Barncancerrapporten 2017 fokuserar på den allra senaste forskningen.



Vilfred överlevde mot alla odds

SAMARBETE OCH SENASTE FORSKNINGEN räddade Vilfred som var nära att dö flera gånger. "DNA-förändringarna öppnade för behandling", säger läkaren Per Kogner. **36**



Tre behandlingar av cancer har blivit fyra

KIRURGI, CYTOSTATIKA OCH STRÅLNING har fått sällskap av en fjärde behandlingspelare bestående av immunterapi, biologiska och övriga målriktade läkemedel. **42**



Ny medicin som skadar cancer

THOMASHELLEDAYS forskarteam har upptäckt en medicin som hämmar proteiner som reparerar DNA-skador, vilket gör att cancercellerna dör. **70**

Innehåll

Ledare: Kerstin Sollerbrant.....	18
Det här är barncancer.....	20
Så kan fler barn överleva.....	22
De vanligaste barncancerdiagnoserna.....	24

OPINION KLINISKA PRÖVNINGAR	26
Nelson, 3, dog av tumören.....	28
Vilfred, 3, överlevde mot alla odds.....	36

FORSKNING NYA BEHANDLINGAR	42
Behandling i nya former.....	44
Det fanns ingen bot för Klara.....	46
Så vill de bota obotlig ponggliom.....	50
Immunterapi.....	54
Cellterapi.....	56
Onkolytiskt virus.....	64
Stamcellstransplantation.....	65
Moderna läkemedel.....	66
Biologiska läkemedel.....	68
Små molekyler.....	70
Miljön runt tumören.....	74
Övriga nya behandlingar.....	78
Ny kirurgi med ljus och penna.....	80
Regenerativ medicin.....	81
Protonstrålning.....	82
Nytt internationellt ALL-protokoll.....	84

APPENDIX	88
Det här är Barncancerfonden.....	90
Barncancerfondens roll i forskningen.....	94
Barncancerforskningen i Sverige.....	96
Barncancerfondens pågående anslag.....	98
Referenser – läs mer.....	112
Index.....	114

»Föret ansågs det oetiskt att involvera barn i medicinska studier. Med dagens förutsättningar vore det oetiskt att inte göra det.«



Kliniska prövningar är enda vägen framåt

DAG ÖVERLEVER drygt 80 procent av alla cancerdrabbade barn. Överlevnaden har legat på ungefär samma nivå sedan 1990-talet. Det innebär att vi har kommit så långt som det går med de verktyg vi har: cytostatika, strålbehandling och kirurgi.

För att rädda alla cancersjuka barn krävs nya läkemedel och behandlingar, men det finns en ljusning. Vi lever i en hoppfull tid, mitt i en medicinsk revolution. Flera nya upptäckter och ny teknik öppnar vägar vi inte hade kunnat drömma om tidigare.

I dag vet forskarna hur vi kan aktivera kroppens eget immunsystem till att slå mot cancercellerna.

Genom att ta ut och modifiera immunceller utanför kroppen, skapar forskarna redan nu mördarceller som attackerar tumörcellerna.

Med förfinade genetiska analysmetoder blir diagnoserna mer precisa, och behandlingen kan anpassas bättre efter varje enskilt barn. Forskarna kan bygga antikroppar, läkarna kan reparera skador som uppstår efter sjukdom och behandling, och vården har blivit bättre på att ta hand om infektioner som tidigare varit livshotande.

Men i dag saknar många dödssjuka barn tillgång till de senaste behandlingarna. Och i de fall de får testa mediciner som står under utveckling så går det inte att sedan dra slutsatser om vad det är som fungerar och varför då barnet inte ingår i en klinisk studie för barn.

Barn är inte små vuxna. Deras kroppar växer, och svarar annorlunda på behandling. För att kunna ge den allra mest effektiva och säkra behandlingen, är därför kliniska tester på just barn absolut nödvändiga.

Historiskt sett har det ansetts oetiskt att testa mediciner på barn. Det har lett till att barnläkare får pröva sig fram med vuxenmedicin när de traditionella behandlingsmetoderna inte har verkat. Ibland har det fungerat. Ibland inte.

Ibland leder många försök till kunskap som går att använda. Men det tar alldeles för lång tid och resultaten är inte vetenskapligt säkerställda. Under tiden dör barn i sin cancer.

Barncancerfondens vision är att utrota barncancer. Ett första steg är att konstatera att det inte räcker att drygt 80

procent överlever. För att höja den siffran krävs internationellt samarbete kring vetenskapliga tester på barn. Det krävs för att kunna få med fler sjuka barn i studier och på så sätt kunna dra säkra slutsatser kring resultaten. Och för att kunna finansiera utveckling av avancerade läkemedel för en liten patientgrupp.

I dag har vi äntligen förutsättningarna för ett internationellt samarbete i Sverige.

Barncancerfonden är med och finansierar en helt ny enhet i Stockholm, HOPE, som anslutit Sverige till det internationella nätverket ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer).

Det innebär att svenska barn som inte svarar på den traditionella behandlingen kan få möjlighet att pröva det allra senaste inom cancermediciner.

Genom tester kan läkarna under säkra förhållanden ta reda på vad som fungerar och vad som inte gör det. Och så småningom hitta nya mediciner som kan bli standardbehandling och som kan rädda fler barn till ett friskare liv.

Barncancerfonden vill hjälpa till och undanröja alla hinder som finns på vägen mot nya läkemedel som kan bota fler barn med svåra och ovanliga sjukdomar.

Därför har Barncancerfonden gått med i Kids Cancer Act Now-konsortiet, en internationell plattform för samarbete kring finansiering av medicinutveckling.

Men det vi gör räcker inte. Det krävs engagemang från samhälle och läkemedelsbolag, och en vård som ger läkare och sjuksköterskor tid och möjlighet att forska.

Förut ansågs det oetiskt att involvera barn i medicinska studier. Med dagens förutsättningar vore det oetiskt att inte göra det.

Kerstin Sollerbrant

Kerstin Sollerbrant, forskningschef Barncancerfonden,
kerstin.sollerbrant@barncancerfonden.se

Detta kräver Barncancerfonden:

✓ EU måste ändra reglerna för läkemedelstester så att läkemedelsbolagen tvingas att ha med barnperspektivet när de tar fram nya mediciner. Läkemedelsbolagen ska inte slippa undan tester på barn även om diagnosen inte finns hos barn. Politikerna i Sverige och EU behöver arbeta för detta.

✓ Ta fram alternativa finansieringsmodeller. Till exempel skulle stat och landsting kunna bidra ekonomiskt när läkemedelsbolag tar fram mediciner för ovanliga diagnoser. På så sätt skulle läkemedlen också kunna bli billigare för landstingen i slutändan.

✓ Det måste finnas tid och pengar för barnonkologer och barnsjuksköterskor inom barnonkologi att forska. Kulturen inom vården måste ändras. Det måste också bli enklare att söka tillstånd för klinisk prövning på barn.

✓ EU tar nu fram nya regler för datalagring. För att forskningen ska kunna fortgå på samma höga nivå krävs att reglerna skrivs så att både forskarnas tillgång till anonymiserad information och den enskilda människans behov av sekretess tillgodoses.

Mer om vad som krävs för fler kliniska prövningar på sidan 34–35.

Barncancer är inte vuxencancer

När en vuxen får cancer är det inte ovanligt att det hänger samman med livsstilen eller påverkan av yttre faktorer, men så är det inte för barncancer som skiljer sig från vuxencancer på flera sätt. Hos barn utvecklas sjukdomen ofta mycket snabbt och det finns ingen känd yttre faktor som är av stor betydelse för att sjukdomen utvecklas.

Barncancer 1984–2010

7 065

barn yngre än 15 år insjuknade i cancer åren 1984–2010.

3 805

av dem var pojkar.

3 260

av dem var flickor.

1,17

cancersjuka pojkar för varje cancersjuk flicka. Det är dock ingen skillnad i överlevnad för pojkar och flickor.

300

barn drabbas av barncancer varje år.

8 000–9 000

personer i Sverige har behandlats för barncancer.

KÄLLA: CHILDHOOD CANCER INCIDENCE AND SURVIVAL IN SWEDEN 1984–2010.

BARNCANCER ÄR DEN vanligaste dödsorsaken bland barn i åldern 1–14 år i Sverige. Varje år får drygt 300 barn och ungdomar i vårt land cancer. Befolkningsökning och andelen nyanlända påverkar inte riksgenomsnittet förrän efter lång tid.

De flesta som insjuknar är små barn mellan två och sex år, men barn och ungdomar i alla åldrar kan få cancer. Barncancer är lite vanligare bland pojkar än flickor.

LIVSSTILEN PÅVERKAR INTE BARNCANCER

Barncancer utgör 2 procent av all cancer, men den skiljer sig från den cancer som drabbar vuxna på flera sätt. Den viktigaste skillnaden är att cancer som drabbar vuxna fortsätter att öka, sedan 1970 har antalet fall fördubblats. I dag ligger siffran på över 60 000 fall om året. Ökningen beror bland annat på att livsstil påverkar risken att insjukna i cancer som vuxen. Så är det inte för barncancer. Där har forskningen visat att livsstil och andra miljöfaktorer inte påverkar risken att insjukna. Det gör att sjukdomen är svårare att förebygga.

»Majoriteten av de behandlingar som finns i dag fungerar ungefär som att skjuta småfåglar med kanon. Om vi vet hur cancercellerna är uppbyggda blir vi bättre prickskyttar.«

JOHN INGE JOHNSEN. LÄS MER OM HANS FORSKNING PÅ SIDAN 69.

BARNCANCERDIAGNOSER

Barn och ungdomar drabbas också av lite andra former av cancer. Medan prostata- och bröstcancer är vanligast hos vuxna, är akut lymfatisk leukemi (ALL) den vanligaste sjukdomen som drabbar barn.

Ungefär en tredjedel av alla barn med cancer har någon form av leukemi, en knapp tredjedel har hjärntumör och den sista tredjedelen fördelas mellan sjukdomar såsom lymfkörtelcancer, också kallad lymfom, eller tumörer i njurarna, skelettet eller andra delar av kroppen.

BEHANDLINGEN INTE SOM FÖR VUXNA

Behandlingen av barn- och vuxencancer skiljer sig åt. Barn tål strålning dåligt. Deras kroppar växer och deras hjärnor är under utveckling. Strålningen kan skada frisk vävnad i hjärnan, skelettet, det metabola syste-

met (det hormonella systemet och ämnesomsättningen) samt organ som inte är färdigutvecklade. Även en liten dos strålning kan göra stor skada i ett barns växande kropp.

Däremot tål barn, som oftast har en i övrigt helt frisk kropp, cytostatika bättre än vuxna. De klarar i allmänhet av att få större doser cytostatika än vuxna och därför kan man ge kraftigare och därmed effektivare cytostatikabehandling till barn.

»Vi behöver lära oss att använda och kombinera både gamla och nya läkemedel. De biologiska läkemedlen är intressanta eftersom de riktar sig mot specifika celltyper.«

MARIA HENNINGSSON. LÄS OM HENNES FORSKNING PÅ SIDAN 68.

Vid behandling måste läkarna dock ta hänsyn till att en barnkropp är mindre än en vuxenkropp och har en annorlunda fördelning av fett och vatten, liksom att skelettet är lättare. Barn som blir botade ska också leva med eventuella konsekvenser av sjukdomen och behandlingen i resten av sitt liv.

För ett barn som har överlevt cancer kan flera problem komma senare i livet – tio, tjugo år efter eller ännu senare – som kan kopplas till sjukdomen och behandlingen av den. Sekundär cancer, tillväxtproblem, infertilitet och neurologiska svårigheter är några exempel – och svårigheterna kan innebära en risk att dö för tidigt.

»Forskningsfältet immunterapi av cancer har gjort enorma framsteg och visar på mycket goda resultat för vissa tumörformer.«

MAGNUS ESSAND. LÄS OM HANS FORSKNING PÅ SIDAN 64.

Varför vissa inte drabbas av några komplikationer alls tror forskarna beror på genetiska skillnader mellan olika individer. Forskningen arbetar ständigt med att ta fram skonsammare behandling som inte leder till allvarliga skador, så kallade sena komplikationer.

Ingen vet varför vissa barn drabbas

Cancer bildas när det uppstår ett fel i någon av kroppens celler. Vanligtvis klarar cellen själv av att reparera skadan, om den inte gör det utlöses en mekanism som får cellen att självdö. I en cancercell fungerar inte denna mekanism. I stället fortsätter den sjukligt förändrade cellen att växa och dela sig ohämmat och efter en tid bildas en liten samling av cancerceller som kallas tumör.

När?

Olika typer av cancer förekommer i olika åldrar. Vissa cancertyper drabbar små barn medan andra sorter drabbar äldre barn och tonåringar. Vanliga cancersjukdomar i småbarnsåldern är njurtumörer (Wilms tumör) och neuroblastom, en tumör i nervvävnaden invid ryggraden. En annan typisk småbarnscancer är leukemi. Dessa cancerformer förekommer nästan inte alls efter åtta års ålder. Bentumörer drabbar sällan före åtta–nio års ålder och ses som typiska tonårscancersjukdomar. Hjärttumörer förekommer i alla åldersgrupper.

Varför?

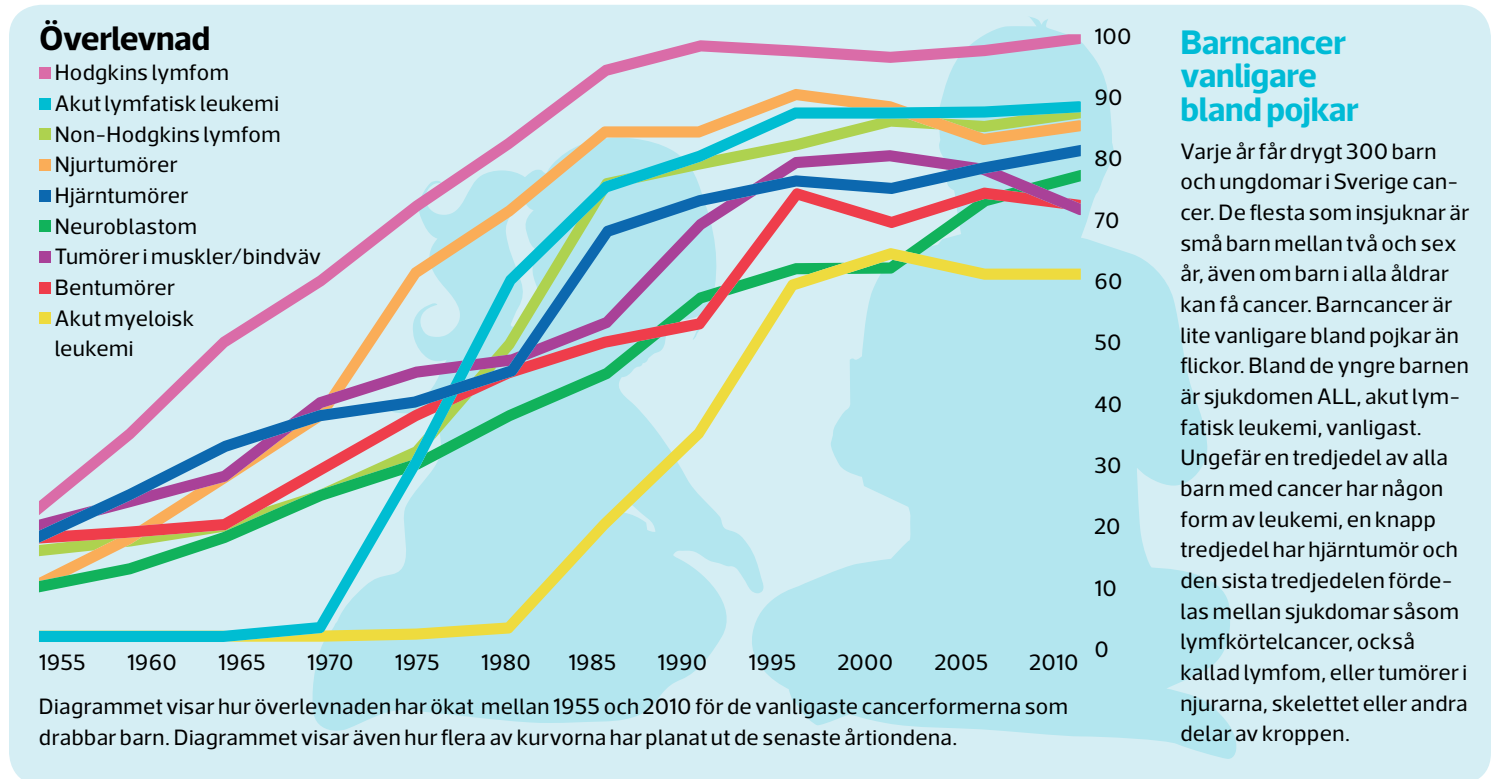
Orsaken till att barn och tonåringar får cancer är okänd. Det finns dock en hel del kunskap om vad som gör att en normal cell övergår till att bli en cancercell. En normal kroppscell har många olika funktioner. Vissa celler ska producera hormoner, vissa ska utvecklas till nervceller, andra ska bli leverceller och så vidare. Styrningen av hur ofta cellerna ska dela sig sker från vår arvs massa som finns inne i cellkärnan. Arvs massan finns i våra kromosomer som är uppbyggda av DNA-molekyler.

Vem?

Att en förändring i vår arvs massa får en cell att utvecklas till en cancercell betyder inte att canceren är ärftlig. Förändringen förekommer bara i själva cancercellen, inte i kroppen i övrigt. Det finns endast ett fåtal barncancerformer som är ärftliga. En av dessa är ögontumören retinoblastom. Där vet man att en skyddande gen i vår arvs massa är felaktig och att avsaknad av denna skyddande gen kan leda till att en tumör utvecklas.

Hur?

En DNA-molekyl ser ut som en stege, där själva stegen kan liknas vid streckkoden på ett vanligt mjölkpaket. Är det fel på ett streck i streckkoden på mjölkpaketet så blir informationen felaktig. Är det fel i ett streck i DNA-molekylen blir det fel information även här. Sitter skadan på ett olämpligt ställe kan det leda till ohämmad celledelning som ger upphov till en tumör.



Ett paradigmskifte krävs för att utrota barncancer

För att rädda fler barn krävs nya mediciner, anpassade till barn. Då blir kliniska tester nödvändiga för att kunna ge bästa och säkrast möjliga behandling. Det menar forskarna som är intervjuade i Barncancerreporten.

IDAG ÖVERLEVER drygt 80 procent av de cancerdrabbade barnen. Det innebär att ett sjuttio-tal barn går bort i cancer varje år. Siffran har legat ganska stadigt de senaste decennierna, vilket framgår i diagrammet ovan. Den största utmaningen för barncancer vården är därför att få till en ordentlig ökning av överlevnaden igen.

Klas Blomgren, professor i pediatrik och medicinskt sakkunnig på Barncancerfonden, spår framsteg inom en snar framtid.

– Jag hoppas och tror att vi kommer att se ett paradigmskifte inom barncancerforskningen om några år. Med det menar jag att en specifik upptäckt inom ett område kan leda till stora framsteg på helt andra områden. Men för det krävs stora resurser, kompetens och tid. Jag tror att vi kan komma att snubbla över något, hitta nya verktyg och nycklar som leder till stora framgångar, säger Klas Blomgren.

Men för att komma vidare och hjälpa fler barn krävs det kliniska studier, som de vid nya HOPE-enheten på Karolinska sjukhuset. I första hand gäller det att skaffa mer kunskap för

framtida behandlingar, men studierna kan också komma att rädda enstaka barn.

Genom HOPE kan läkarna till exempel testa mediciner på barn som har vissa specifika genetiska avvikelser i cancercellernas DNA. (Läs om HOPE och kliniska studier på barn från sidan 26.)

FÖR NÅGRA CANCERSJUKA barn innebär dessa behandlingar ett hopp om bot, men för att bli en verklig framtidsbehandling krävs det att forskarna även identifierar fler genetiska avvikelser i tumör-DNA.

– En utmaning för att komma längre är tid, kompetens och pengar. Pengar är ett stort hinder, säger Klas Blomgren.

Han står inför att ansluta svenska barn till en fransk studie, vars mål är att kunna bota några av de barn som drabbas av pongsgliom, en obotlig hjärntumör. För de barnen står hoppet till att några subgrupper av tumörer ska ha en arvsmassa som det i dag finns behandling mot (läs mer på sidan 50.)

Samarbete är en viktig faktor för att bota fler barn.

– Vi kan inte bygga upp studierna själva i Sverige, vi har för få patienter för det. Vi måste ödmjukt få fler länder att vilja samarbeta med oss.

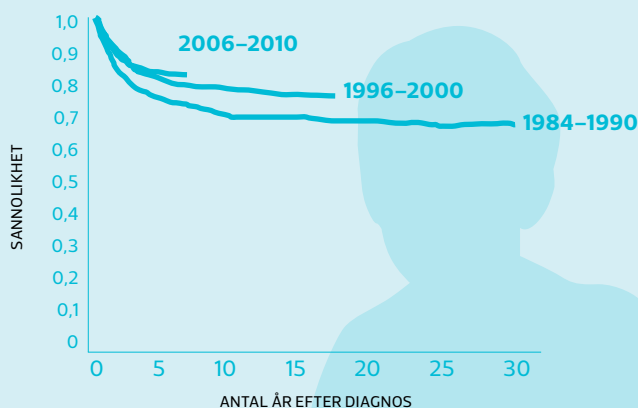
Ett exempel på ett sådant samarbete är det nya behandlingsprotokollet mot ALL (akut lymfatisk leukemi) som svenska forskare tar fram tillsammans med kollegor från andra länder (läs om projektet på sidan 84).

FÖRUTOM PENGAR krävs material att forska på. Då är biobanker och kvalitetsregister avgörande delar i den infrastruktur som är nödvändig för forskningen. Barncancerfonden finansierar exempelvis det svenska Barncancerregistret och Barntumörbanken.

– Biobanker är jätteviktiga för underlaget och vi får inte glömma att sköta dem rätt och uppmuntra klinikerna att fortsätta skicka in prover.

Att centralisera vissa delar av barncancer vården kan också vara ett alternativ för att samla patienter, forskning och kompetens under ett tak. I Holland gjordes det för ett år sedan och det verkar ha slagit väl ut.

– Vi skulle vinna på att centralisera vissa saker, inte allt, till något eller några få centrum. Mycket kan vi åstadkomma med mejl och telefon, men exempelvis kirurger behöver få en volymträning för att bibehålla sin kompetens.



Överlevnad 0 till 30 år efter diagnos

Sannolikheten att överleva barncancer har sett olika ut beroende på under vilken tidsperiod barnet har insjuknat och behandlats.

FORSKARNA: ÖKAD ÖVERLEVAD KRÄVER NYA BEHANDLINGAR

Varje år drabbas drygt 300 barn av cancer i Sverige och av dem dör 20 procent. I en sammanställning berättar forskarna som deltar i Barncancerrapporten vad som krävs för att fler cancerdrabbade barn ska överleva.

✓ Nya läkemedel och nya behandlingsformer

Immunterapi har stor effekt på vissa cancerformer och kan komma att bli ett komplement till dagens behandlingar. Ju mer forskarna kan anpassa behandlingarna efter varje barn, desto mer effektiva blir behandlingarna. Inom cellterapi studeras till exempel stamceller för att varje patient ska erbjudas en så individanpassad behandling som möjligt.

Nya kombinationer av läkemedel som redan används kan också visa sig effektiva.

Men för att alla dessa metoder och kombinationer ska bli verklighet krävs kliniska prövningar på barn. Det krävs också snabbare processer från upptäckt i labbet till användning på klinikerna.

✓ Finansiering

Långsiktig finansiering med ännu större anslag är ett krav för forskningen, i dag råder brist på storsatsningar. Forskning tar tid och forskargrupperna stöter på hinder i sitt arbete. Finansiering behövs också för infrastruktur, så att databaser och register håller den höga kvalitet som krävs och så att det finns personal som kan sköta den viktiga administrationen.

✓ Bättre diagnostik

Ju mer specifik en diagnos är desto mer kan behandlingen anpassas. Överlevnaden ökade markant för både leukemier och hjärntumören ependymom när behandlingsprotokollen i högre grad anpassades efter de olika genetiska förändringar som cancercellerna visar i sitt DNA.

✓ Ännu mer samarbete

Organisationer som SIOP (International Society of Paediatric Oncology) och NOPHO (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) – den internationella och den nordiska samarbetsorganisationen för barnonkologer – gör det lättare att samarbeta. Barncancer är en ovanlig sjukdom och det krävs erfarenhet från tillräckligt många fall för att forskarna ska kunna dra giltiga slutsatser. Därför är den nya HOPE-kliniken i Stockholm avgörande. Den har öppnat dörren till ett svenskt medlemskap i ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer). Det innebär att det blir lättare för svenska forskare att starta kliniska prövningar och för barn i Sverige att delta i sådana prövningar som drivs utomlands.

✓ Ett bättre liv efteråt

Det gäller inte bara att rädda barnen från cancer, utan också att ge dem ett bättre liv efter sjukdom och behandling. Då krävs bland annat att barnen inte överbehandlas, att de inte får mer behandling än vad som verkligen krävs för att döda cancercellerna.

Men det behövs också metoder för att mildra behandlingen, till exempel nya typer av strålbehandling och ännu mer förfinade röntgenmetoder för att se tumörens exakta utbredning. Då kan man avgränsa området som strålas ännu mer och skona frisk vävnad.

✓ Större kunskap om hur cancer fungerar

Att förstå sambanden mellan cellernas biologi och förändringar i arvsmassan hos cancercellerna gör att det går att hitta nya behandlingar. Forskarna behöver förstå vad som startar och håller igång sjukdomen. Här spelar biobanker och barncancerregister en stor roll. Det behövs ökad förståelse av biologin bakom återfall och förklaringar till varför en del barn inte svarar på behandling, för att fler ska överleva.

Vanliga diagnoser inom barncancer

Varje år insjuknar i drygt 300 barn i cancer i Sverige och av dem överlever lite över 80 procent. Men siffran varierar mellan de olika diagnoserna, från 0 procent vid hjärntumören ponsgliom till nära 100 procent för Hodgkins lymfom. För att fler ska överleva krävs nya behandlingsformer.

FRAM TILL 1970-TALET dog de flesta cancersjuka barn. Men sedan startade det som kom att kallas "den tysta revolutionen", en av svensk medicins största framgångssagor. Det innebar dramatiska förändringar för barnen som drabbades, bland annat intensifierades behandlingen. Barncancersjukdomarna delades in i olika diagnoser där behandling och prognos skiljer sig. Oavsett diagnos försämrades ofta prognosen vid återfall i sjukdomen.

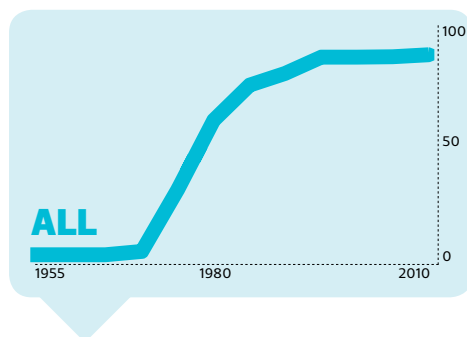
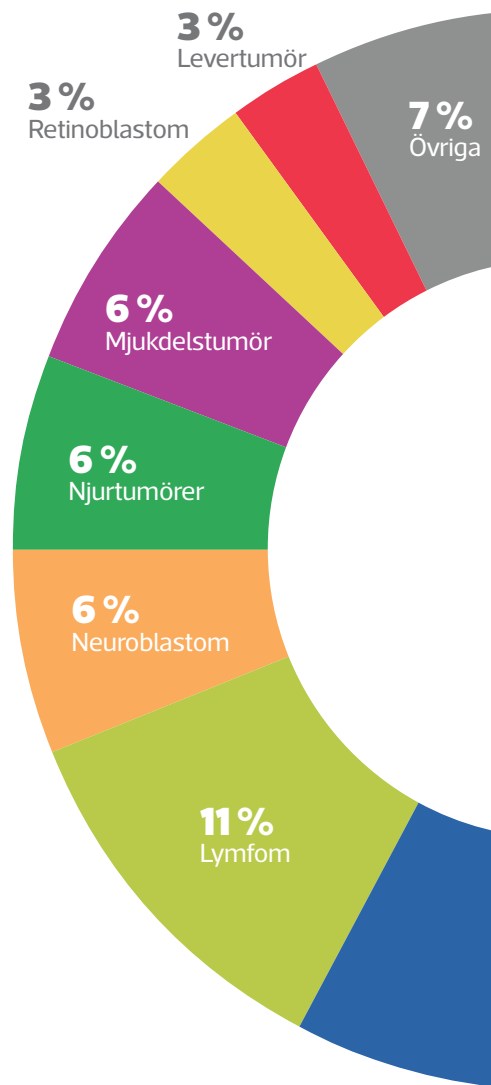
Störst framgång nådde behandlingen av akut lymfatisk leukemi (ALL), den vanligaste cancerformen hos barn. Även i dag är det en av diagnoserna med bäst prognos. Vissa varianter av sjukdomen har en överlevnad på över 90 procent.

Men det finns fortfarande cancerformer som har sämre prognos. Akut myeloisk leukemi (AML) är en av dem.

Det finns också diagnoser där överlevnaden är noll i dag. En sådan är ponsgliom, en tumör i hjärnstammen.

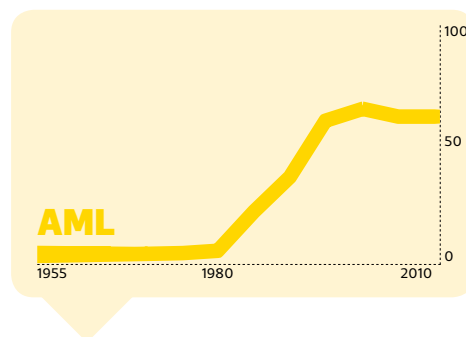
I DAG MÖTER barncancervården nya utmaningar. Överlevnadskurvan har legat på ungefär samma nivå sedan 1990-talet. Det innebär att barncancervården kommit så långt det går med befintliga behandlingsmetoder. Genom att kombinera traditionell behandling med nya biologiska mediciner hoppas läkarna kunna höja överlevnaden ytterligare.

Men forskning och behandling har också kommit att handla mer och mer om att överleva till ett gott liv. Många barn som behandlats för cancer drabbas av sena komplikationer, ibland till och med livshotande.



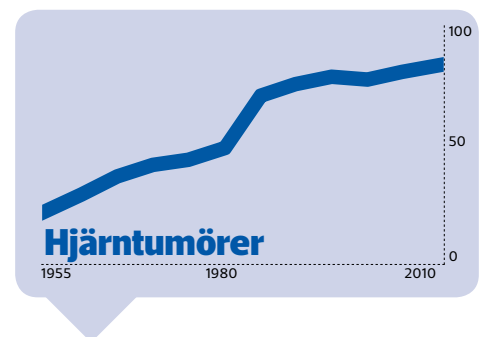
ALL

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är den vanligaste formen av leukemi, cirka 90 procent av alla leukemifall hos barn. Leukemi innebär att benmärgen börjar bilda ett stort antal sjuka vita blodkroppar som också kallas leukemiceller. Det typiska för akut lymfatisk leukemi hos barn är att en viss sorts omogna celler som framför allt finns i benmärgen lyckas växa till och expandera och hämmar samt tränger undan den friska benmärgen. Symptomen är blekhet, trötthet, bensmärter och blåmärken som inte försvinner. ALL behandlas kontinuerligt med cytostatika under två till två och ett halvt år. I takt med att behandlingarna har förfinats har komplikationerna av behandlingen minskat. I dag blir närmare 90 procent av barnen friska efter genomgången behandling av ALL.



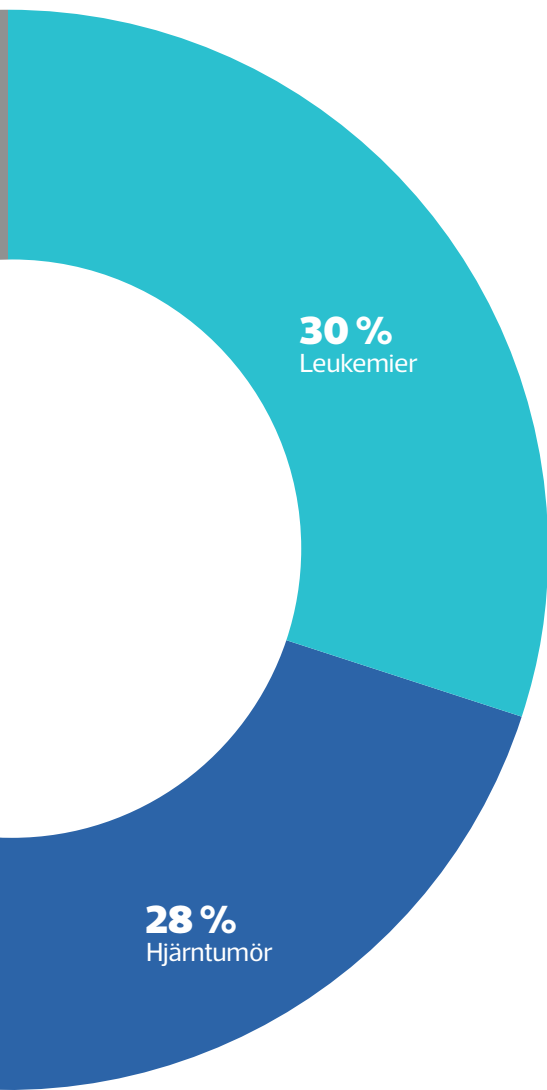
AML

Leukemi är en cancersjukdom som uppstår i benmärgen. Cirka 10 procent av fallen bland barn är AML, akut myeloisk leukemi, som utgår från granulocyterna i blodet. De första symtomen beror vanligtvis på att man saknar frisk benmärg och visar sig i trötthet, blekhet och blodbrist. Diagnosen ställs genom att ta ett blodprov och därefter ett benmärgsprov för att avgöra vilken leukemityp patienten drabbats av. I benmärgsprovet letar läkaren också efter kända avvikelser hos de sjuka cellerna. AML har en kortare behandlingstid än ALL, men är mer intensiv. Den pågår i ungefär ett år. Behandlingen delas in i standard- och högrisk. För högriskpatienterna kan det dessutom krävas en benmärgstransplantation. Prognosen för AML är sämre än vid ALL. Närmare 70 procent av de barn som drabbas av AML blir friska i dag.

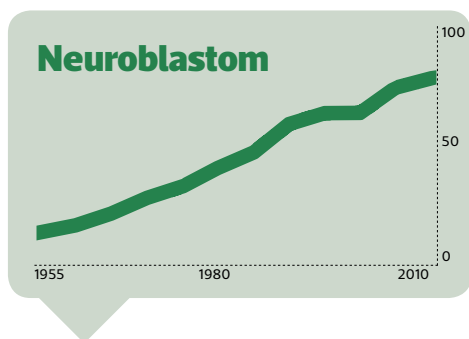


HJÄRNTUMÖRER

Tumörer i hjärna och ryggmärg (centrala nervsystemet) är de vanligaste solida tumörerna hos barn. De kallas CNS-tumörer och utgör nära en tredjedel av all barncancer. De vanligaste är astrocytom, hjärnstamsgliom, medulloblastom, och ependymom. Hjärntumörer kan vara mer eller mindre aggressiva. Symptomen varierar beroende på tumörens läge och barnets ålder. Huvudvärk, kräkningar och trötthet är klassiska symtom. Till skillnad från de flesta andra solida barntumörer opereras hjärntumörer vanligen bort utan föregående cytostatikabehandling. Många tumörer kräver även strålning. Barn under fyra år strålas oftast inte utan får enbart cytostatika. Cytostatika kan även ges som komplement till strålning. Den sammantagna långtidsöverlevnaden är cirka 80 procent men varierar mycket mellan de olika tumörformerna.



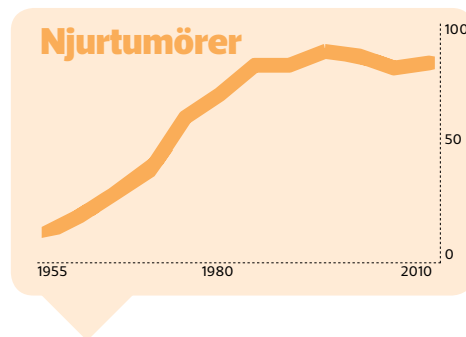
Ett exempel på en hjärntumör med betydligt sämre prognos är ponsgliom. Tumören sitter i pons, en del av hjärnstammen, och sjukdomen är omöjlig att bota. Barnet riskerar att dö av en operation och de försök som gjorts att operera bort tumören har inte lett till bättre överlevnad. Cytostatika och strålning används för att lindra och förlänga barnets liv. Barn som drabbas avlider oftast inom ett år efter diagnos.



NEUROBLASTOM

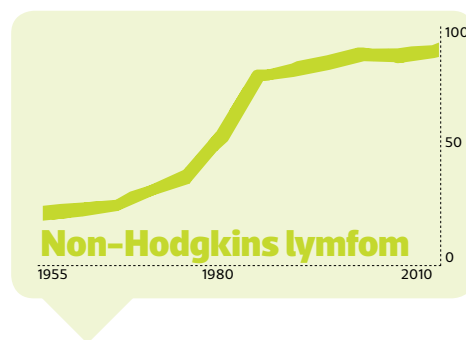
Varje år insjuknar cirka 20 barn i Sverige i neuroblastom, de flesta före två års ålder. Sjukdomen uppstår i det sympatiska nervsystemet och finns i en snäll och elak variant. Ofta uppträder sjukdomen även i binjurarnas inre del, liksom i nervvävnaden utefter ryggraden. Sjukdomen är komplicerad och förekommer i flera olika stadier och undertyper som har anpassade behandlingar. Enklare fall,

med en enstaka tumör, kan opereras. Högriskneuroblastom, där tumören har spridit sig, kräver cytostatikabehandling, operation och stamcellstransplantation. Därefter följer strålbehandling och ett halvårs behandling med höga doser A-vitamin. Prognosen skiljer sig också åt mellan de olika typerna och barnets ålder. För 30 år sedan var en neuroblastomdiagnos lika med döden. I dag överlever drygt 60 procent högriskneuroblastom och drygt 85 procent i den "snällare" varianten.



NJURTUMÖRER

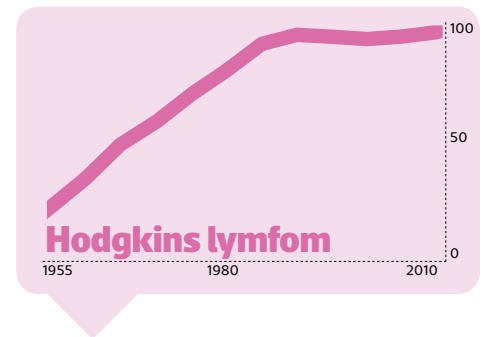
Njurtumörer hos barn är oftast den elakartade Wilms tumör (kallas även nefroblastom). Men det finns även andra varianter: nefroblastomatos, mesoblastoriskt nefrom, klarcelligt sarkom, rhabdoid tumör, multilokulär cystisk njurtumör och angiomyolipom. Wilms uppträder under småbarnsåren och 10–15 barn drabbas varje år i Sverige. Wilms tumör ger sällan uppenbara symptom. Ofta noteras en smärtfri knöl eller svullnad på ena sidan av barnets mage. Tumören förbehandlas nästan alltid med cytostatika i 4–6 veckor i syfte att krympa den och förenkla operationen som innebär att den drabbade njuren avlägsnas tillsammans med tumören. En minoritet av barnen strålbehandlingas. Nära nio av tio barn blir friska, två av tre med en högriskvariant av sjukdomen botas. Överlevnaden varierar för övriga njurtumörer.



NON-HODGKINS LYMFOM

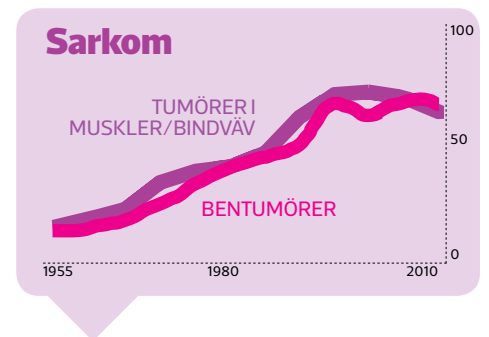
Gemensamt för alla lymfom är att vita blodkroppar förvandlas till cancerceller. De sjuka cellerna samlar sig i eller utanför någon av kroppens lymfkörtlar. Non-Hodgkins lymfom finns i tre huvudtyper: T-cellslymfom, B-cellslymfom och storcelligt anaplastiskt lymfom, som kräver olika behandling. Det vanligaste symptomet är hastigt växande men oömma lymfkörtlar. Diagnosen ställs genom att ett prov tas från tumören. Behandlingen av T-cellslymfom liknar mycket behandlingen av leukemier. B-cellslymfom behandlas med cytostatika i block om cirka en vecka, under totalt

tolv veckor. Anaplastisk storcellslymfom behandlas med en intensivare cytostatikaperiod och vissa barn får även en underhållsbehandling med cytostatikainjektioner i ett år. Diagnosen Non-Hodgkins lymfom har haft den mest förbättrade prognosen de senaste 20 åren. På 1970-talet överlevde 15–20 procent, nu botas cirka 80 procent.



HODGKINS LYMFOM

Hodgkins lymfom, som uppträder där kroppens lymfknutor finns, är den vanligaste formen av lymfom hos ungdomar. Det vanligaste symptomet är hastigt växande oömma lymfkörtlar. Sjukdomen yttrar sig ofta på halsen, i bröstkorgen eller buken, var lymfomet sitter avgör symptomen. Det finns fyra olika typer av Hodgkins lymfom, som behandlas på snarlika sätt med olika kombinationer av cytostatika. Ibland ges strålning. Över 90 procent blir friska efter första behandlingen. Om tumören återkommer finns fortfarande god möjlighet till bot. Färre än 15 procent av fallen drabbas barn under 14 år. Före 10 års ålder insjuknar pojkar oftare än flickor.



SARKOM

Sarkom är tumörer som uppstår i muskler, senor, bindväv eller skelett. Det finns ett mycket stort antal typer av sarkom och namnen talar om varifrån de utgår. Ett sarkom som utgår från benceller kallas osteosarkom, från bindväv kallas det fibrosarkom och rhabdomyosarkom utgår från musklerna. De vanligaste skelettumörerna är osteosarkom och Ewing-sarkom. De olika tumörerna behandlas på olika vis beroende på var de sitter. Cytostatika och operation är vanligast, ibland även strålning.

Behandlingen av osteosarkom och prognosen har förbättrats de senaste 15 åren. I dag blir ungefär 70 procent friska. Överlevnaden i Ewing sarkom har varit konstant på cirka 60 procent. För rhabdomyosarkom har överlevnaden förbättrats radikalt. Mellan 70-90 procent av barnen blir friska.



EMMA ASKERNÄS, 3 ÅR, har en hjärntumör stor som två hönsägg. Hon får cytostatika men tumören sitter så att den inte går att operera. Emma älskar såpbubblor, eller "blubblor" som hon säger. Hon blåser flera gånger i veckan. Det gör det lättare att stå ut med behandlingar och stick på sjukhuset. Annars gillar hon att vara på förskolan och att titta på Babblarna på Youtube.



Svårt sjuka barn får inte nya läkemedel

Majoriteten av den nya generationens cancerläkemedel testas bara på vuxna cancerpatienter – trots att det är möjligt att de skulle kunna rädda dödssjuka barn till livet. Läkemedelsbolagen utnyttjar ett kryphål i EU:s regelverk.





NELSON, 3, DOG AV TUMÖREN

Framtidens cancerbehandlingar skapar hopp – för vuxna. Endast 4 av 10 potentiella preparat behövde genomgå de tester som krävs för att godkännas som barnmedicin – bland annat på grund av ett kryphål i EU-reglerna.

Nelson Malm, 3 år, fick testa spjutspetsbehandling för sent. Nu kämpar hans föräldrar och Barncancerfonden för att andra barn med obotlig cancer ska få delta i studier som kan rädda deras och framtida barns liv.

NELSON MALM blev 3 år gammal. Hans tumör i hjärnan var aggressiv och svårbotad.

Han är ett av de barn som utgör de 20 procenten – de som inte överlever sin cancer. I dag pågår intensiv cancerforskning och nya mediciner visar god effekt på sjukdomar som traditionellt inneburit dålig prognos. Det pågår en revolution inom cancerbehandlingen.

– Jag tror att det är en helt ny era. Den biologiska förståelsen av cancer har ökat på bara några år. Vi tar nästa steg nu, vi har nya vapen och nya mediciner som kan hjälpa oss att bota flera och minska biverkningarna, säger Arja Harila-Saari, patientflödeschef vid barncanceravdelningen vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna.

Problemet är att flertalet av de nya mediciner som testas reserveras för vuxna.

Den generella överlevnaden i barncancer är hög, mer än 80 procent överlever sin sjukdom. Men fortfarande dör ett sjuttioal barn i cancer varje år – barn som dukar under för sjukdomar som högrisk-neuroblastom, högriskependymom, metastaserade sarkom, bentumörer och högradiga gliom.

Siffran har varit konstant sedan 1990-talet.

– Den enda möjligheten att rädda fler barn är nya medi-

ciner. Och nya mediciner kräver tester på barn eftersom de svarar helt annorlunda än vuxna på behandling, säger Kerstin Sollerbrant, forskningschef på Barncancerfonden.

Men majoriteten – 60 procent av 89 nya potentiella cancerläkemedel – behövde aldrig testas på barn, enligt *European Journal of Cancer* (62, 2016). Det trots att EU införde nya regler 2007 (Paediatric Regulation), som skulle stimulera forskning om läkemedel för barn. I dem ingår krav på att läkemedelsbolagen ska testa nya läkemedel på barn.

FÖR TIO ÅR SEDAN kunde man inte förutse utvecklingen som sker inom cancerforskningen, och det skrevs bland annat in ett undantag: Mediciner som tas fram för att behandla en diagnos som inte finns hos barn, behöver heller inte testas på barn.

Reglerna skrevs innan framgångarna inom immunterapi och målinriktade behandlingar blivit ett faktum. Lagstiftningen tar inte hänsyn till att en medicin som avses för lung- eller prostatacancer ändå kan vara verksam för en barncancerdiagnos. Samma genetiska mekanismer kan ligga bakom båda sjukdomarna, och en medicin som slår mot den specifika genetiska avvikelserna kan alltså vara verksam för att behandla båda diagnoserna.



Från labb till läkemedel

Nya läkemedel startar med labbstudier i provrör. De följs av djurförsök för att kontrollera att behandlingen är säker och ger effekt. Först därefter är det dags för en klinisk prövning som sker i tre faser och fastslår att en viss läkemedelsbehandling fungerar, är säker och effektiv på människor. Forskaren/läkemedelsföretaget ordnar finansiering och ansöker om tillstånd hos etikprövningsnämnden och det europeiska läkemedelsverkets barnavdelning.

Fas I

Test som omfattar en liten grupp patienter, ofta de som inte svarat på etablerade cancerbehandlingar. Fokus är hur läkemedlet omsätts i kroppen, dosering, biverkningar och eventuella effekter. Patienten kan ha nytta av behandlingen, men studien är inte i första hand till för att bota.

Fas II

Om fas I-testet visar att behandlingen går att genomföra och att den inte ger för svåra biverkningar går testet över i fas II. Här testar man hur stor del av dem som får behandlingen som blir bättre. Fas II-studier har fler patienter, men färre än Fas III. För läkemedel mot barncancer kombineras ofta fas I- och Fas II-studier.

Fas III

Fasen innebär att studien görs på ett större antal patienter vid flera kliniker. Ofta jämförs den tänkta medicinen med standardbehandlingen, oftast i dubbelblinda randomiserade studier. Patienterna lottas att ingå i en av till exempel två grupper.

Studier på barn

När barn ingår i en prövning ska antalet ingrepp minimeras så långt det är möjligt utan att påverka undersökningens resultat. Det ska också finnas personal med vana att arbeta med barn. För barn krävs ett särskilt tillstånd från den europeiska läkemedelsmyndighetens pediatriiska avdelning. Det krävs också att forskaren kan motivera varför barn bör involveras i försöket.



»Vi måste vara med i utvecklingen av nya mediciner och erbjuda svenska barn att prova målinriktade mediciner på ett kontrollerat sätt. Utan kliniska läkemedelsprövningar kommer vi ingen vart.«

INGRID ØRA, BARNONKOLOG OCH FORSKARE

Hittills har läkemedelsbolag som ansökt om att slippa testa sina mediciner på barn fått sina ansökningar beviljade. Det innebär att de svårast sjuka barnen inte får tillgång till det allra senaste inom cancervården. Därför kräver Barncancerfonden och flera andra aktörer förändringar i lagstiftningen.

– Nu när de nya medicinerna kommer, så vill man att de ska utvecklas för barn. Men då blir EU:s undantag ett problem. Den kliniska prövningen borde bedömas efter molekylära egenskaper och inte efter diagnos, säger Kerstin Solerbrant.

Och hon får medhåll från vården.

– Vi vill inte att läkemedelsbolagen ska slippa undan kliniska prövningar på barn baserat på diagnos, utan baserat på biologiska effekter, säger Arja Harila-Saari.

MEN DE EUROPEISKA läkemedelsbolagens branschorganisation, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) menar att de europeiska reglerna om att alla läkemedel måste testas även för barn ändå har haft effekt, trots kryphålet.

Enligt organisationens siffror har andelen kliniska studier som involverar barn gått från 8 till 18 procent sedan reglerna för läkemedelstester på barn infördes 2007. Under perioden har 238 mediciner och indikationer (användningsområde för mediciner) utvecklats för barn och godkänts.

– Det tar tid att utveckla ett nytt läkemedel, och vi kommer att få se fler fördelar av reglementet under den närmaste tiden. Vi ser fram emot att jobba tillsammans mer med alla intressenter på området, skriver Magda Chlebus, Science Policy Director vid EFPIA, i ett mejlsvår på Barncancerreportens frågor.

Men Arja Harila-Saari tycker inte att resultatet är imponerande.

– Det är inte så svårt att åstadkomma en dubbling av antalet tester på barn när utgångsläget var nästan ingenting, säger Arja Harila-Saari.

För treåriga Nelson fanns det, enligt föräldrarna Fredrik och Johanna Malm, hopp i ett nytt läkemedel som testats i Kanada men som inte fanns på marknaden ännu. Att hitta läkemedlet och få alla tillstånd tog lång tid. Medicinen sattes in under de allra sista dagarna.

30 000

Så många barn lever med cancer i Europa.

300

Drygt så många barn drabbas av cancer varje år i Sverige. 20 procent av dessa dör av sin sjukdom.

60–70

Så många procent av de tidigare barncancerpatienterna drabbas av sena komplikationer.

89

Så många potentiella cancerhämmande mediciner var under utveckling sedan 2007, då de nya läkemedelsreglerna trädde i kraft. 60 procent av dem omfattades inte av kravet på tester på barn.

KÄLLA: EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 62, 2016.

15 miljoner

Så många kronor saknas i dagsläget för att kunna driva den nya kliniska barnonkologiska prövningsenheten HOPE fram till att den kan bära sina kostnader.

237,6

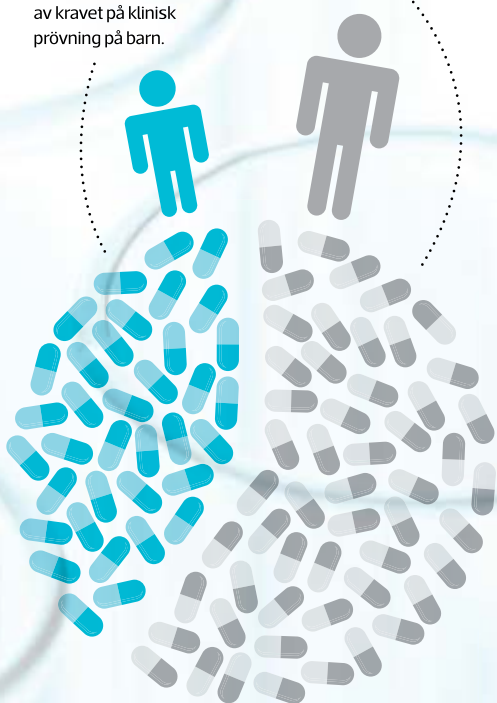
Så många miljoner kronor bidrog Barncancerfonden med till forskning och utbildning under 2016.

40

procent av potentiella cancerhämmande mediciner omfattades av kravet på klinisk prövning på barn.

60

procent av potentiella cancerhämmande mediciner omfattades **inte** av kravet på klinisk prövning på barn.



89

potentiella cancerhämmande mediciner under utveckling sedan 2007, då nya regler för barnmedicin trädde i kraft.



»Vi känner skam över att samhället inte gör mer.«

JOHANNA OCH FREDRIK MALM, GRUNDARE AV
ENTREPRENEURS FOR GOOD OCH FÖRÄLDRAR TILL NELSON



» Entrepreneurs for Good är en konsekvens av vad vi upplevde med Nelson, när han dog och det sjönk in. Vi kände att vi inte kan vara här och veta vilka brister som finns i vården och ha upplevt dem utan att göra något. «

JOHANNA MALM, GRUNDARE AV ENTREPRENEURS FOR GOOD OCH MAMMA TILL NELSON

– Det var helt meningslöst att sätta in den då, på en liten kille med cancer överallt. Läkarna skulle ha känt till medicinen tidigare. Men de hinner inte ha koll på vad som händer i deras eget hus, eller vad grannen gör, eller vad som sker i resten av världen, säger Fredrik Malm.

Nelson dog 2013, efter tio månaders extremt hård behandling.

– Det händer att vi köper läkemedel som har haft effekt på barn med liknande sjukdomsbild, som vi läst om i fallbeskrivningar. Det händer att vi griper efter halmstrån. Men utan studier vet vi inte vad det är som fungerar och inte, säger Arja Harila-Saari.

Fredrik och Johanna Malm bestämde sig för att starta stiftelsen Entrepreneurs for Good, för att se till att barn som vårdas i Sverige ska få tillgång till de absolut bästa medicinerna som finns tillgängliga.

– Stiftelsen är en konsekvens av vad vi upplevde med Nelson, när han dog och det sjönk in. Vi kände att vi inte kan vara här och veta vilka brister som finns i vården och ha upplevt dem utan att göra något, säger Johanna Malm.

ENTREPRENEURS FOR GOOD, Barncancerfonden och Karolinska fundraising har gått ihop för att tillsammans slåss för att de nya cancermedicinerna också ska utvecklas för barn.

– Vi är många som kan tänka att det här måste vi göra bättre. Sjukvården är dålig på att vara i framkant. Man går på knäna och det är tiden för ny utveckling man skär bort, säger Kerstin Sollerbrant.

Resultatet av samarbetet är HOPE (Hematologisk Onkologisk Prövningsenhet), som fysiskt befinner sig på Karolinska universitetssjukhuset.

Ingrid Øra är en av två anställda läkare vid enheten. Hon är en erfaren barnonkolog som delar sin arbetstid mellan HOPE i Stockholm och barncanceravdelningen vid Skånes universitetssjukhus i Lund. Tillsammans med Arja Harila-Saari utvecklar hon HOPE-enheten.

– Vi måste vara med i utvecklingen av nya mediciner och erbjuda svenska barn att prova målinriktade mediciner på ett kontrollerat sätt. Utan kliniska läkemedelsprövningar kommer vi ingen vart. Det här är enda vägen till att vi i framtiden kan bota flera än i dag, och förhoppningsvis på ett skonsammare sätt, säger hon.

Det finns också etiska aspekter på kliniska studier på barn. Läkarna räknar inte med att bota många av de barn

som kommer till HOPE. Men några, och kunskaperna om behandlingen ger framtida barn en betydligt större chans att överleva sin cancer.

Nu arbetar Ingrid Øra tillsammans med resten av personalen på HOPE för att öppna så många relevanta läkemedelsprövningar som möjligt. Det tar mellan tre och fem månader att öppna en studie, och många behövs för att kunna erbjuda de hårdast drabbade patienterna ett alternativ. Men arbetet handlar också om att ordna finansiering.

– Vi är inte uppe och står ännu, vi behöver mer resurser, säger hon.

Knappa 10 miljoner kronor finns insamlade, men för att fortsätta driva verksamheten krävs ytterligare 15 miljoner under de närmaste åren. Pengar är ett stort hinder för att barn ska få de nyaste, mest effektiva medicinerna.

– Vi behöver ekonomiskt stöd eftersom vi inom barnonkologin inte är lika intressanta för företagen, säger Arja Harila-Saari.

Hennes medicinska revolution står och stampar på grund av att det saknas medel.

– Det handlar om att finansiera läkemedelsutveckling för en liten patientkategori. Det finns bra forskning, men det måste finnas någon som är villig att producera och testa läkemedlen, säger Mats Heyman, barnonkolog och forskare vid Karolinska institutet.

GENOM HOPE FICK Sverige till slut sin entrébiljett till ITCC, Innovative Therapies for Children with Cancer. Det är en sammanslutning av europeiska barncancercentrum och laboratorier som startade 2011 vid European Medicines Agency (EnprEMA) och som samverkar med läkemedelsindustrin för att testa nya behandlingsformer för barn. Inom barncancerforskning är sådana samarbeten särskilt viktiga eftersom patientgrupperna i varje land är små. Efter HOPE följde PCRC (Pediatric Clinical Research Center), en motsvarande enhet i Göteborg.

Kravet för att delta är att det finns en kvalitetssäkrad enhet för prövningarna, med personal, väl inarbetade rutiner och samarbete med andra enheter, till exempel.

– Det är bara genom internationellt samarbete, forskning och välplanerade studier vi kan lära oss och utveckla vården på ett etiskt hållbart sätt. Det är enda sättet, säger Arja Harila-Saari.

Genom ITCC och HOPE kan barn som inte svarar på behandling, som blir resistenta mot cytostatika eller som får

Så kan barn få ny behandling

Patienter kan få tillgång till läkemedel som ännu inte godkänts, antingen genom att delta i en klinisk prövning, genom att läkare ansöker om licens att förskriva preparatet, eller genom så kallat compassionate use (av humanitära skäl).

Regler för att testa på barn

När barn ingår i en prövning ska antalet ingrepp minimeras så långt det är möjligt utan att påverka undersökningens resultat. Det ska också finnas personal med vana att arbeta med barn. För barn krävs ett särskilt tillstånd från den europeiska läkemedelsmyndighetens pediatrika avdelning. Det krävs också att forskaren kan motivera varför barn bör involveras i försöket.

KÄLLA: LÄKEMEDELSVERKET



CUP

Sverige är anslutet till EU:s Compassionate Use Program (CUP) sedan 2012. Syftet med CUP är att ge fler patienter tillgång till läkemedel som ännu inte är ute på marknaden, genom ett EU-gemensamt förfarande. Läkemedlet ska antingen ingå i en klinisk studie i eller utanför EU, eller vara på väg att bli godkänt. Kravet är att patienten har en allvarligt försvagande sjukdom, en kronisk sjukdom, eller en sjukdom som är livshotande men inte går att behandla tillfredsställande med befintliga läkemedel. Patienten får inte ingå i en studie.

Men till skillnad mot de patienter som ingår i kliniska studier så ger CUP ingen kunskap som kan hjälpa framtida barn. CUP får inte användas i forskning.

KÄLLA: LÄKEMEDELSVERKET

PCRC

Vid Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg finns PCRC (Pediatric Clinical Research Center), en forskningsenhet som fungerar ungefär som HOPE. Enheten finansieras av Gothia Forum, som i sin tur bekostas av Västra Götalandsregionen. Till skillnad från HOPE är finansieringen säkerställd.

PCRC:s team består av enhetsföreståndare, läkare och barnsjuksköterskor med stor erfarenhet av kliniska studier.

Enheten är ansluten till den europeiska organisationen ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer).

återfall i sin cancer, 60 till 70 barn om året, få möjlighet att delta i internationella studier.

En sådan studie skulle kanske ha gjort skillnad för ett barn som Nelson Malm.

– Jag tänker inte på hur det skulle vara om han hade överlevt. Det är omöjligt att förhålla sig till det som kunde ha varit, säger Johanna.

– Det var ett helt liv för oss, den där tiden. Att tänka att vi skulle leva om det livet och att allt skulle sluta bra, det är helt främmande, säger Fredrik.

Utan pengar från staten eller läkemedelsbolag är testcentrum som HOPE beroende av privata initiativ, som Johanna och Fredrik Malms stiftelse.

– Det borde göras en analys av hur en alternativ finansieringsmodell skulle kunna se ut, där läkemedelsbolagen får hjälp att finansiera studier på barn. Kanske skulle landstingen kunna vara med och bekosta läkemedel om de fick bättre pris på den färdiga medicinen, säger Kerstin Sollerbrant.

ALTERNATIVA UPPLÄGG för finansiering av läkemedelsstudier på barn finns det redan internationella exempel på.

Barncancerfonden har gått med i ett internationellt ideellt initiativ, Kids Cancer Act Now, startat av Cesare Spadoni.

Cesare Spadoni, som förlorade sin dotter i cancer 2006, är cellbiolog och har lång erfarenhet från läkemedelsindustrin. Hans vision är att fylla igen ”the Valley of Death” (dödens dal), det glapp som uppstår mellan forskning och industri och som gör att forskarnas fynd inte leder till nya mediciner. Utvecklingen dör helt enkelt på grund av att det är för dyrt att ta forskningsresultaten vidare.

Cesare Spadonis lösning är att samlas välgörenhetsorganisationer, som Barncancerfonden, för att gemensamt investera ekonomiskt i att föra forskningsresultat vidare till mediciner som kan användas i vården.

– Det finns tusentals välgörenhetsorganisationer med samma mål. Varför skulle vi inte hjälpas åt? Vi drivs alla av patienternas behov, säger han.

Med de summor som en gemensam internationell satsning skulle innebära, skulle det vara möjligt att driva läkemedelsutveckling tillsammans med läkemedelsbolag.

– Vi måste fortfarande generera vetenskapliga resultat. Men vi behöver vara strategiska och samarbeta, säger han.

Ett annat exempel är Acceleration Initiative, som lanserades 2013 av den ideella organisationen CureSearch. Genom initiativet delas forskningsbidrag ut till internationell spjutspetsforskning. Målet är också att de nya medicinerna ska ge överlevare ett bättre liv efter sjukdomen.

MAN RÄKNAR MED att mellan 60 och 70 procent av dem som behandlats för cancer som barn drabbas av någon form av sena komplikationer, och en tredjedel av dessa lever med potentiellt livshotande skador.

– Vi är i en situation där vi vet att hårdare behandling inte räcker, utan vi behöver också nya läkemedel. Vi befinner oss i en era när det händer så mycket, och vi har förhoppningar om att kunna ersätta cytostatika med andra läkemedel som inte ger samma biverkningar, säger Karin



»Det handlar om att finansiera läkemedelsutveckling för en liten patientkategori. Det finns bra forskning, men det måste finnas någon som är villig att producera och testa läkemedlen.«

MATS HEYMAN, BARNONKOLOG OCH FORSKARE

Mellgren, avdelningschef för barnonkologiska avdelningen vid Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg.

Men för att kunna hjälpa framtidens Nelson krävs det också en annan sak, utöver nya lagar och mer pengar. Det krävs tid.

Ansvariga för landets sex barncancercentrum uppger att läkare ibland behöver avstå från sin tid till forskning på grund av personalbrist. På två centrum händer det varje månad och på ytterligare två varje halvår enligt en undersökning i Barncancerporten 2016.

– Arbetsgivarna på universitetssjukhusen måste se till att det finns tid och pengar till forskning och omvärldsbevakning. Ytterst handlar det om att ge cancerdrabbade barn tillgång till de senaste läkemedlen, precis som cancerdrabbade vuxna, säger Kerstin Sollerbrant.

Barncancerfonden: Så kan barn få samma tillgång till nya läkemedel som vuxna

För att öka överlevnaden i barncancer krävs nya behandlingar – som barn inte får tillgång till i dag. Barncancerfondens forskningschef Kerstin Sollerbrant förklarar vad som krävs för att fler barn ska överleva.

BARN ÄR INTE SMÅ VUXNA. Deras kroppar är inte färdigväxta, deras hormonuppsättningar och ämnesomsättning ser annorlunda ut. När den nya generationens läkemedel nu blir en möjlighet till bot, krävs det kliniska tester på barn.

– De flesta av medicinerna, som räddar drygt 80 procent av barnen i dag, är inte testade på barn, utan anpassas till dem efter de erfarenheter som läkarna har fått över tid. Men kliniska tester är viktiga för att fler ska överleva och för att vi ska minimera sena komplikationer. Barn har mycket längre förväntad livslängd än vuxna, säger Kerstin Sollerbrant.

Nu finns två svenska prövningsenheter kopplade till ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer), ett internationellt nätverk som samarbetar kring kliniska tester av nya mediciner för barn.

Det innebär att svenska barn har en möjlighet att få del av det allra senaste på forskningsfronten.

Att det inte sker i dag beror på flera saker. Det är svårare att få etiska tillstånd, eftersom kraven är högre på de tester som involverar barn.

Samtidigt är barncancer en ovanlig sjukdom. Det gör att de ekonomiska incitamenten inte är lika starka för läkemedelsbolagen. Att ta fram läkemedel är kostsamt.

Eftersom sjukdomen är ovanlig kräver tester internationellt samarbete för att inkludera tillräckligt många individer i samma ålder och med samma diagnos.

Vårdsituationen innebär också utmaningar. Barnonkologer har helt enkelt inte den tid som krävs för forskning och omvärldsbevakning.



Detta måste göras

- ✓ Ändra EU-reglerna för läkemedelstester. Läkemedelsbolagen behöver ta hänsyn till barnperspektivet när de tar fram nya mediciner. Läkemedelsbolagen ska inte slippa undan tester på barn även om diagnosen inte finns hos barn. I stället bör testerna grundas på den molekylära profilen, eftersom samma avvikelser kan ha stor betydelse för bot av både vuxen- och barn-diagnoser.
- ✓ Underlätta internationella samarbeten. För att kunna dra giltiga vetenskapliga slutsatser av en studie krävs många barn, i samma ålder och med samma diagnos. Patientgrupperna i Sverige är för små. Därför krävs att forskare från flera länder går samman i jakten på nya behandlingsmöjligheter.
- ✓ Det är dyrt att utveckla nya mediciner för ovanliga sjukdomar. Därför behövs alternativa finansieringsmodeller. Till exempel skulle stat och landsting kunna bidra ekonomiskt när läkemedelsbolag tar fram mediciner för ovanliga diagnoser. På så sätt skulle läkemedlen också kunna bli billigare för landstingen i slutändan.
- ✓ Att starta en ny studie tar tid. Det är viktigt att underlätta processen för forskningsansökningar, utan att tumma på säkerheten. Det måste bli enklare att ansöka om tillstånd.
- ✓ Det är nödvändigt att arbetsgivare inom vården förstår att läkare och sköterskor måste få tid till forskning och omvärldsbevakning.
- ✓ Med ny teknik får forskarna fram detaljerad information, som kan vara känslig. De nya patientdatalagarna måste ta hänsyn både till patienters integritet och forskningens behov av data.
- ✓ Staten måste ta ett större ekonomiskt ansvar för forskningens infrastruktur. Annars begränsas möjligheten till internationella samarbeten.



VILFRED, 3, LEVER – MOT ALLA ODDS

Vilfred Lindqvist, 3 år, överlevde sin cancer tack vare att han fick testa ett spjutspetsläkemedel. Nya HOPE-kliniken på Karolinska universitetssjukhuset har som mål att ge alla barn samma möjlighet.

Men fortfarande är finansieringen beroende av insamlingar och privata initiativ.

TVÅ SKRIVBORD i ett hörn på tolfte våningen av Nya Karolinska sjukhuset, med en utsikt över halva Stockholm. Det är HOPE (hematologisk onkologisk prövningsenhet). Två datorer och en hylla med pärmar fyllda med samtyckesblanketter – föräldrars medgivande till att deras barn ingår i de kliniska prövningar som kliniken utför och administrerar med hjälp av två anställda forskningssjuköterskor. I Göteborg finns en liknande klinik, PCRC.

Det är ett litet hörn av den stora vårdmaskin som är det nya sjukhuset, men en stor sak för svensk barncancervård.

HOPE-kliniken är ny, och efterlängtat. Den innebär ett inträde till den europeiska samarbetsorganisationen ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer). Genom samarbetet får svenska barn tillgång till kliniska prövningar som utförs vid någon av de femtiotal prövningsenheter som deltagarländerna driver, och ett större antal barn kan delta i de studier som svenska forskare startar.

DEN EUROPEISKA cancerplanen slår fast att barn ska ha rätt till det senaste inom cancermedicin. Men verkligheten ser annorlunda ut.

Johanna och Fredrik Malm förlorade sin son Nelson på grund av en hjärntumör. Det fanns behandling som kanske kunde ha hjälpt honom. Men utan en etablerad prövningsenhet blev det alldeles för svårt att få tillstånd och medicin på plats. Och när den väl kom var det för sent.

Vilfred Lindqvists historia blev en annan. Per Kogner, professor och barnonkolog, visar bilder från isotopundersökningen av Vilfred, när han kom in till barncanceravdelningen vid Astrid Lindgrens barnsjukhus, 15 månader gammal.

Isotopröntgen får de sjuka cellerna att glöda rött på den svarta datorskärmen. I Vilfreds fall glöder hela det lilla skelettet. Cancern är spridd i hela kroppen.

Primärtumören är stor som en tennisboll, och i högra ögonhålan finns en mindre tumör som tagit hans syn på det ögat. Vilfred diagnostiserades med neuroblastom.

– Det var som att kastas ner i ett djupt hål. Vi fick snart reda på att det var högriskneuroblastom, säger mamma Agneta Gimhag Lindqvist.

Neuroblastom stadium 4 är en sjukdom med en av de lägsta överlevnadssiffrorna, i dag överlever hälften av barnen som drabbas. Men på barncanceravdelningen drog proceduren igång som vanligt med cytostatika.

– Vi förstod direkt att det var viktigt att följa protokollet. Han skulle ha medicin var tionde dag. Vi fick höra att vi ganska snabbt skulle komma in i rutinen, att han skulle bli dålig efter cytostatikan och sedan repa sig. Men tio dagar efter medicinen var han fortfarande väldigt dålig, säger pappa Alexander Lindqvist.

Vilfred hann in på sin tredje cytostatikabehandling innan han blev dödligt sjuk av biverkningarna. Han pendlade



Kliniska prövningar

Att pröva nya cancerbehandlingar och läkemedel på barn är kostsamt.

LÄS OM HUR BRISTEN PÅ PENGAR BROMSAR UTVECKLINGEN PÅ SIDAN 29.

mellan barncanceravdelningen och barnintensiven i fem månader. Blodvärdena var extremt låga och han fick transfusioner varje dag.

– Han var ett av de svårast sjuka barn vi någonsin haft. Den här killen har varit med om väldigt mycket, säger Per Kogner.

– Är DU här Per? undrar Vilfred, tagen av besöket.

– Ja, så tokigt det kan bli, svarar Per.

Vilfred studsar omkring med två ballongsablar, tillverkade av sjukhusclownen som är på besök på vårdavdelningen, två glasdörrar bort från HOPE:s hörna.

Två av platserna där på avdelningen går att reservera för de barn som ingår i kliniska prövningar. Men många av de mediciner som testas går att ge hemma. Biverkningarna är annorlunda än dem som drabbar barn som behandlas med cytostatika.

– Han får ont i magen ibland, och diarréer. Men det är ingenting, säger Alexander.

Vilfred får sin medicin genom en knapp som sitter inopererad på hans mage.

Då, 2014, befann sig familjen Lindqvist och deras läkare i en ovanlig situation.

De hade ett svårt sjukt barn som inte gick att behandla. Och ingen visste varför. Vilfred var ett unikt fall.

– Att ha den läkare som kan neuroblastom bäst är en trygghet i sig. Men det blir svårt när läkaren inte heller vet vad som ska göras. Det är jobbigt, oron finns där hela tiden, säger Alexander.

I DAG DÖR 20 PROCENT av barnen som drabbas av cancer. Det motsvarar ett sjuttiototal barn om året. HOPE ska ge barn som inte svarar på cytostatika, eller som får återfall, tillgång till det senaste inom cancerläkemedel.

Men det primära syftet med HOPE-enheten är inte att bota fler barn, utan att skaffa kunskap för framtida barn.

– Hur många barn botar vi? Kanske nästan inga. Men utan studier botar vi ingen alls. Vi har en skyldighet mot alla barn att erbjuda dem fas I- och fas II-studier, en skyldighet mot dem och mot framtidens barn. Så länge vi kan behandla, lindra och trösta så är det etiskt, säger Per Kogner.

Han förklarar att barn som deltar i studier har bättre behandlingsresultat än de som inte gör det. Och påpekar att det har krävts forskning från början för att barn ska överleva cancer över huvud taget.

VILFRED VAR NÄRA att dö, flera gånger. Hans förmåga att bilda egen benmärg var utslagen. Han drabbades av svåra svampinfektioner och infektioner i magen, tyflit.

Misstanken fanns hos Per Kogner och hans kollegor, att det fanns en genetisk avvikelse hos Vilfred, som gjorde att han inte tålde cytostatika. Samtidigt ville de veta om cancer hade någon avvikelse som gjorde cancercellernas DNA mottagligt för någon av de nya mediciner som finns på marknaden, eller ingår i tester.

Läkarna ordnade en gensekvensering. Med hjälp av sofistikerad teknik kan högteknologiska laboratorier analysera en människas DNA, och belysa avvikelser som har betydelse för cancer.

– Men det ser ut som en vanlig tvättmaskin, säger Per Kogner.

Resultatet visade att det finns en skörhet i Vilfreds DNA som gör att hans friska celler bryts ner hårdare av cytostatika än andra barns. Men också att det fanns en genetisk avvikelse hos canceren på ALK-genen. En förändring som är inblandad i många olika cancersjukdomar, till exempel hos vuxna med lungcancer.

Nio månader efter det att behandlingen med cytostatika avbrutits fick Vilfred ta första dosen med den nya ALK-hämmaren.

Neuroblastom

Varje år insjuknar omkring 20 barn i Sverige i neuroblastom, de flesta före två års ålder.

LÄS OM NY FORSKNING OM NEUROBLASTOM PÅ SIDORNA 63-64, 69-70, 73, 76-77.







– Det var inte bara det att han var så sjuk som gjorde att det tog tid. Det tar tid att ställa komplicerade diagnoser. Det handlade om veckor, säger Per Kogner.

När svaret kom satt Per Kogner på en konferens med andra neuroblastom-specialister.

– DNA-förändringarna öppnade för behandling. Det kändes som när ett barn hittar en häftig sten, något riktigt stort, säger Per Kogner.

SEDAN SATTE arbetet igång med att söka efter eventuella mediciner. **Efter ett par dagar stod det klart att den första generationens ALK-hämmare inte skulle hjälpa.**

– Men vi hade andra läkemedelsmöjligheter. Men det krävde att vi skulle delta i en studie, och Vilfred var så svag att han inte skulle klara att resa till Paris eller London. Och då hade vi inte öppnat HOPE. Så vi fick förhandla med läkemedelsbolaget och skicka ansökan till Läkemedelsverket, säger Per Kogner.

Det tog tid. Vilfreds värden ansågs först för dåliga. Men han repade sig långsamt efter cytostatikan. Och till slut sa läkemedelsfirman ja till att bekosta läkemedlet och låta Vilfred prova det.

Då tog etikprövningen vid Karolinska vid. Var det etiskt att behandla ett så litet, så sjukt barn?

Per Kogner fick ja igen.

Redan efter några månader hade tumören i magen krympt så mycket att den gick att operera och tumörcellerna mognat ut till vanliga nervceller.

Tumören bakom ögat är däremot kvar och behandlingen fortsätter. Familjen väntar på vad den kommande röntgenundersökningen ska visa.

FÖR AGNETA och Alexander var det självklart att deras son skulle testa preparatet.

– Vi visste inte om det skulle gå bra. Men om vi gjorde

det, så fanns det ett hopp att det kan gå. Men det är fortfarande ovisst. Vi vet inte var det kommer att sluta, säger Alexander.

Vilfred är ett av de få, få barn som räddats av att delta i en klinisk prövning i de tidigaste faserna.

Men kunskapen Per Kogner och hans kollegor vunnit genom Vilfreds behandling går att applicera på andra barn.

Och framtiden ser ljus ut, menar Per Kogner.

Under de två år som gått sedan Vilfreds DNA analyserades har metoderna utvecklats.

– Då var det som om vi tände en lampa och lyste här och där. I dag tänder vi hela gatan, säger Per Kogner.

Som ett första steg vill han att alla barn som drabbas av återfall eller som inte svarar på cytostatikan snabbt får en DNA-undersökning som kan bidra med den kunskap som gör att det går att leta efter mediciner. Genom HOPE kommer processen att gå snabbare.

Per Kogners mål är att alla barn som drabbas av cancer ska få samma DNA-analys för att läkarna ska förstå sjukdomens biologi och hitta nya behandlingar. Kostnaden, 30 000 kronor, är inte ett argument.

– Vi lever i ett humanistiskt och upplyst samhälle. Och den siffran är inte en tusendel av vad ett människoliv beräknas vara värt när man bygger en ny motorväg, säger han.

HOPE är nystartat, men saknar långsiktig finansiering. Pengarna kommer från Karolinska institutets fundraising-satsning, från Barncancerfonden och från paret Malmes eget initiativ Entrepreneurs for Good. Ännu kommer ingen hjälp från stat eller landsting.

– Det är tre saker som krävs för barncancerforskning, det är pengar, det är pengar och det är pengar. Vi kommer att bota barn tack vare verksamheten. Barn dör om man inte bedriver barncancerforskning och det här är nödvändigt för att bota fler, säger Per Kogner.

Barncancerforskning

Barncancerfonden är den största finansören av barncancerforskningen i Sverige.

SE ALLA PROJEKT SOM BARNCANCERFONDEN MEDFINANSIERAR PÅ SIDAN 98.

ALK-hämmare

ALK-hämmare tillhör en ny typ av cancerläkemedel som kallas målriktade för att de riktar in sig på skillnaderna mellan en frisk cell och en cancercell, och slår mot dem.

FORSKNING OM ALK-HÄMMARE PÅ SIDAN 73.



ELIAS BOLONASSOS, 11 ÅR, älskar att röra på sig, hoppa studsatta och åka skidor. Han är färdigbehandlad för sin AML (akut myeloisk leukemi) och mår bra. Gosedjursrättan Henke fick jobba som vikarie när Elias var sjuk. Henke fick ta Elias plats i skolan. "Ibland var han med på sjukhuset, ibland satt han på min bänk", säger Elias.

Den nya generationens behandlingar

Cytostatika, kirurgi och strålning har fått sällskap av en fjärde behandlingsform som utnyttjar forskarnas kunskap om immunförsvaret och skillnaderna mellan friska och cancersjuka celler. Målet är att bota fler cancersjuka barn – och att färre drabbas av komplikationer efter behandlingen.



KIRURGI



CYTOSTATIKA



STRÅLNING



Behandling i nya former

IMMUNTERAPI
sid 54

MÅLINRIKTADE
LÄKEMEDEL
sid 66

ÖVRIGA NYA
BEHANDLINGAR
sid 78

MODERNA
BEHANDLINGAR

Barncancerbehandling bygger på tre pelare: operation, cytostatika och strålning. Nu reser sig en fjärde pelare bestående av immunterapi och övriga biologiska och målinriktade läkemedel. I kombination med de traditionella behandlingsformerna är förhoppningen att de ska rädda fler barn från cancer – med färre komplikationer.

BIOLOGISKA MEDICINER inriktar sig mot de skillnader som finns mellan cancercellen och de friska cellerna. De har andra former av biverkningar och är inte lika giftiga för kroppen som de traditionella behandlingsmetoderna. Förhoppningen är att de ska minska de sena komplikationer som drabbar omkring 70 procent av barn som behandlas för cancer.

– Dels finns det immunterapi, som förstärker kroppens mekanismer, dels finns det läkemedel som blockerar signaler inom cellen, och som på så sätt stör cancercellernas utveckling, säger Karin Mellgren, överläkare vid barncanceravdelningen på Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg.

Den nya generationens cancerbehandlingar består av flera olika områden, som immunterapi, övriga biologiska läkemedel och målinriktade små-molekyl-mediciner.

– Fördelen med immunterapi är att man med hjälp av kroppens eget immunförsvar kan förstärka de mekanismer kroppen har för att göra sig av med oönskade celler. Men det kan innebära biverkningar som vi inte känner till i dag och vi måste ta reda på vilka det är. Därför måste denna fråga finnas med i våra studier.

MEDE GAMLA behandlingsmetoderna räddas drygt 80 procent av de cancerdrabbade barnen, men det innebär att det varje år dör cirka 70 barn i sjukdomen. Dessutom lider en tredjedel av barnen som drabbas av sena komplikationer av allvarliga eller livshotande besvär.

Kirurgi är den äldsta formen av cancerbehandling. Den används för att bota, men också för att ta prover, ställa diagnos, understödja annan behandling eller i förebyggande syfte.

Grundprincipen är att kirurgen tar bort så mycket av tumören som möjligt utan att skada närliggande vävnad. Andelen amputationer vid skelettcancer har minskat, eftersom de inte har tillräcklig påverkan på utgången.

Cytostatika används i olika kombinationer, beroende på sjukdom. Flera av preparaten härstammar från växtriket. Medicinerna dödar cancercellerna, men ger också svåra biverkning-

ar, till exempel inflammerade slemhinnor, illamående och hårfall. Snabbdelande celler, som till exempel cancerceller, påverkas mest av cytostatika. Medicinen hämmar de sjuka cellernas delning och sjukdomen dör ut.

– Vi vet i dag att cytostatika ger biverkningar på sikt, mer eller mindre. Därför är drömmen sedan länge att vi ska kunna använda nya behandlingar som inte ger så mycket biverkningar på resten av kroppen. Det finns potentiellt många fördelar med det, men vi måste prova så vi vet på sikt, säger Karin Mellgren.

STRÅLBEHANDLING SKADAR de sjuka cellernas DNA, så att celldelningen upphör. Tumörceller är olika känsliga för strålning. Behandlingen är nödvändig vid flera former av hjärntumör, men är även vanlig vid sarkom. Tidigare användes metoden även för de former av akut lymfatisk leukemi (ALL) som sprider sig till ryggmärg och hjärna, men i dag ger läkarna injektioner med cytostatika i stället med samma höga överlevnad. Då slipper fler barn sena komplikationer relaterade till strålning, som olika former av kognitiv funktionsnedsättning och hormonella problem.

Traditionell strålning sker med partiklar som heter fotoner. De påverkar även frisk vävnad på sin väg mot tumören. Det finns även protonstrålning för cancer som sitter nära känsliga organ som hjärna och viktiga organ i buken. Den går att styra så att energin avges i själva tumören men skonar vävnad på vägen ut. Då minskar risken att skada närliggande organ.

– Vi hoppas att det ska ge mindre biverkningar på sikt, men det är för tidigt att uttala sig om det ännu, säger Karin Mellgren.

Men all behandlingsforskning handlar inte om att döda cancercellerna, det är också viktigt att stötta kroppens immunförsvar för att minska till exempel risken för infektioner.

– I Göteborg håller vi på att virusspecialisera T-celler och boosta i provrör för att de ska bli bättre på att hantera virus. Det finns virus som kan vara dödliga för våra patienter, särskilt efter en stamcellstransplantation.



Det fanns ingen bot för Klara

Familjen Öhlund fick inte bara veta att dottern och system Klara drabbats av cancer. De fick även besked om att hoppet var ute. Deras elvaåring hade fått den ännu obotliga cancerformen ponggliom.

- Det behövs mer forskning även om ovanliga cancerformer, säger mamman Lena Öhlund.

Ponggliom

Dödlig hjärntumör som sitter i hjärnstammen och som därför är svår att behandla.

LÄS OM DE VANLIGASTE BARNCANCER-DIAGNOSERNA PÅ SIDAN 24.

I VILLAN I YTTERBYN, några kilometer från Kalix, är minnena av Klara Öhlund många och levande. Bilderna på henne själv, leende, eller tillsammans med de fyra syskonen pryder skåp och väggar.

När vi besöker familjen har snön bäddat in landskapet vid Kalix-älvens utlopp i havet i ett mjukt, magiskt skimmer.

Det var snö och vinter även då, de oroliga veckor när mamma Lena Öhlund började misstänka att något var på tok med deras glada och spralliga tjej.

- Hon klagade på huvudvärk och vi beställde tid på vårdcentralen, men de hittade ingenting, berättar hon.

Men huvudvärken gick inte bort. Det blev bara värre. Klara hade ramlat när hon åkte skridskor i skolan och fått en fraktur i armen. Mamma Lena trodde att det kunde finnas ett samband med huvudvärken, att dottern snedbelastat på något sätt. Klara fick antiinflammatorisk medicin men inte heller det hjälpte.

- Hennes äldre systrar har haft en del huvudvärk när de kommit i puberteten och jag tänkte att det kunde ha med det att göra, säger Lena.

Under mars och april mådde Klara bara sämre och sämre. System Elin minns hur Klara en dag hade slocknat på soffan efter skolan.

- Hon hade slagit på tv:n och bara däckat på soffan. Det gjorde hon aldrig annars, berättar Elin.

Nu växte Lenas oro ytterligare, i synnerhet som dottern började klaga på att hon inte hade full kontroll på händernas rörelser.

- Jag kände att det här var inte vanlig huvudvärk, jag kände starkt att något var fel.

Lena tjatade och tjatade om att dottern skulle få komma på magnetröntgen. Den 27 april fick hon en återbudstid och Klara fick åka till Piteå.

Sedan följde några tumultartade och fruktansvärda dygn. Dagen efter fick familjen besked om att Klara hade en allvarlig hjärntumör.

- Läkaren hade tårfyllda ögon, så jag förstod direkt att det var illa. Hon sa att vi skulle till Umeå och rekommenderade hela familjen att följa med, säger Lena.

På Universitetssjukhuset i Umeå fick föräldrarna det lika hemska som slutgiltiga beskedet.

Dottern hade ponggliom, en ovanlig cancerform som ännu är obotlig. I snitt får åtta barn om året i Sverige tumören och ingen överlever.

- De sa till mig att hon kunde dö när som helst, berättar Lena.

- Bara det att hon överlevde strålningen var ett mirakel för oss, tillägger Klaras äldre syster Emma.

PER-ERIK SANDSTRÖM, barnonkolog vid universitetssjukhuset i Umeå, säger att fall där patienter med dödliga och obotliga sjukdomar är bland det svåraste en läkare har att hantera. I synnerhet när det handlar om barn.

Absolut viktigast är att vara säker på att diagnosen är rätt, menar han.

- Som doktor rådfrågar man erfarna kollegor, kollar med röntgen och skickar kanske bilderna till andra. Det är ett läge då man måste ge väldigt korrekt information. Man får inte låta sig stressas till ett beslut, säger han.

Samtalet med patienten och dennes familj är bland det svåraste en läkare möter under sitt yrkesliv. Doktorn måste både berätta om diagnosen och att det inte finns någon botande behandling. Per-Erik Sandström betonar att det är viktigt att vara lyhörd för de önskemål och planer den drabbade och dess familj har.

- Har man planerat att åka på semester tycker jag att







man ska göra det. Det viktigaste är att få patienten att må bra så länge som det går, säger han.

FÖR FAMILJEN ÖHLUND var det viktigt att Klaras sista månader skulle bli så bra som möjligt. Syskonen pratar i mun när de berättar om allt de gjorde tillsammans med Klara den sista tiden, musikinspelningar, resor och hotellvistelser. Men orken tröt och Klara ville helst av allt vara hemma.

– Hon tyckte inte om att vara på sjukhuset, hon tyckte maten var äcklig och gillade inte lukten, berättar lillebror Jesper.

Samtidigt kunde mamma Lena inte hålla sitt löfte om att inte googla sjukdomen. För vilken förälder är beredd att ge upp hoppet utan kamp? Hon upptäckte att det på några ställen i världen pågick forskning och tester av nya behandlingar mot sjukdomen.

– Jag sökte kvällar och nätter igenom efter något mirakel. Om jag hittade en familj som hade ett barn som levte med sjukdomen mer än ett år skrev jag och frågade vad de gjort, vilken behandling barnet fått, berättar Lena Öhlund.

SAMTIDIGT BLEV KLARA allt sämre. Kroppsfunktion efter kroppsfunktion slogs ut. Familjen försökte i så stor utsträckning som möjligt vårda henne i hemmet. Varje kväll gick Lena och lade sig med vetskapen att Klara skulle kunna vara borta nästa morgon. Den 28 november, sju månader efter att Klara fått diagnosen, var kampen över.

Familjen har mitt i sorgen fortsatt att engagera sig för barncancerforskningen. De har samlat in pengar, kampanjat i sociala medier och berättat sin historia i tv och tid-

ningar. Insamlingen i Klaras namn har hittills dragit in mer än 160 000 kronor.

– Det behövs mer forskning och mer samarbete mellan olika länder när det gäller ovanliga cancerformer. Vi hoppas att vår historia och vårt engagemang kan bidra till att någon annan familj i framtiden ska slippa uppleva det vi gjort, säger Lena Öhlund.

STRÅLBEHANDLING KAN förlänga överlevnaden något och minskar ofta symptomen. Cytostatika som är hörnstenen vid de flesta former av barncancer har ingen avgörande effekt på den sortens svårartade hjärntumörer som ponsgliom tillhör.

Det behövs helt enkelt något nytt. Per-Erik Sandström hoppas att det projekt som inletts i Frankrike och som Sverige anslutit sig till, där man ska ta vävnadsprover på patienter, kan vara en väg framåt.

– Det kan hjälpa oss att hitta nya biologiska nycklar, säger han.

ATT FÖRLORA ETT BARN eller syskon är inget man kommer över, utan något som man efter bästa förmåga får försöka leva med. Engagemanget och stödet lokalt har varit viktigt för familjen Öhlund.

När Lena Öhlund tar sig till jobbet cyklar hon numera på ”Klaras väg”. Tillsammans med andra barn i byn uppvaktade Klara politikerna i Kalix och tjänstemän på Trafikverket om att det behövdes en cykelväg in till tätorten.

– Hon sa till politikerna att det var bra för miljön att cykla eller gå och att hon var rädd att jag skulle bli påkörd. Hon hade ett sånt driv och var så omtänksam, säger Lena.

Gränslös forskning

Internationellt samarbete är nödvändigt för att uppnå större patientgrupper och på så sätt komma vidare inom barncancerforskningen.

LÄS OM FORSKARNAS SAMARBETE KRING BEHANDLING AV ALL PÅ SIDAN 84.

Biopsimetod för ponsgliom

För att kunna forska fram en ny behandling vid ponsgliom krävs vävnad från barns hjärntumörer. Det är målet för ett nytt projekt.

LÄS OM PONS-SAMARBETET MED FRANKRIKE PÅ SIDAN 50.



Så vill de bota den obotliga hjärntumören

I snitt drabbas åtta svenska barn av ponsgliom varje år – och i dag saknas bot för den aggressiva hjärntumören.

Genom ett europeiskt samarbetsprojekt hoppas forskarna hitta läkemedel som kan hjälpa några av barnen.

Svenska neurokirurgen Ulrika Sandvik har varit på kurs i Frankrike inför det svenska inträdet i studien.

PONSGLIOMÄRENTUMÖR som sitter i den del av hjärnstammen som heter pons, och som är svår att behandla. Eftersom hjärnstammen bland annat reglerar andning och hjärtslag, är en operation i dag omöjlig, och cytostatika och strålning har endast bromsande effekt. De barn som drabbas överlever sällan två år efter diagnos. De flesta dör inom ett år.

Nu ska fyra svenska kirurger börja ta prov från tumören hos de barn som drabbas, och förhoppningsvis kunna bota en del av dem. Ulrika Sandvik är neurokirurg vid Karolinska universitetssjukhuset och en av dem som kommer att ta prover från barn med ponsgliom.

– Utmaningen är planeringen innan själva provtagningen, noggrannheten. Det är ett nytt område vi kommer att biopsiera. Det är spännande att kunna erbjuda någon form av möjlighet till barn som drabbats av ponsgliom för tidigare har vi inte haft något att erbjuda. Det är inte en operation vi vill göra utan att kunna erbjuda en behandling, det är en hårt drabbad patientgrupp, säger hon.

Genom att studera tumörceller från ponsgliom har fran-

ska forskare kunnat konstatera att tumören ser olika ut hos olika barn, och att de också har olika former av genetiska förändringar i sin arvsmassa.

»Det är spännande att kunna erbjuda någon form av möjlighet till barn som drabbats av ponsgliom för tidigare har vi inte haft något att erbjuda. Det är en hårt drabbad patientgrupp.»

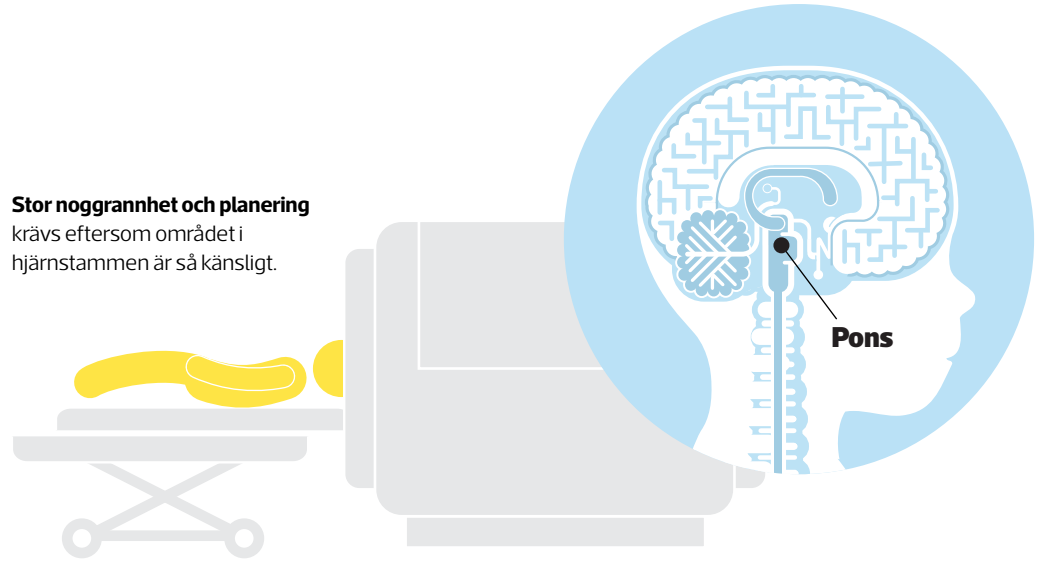
DE FRANSKA FORSKARNA har identifierat tre läkemedel som kan tänkas ha effekt på några av ponsgliomen. För att kunna avgöra vilken behandling som är bäst lämpad för varje patient, krävs ett prov från tumören. Utan att kunna erbjuda ett läkemedel hade en studie varit otänkbar.

– Det hade inte varit försvarbart att ta biopsier om det inte ledde till något för den patient som biopsieras, förhoppningen är att vi ska kunna bota någon med

ponsgliom, säger Klas Blomgren, professor i pediatrik och ansvarig för den svenska delen av studien.

Förberedelserna inkluderar bland annat noggranna analyser tillsammans med röntgenläkare. Med tekniken som finns i dag är det möjligt att ta prov med millimeterprecision. Det som kommer ut är en millimeter bred, några millimeter lång cylinderformad vävnadsbit.

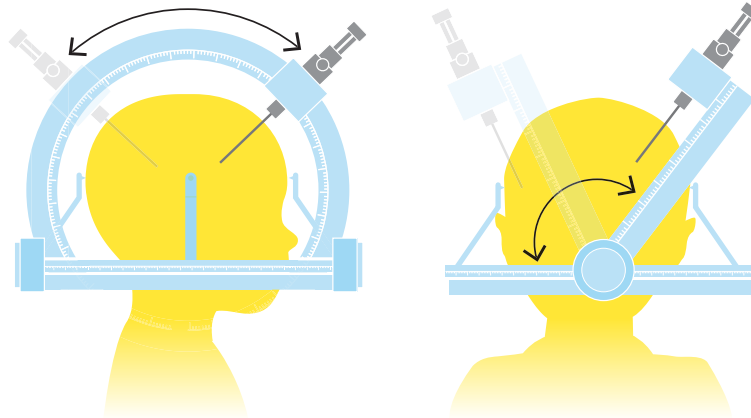
Stor noggrannhet och planering krävs eftersom området i hjärnstammen är så känsligt.



Biopsin sker med ett speciellt stativ så att patientens huvud fixeras. En nål förs in genom skallbenet och vidare till tumörområdet där en bit av tumören tas bort.



Provtagningen i Sverige kan idag utföras på kliniker i Stockholm, Göteborg, Uppsala och Linköping.



Analys och tester utförs på tumörprovet som är cirka 1 mm. Datan avgör vilket behandlingsprotokoll barnet får.

Datan skickas vidare till ett europeiskt register och skapar ett större underlag för läkarnas slutsatser.

Alla barn behandlas i Stockholm, samt på varje barns regionala barncancercentrum.





»Det hade inte varit försvarbart att ta biopsier om det inte ledde till något för den patient som biopseras. Förhoppningen är att vi ska kunna bota någon med ponggliom.«

KLAS BLOMGREN, PROFESSOR I PEDIATRIK OCH BARNONKOLOG PÅ ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS

– Det är alltid väldigt mycket tid tillsammans med röntgenläkare. Jag ska bestämma hur barnet ska ligga på operationsbordet, hur man ska gå in, plan a och plan b, vad som kan gå fel. Man tar ett vävnadsprov ganska djupt – vad ska jag sticka i, hur ska jag rikta nålen, finns det faromoment, finns det blodkärl i närheten? Hur ska jag göra för att komma åt så gott som möjligt?

ISVERIGE KOMMER provtagningen till en början att ske i Stockholm, Göteborg, Uppsala och Linköping. De fyra ansvariga neurokirurgerna har varit i Strasbourg för att lära sig tekniken, tillsammans med ett trettiotal kirurger från flera europeiska länder. Barncancerfonden bekostade de fyra svenska deltagarnas resa.

– Det som gav mest var interaktionen med de kollegor som gjort många av den här typen av biopsi, väldigt handfast information. Och att få det bekräftat att det är en rimlig plan att ta biopsier på barnen. Sedan finns det alltid risker, man kan aldrig garantera noll procent komplikationer. Man måste väga och värdera för- och nackdelar och se att fördelarna överväger, säger hon.

Att tumören är så ovanlig har hindrat forskningen. Det är svårt att dra giltiga slutsatser baserat på ett litet antal fall, och det har länge ansetts för riskfyllt att göra biopsier på tumörerna, med tanke på var de sitter.

FORSKARNA BAKOM STUDIEN räknar med att 250 barn skulle räcka för att de ska kunna dra statistiskt säkerställda slutsatser om behandlingarna, och de är nu uppe i ett sextiotal deltagare. Med hjälp av deltagarländerna Danmark, Storbritannien, Nederländerna, Estland, Belgien och vissa centrum i Italien och Schweiz hoppas de att de har tillräckligt med material inom fyra år. Kommunikation och infrastruktur är allt.

– Vi kan inte ta ut mycket material, så det är viktigt att vi kan använda det vi får ut och att proverna hanteras på rätt vis. Vi behöver få ut alla de analyser som behövs för att ingå i protokollet och ge barnen den behandling som finns. Det är inte så många fall per ställe som gör det här, så det

är viktigt att alla vet sin roll, och sin plats i flödesschemat så att ingenting missas, säger Ulrika Sandvik.

Den franska studien har varit igång i två år, och Klas Blomgren och hans team fick anslag från Barncancerfonden för ponggliom-studien redan 2014. Men det tar tid att starta en klinisk prövning – tid som kostar liv och som inte ger några svar.

– Det är bortslösat när en patient inte är med i en studie. Det låter krasst, men det är bortslösat. Vi strålar då bara tumören och sedan är det upp till varje barncancercentrum att testa något som kan fungera, men vi kan inte dra några slutsatser. Det kan man bara göra om man är med i en riktig studie med många barn, säger Klas Blomgren.

Studien öppnades officiellt i Sverige i februari och den första patienten biopserades i Göteborg.

– Sedan idén kom upp har det tagit två år. Men det mesta arbetet har gjorts under 2016. Det handlar om papperstuggeri, säger han.

SEDAN HAR VIKTIGA faktorer bidragit. Barncancerfonden bekostar en tjänst för en person som hjälper till med ansökningar. I och med uppstarten av den nya barnonkologiska prövningsenheten, HOPE, på Karolinska sjukhuset har det gått att närma sig det europeiska samarbetsorganet ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer).

Dessutom var den franska studien redan igång, vilket snabbar på processen. Men bara att ansluta sig tog många månader, förklarar Klas Blomgren.

– De hade inte alla papper klara, och kunde inte bara koppla på oss. Det fanns affärsmässiga och juridiska skäl, eftersom det var tre olika läkemedelsbolag inblandade, säger han.

Men testledaren i Frankrike, Jacques Grill, var positivt inställd. Och med ”tjogtals med filer” till Läkemedelsverket var ansökningsprocessen igång.

– Det var inte så komplicerat i det här fallet. Studien var igång och sjukdomen är som den är. Vi har ingen bot, säger Klas Blomgren.

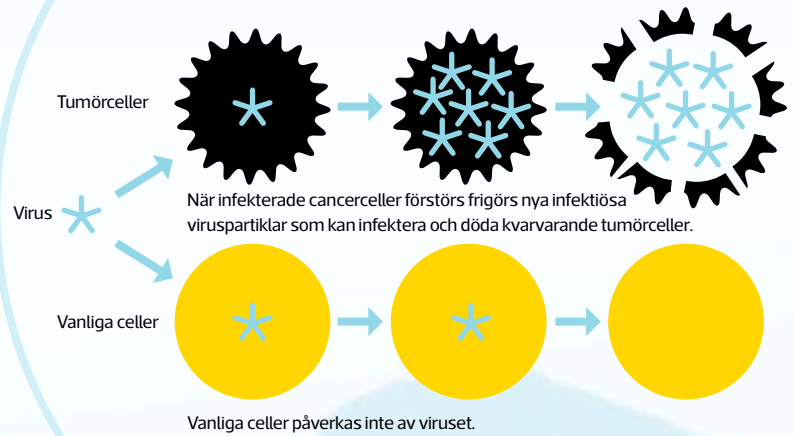


ALEXANDER KRIISA är 7 år gammal och galen i lego. Han var 3 år när han fick diagnosen opticusgliom. Tumören har gjort att Alexander förlorat synen på det ena ögat, och han ser sämre på det andra, men han tycker själv inte att det gör så mycket. Efter två operationer, två omgångar med cytostatika och 108 avskryvda nålstick är han nu färdigbehandlad.



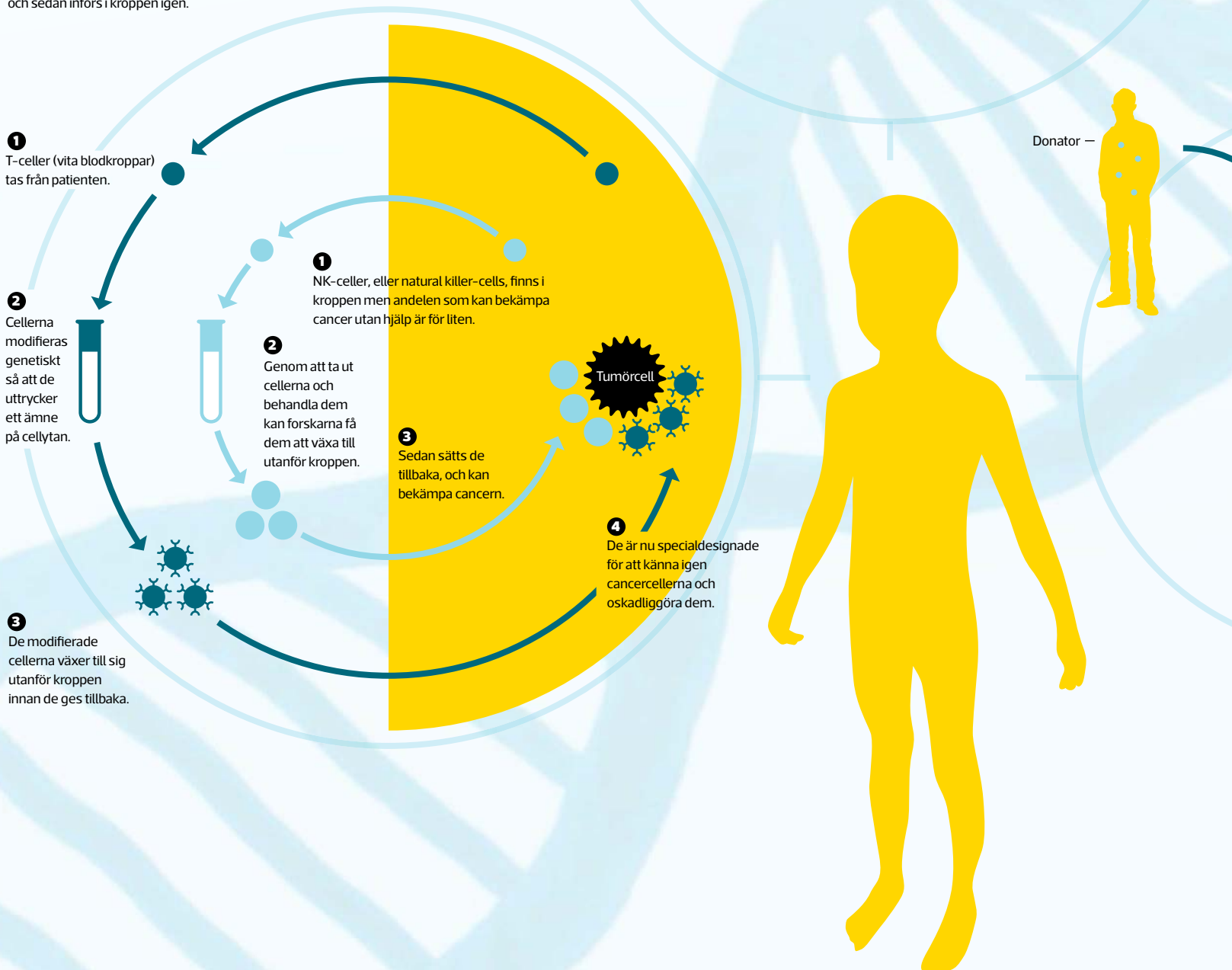
Onkolytiska virus

Onkolytiska virus framställs oftast genom genetisk manipulation av redan kända virus.



Cellterapi

Metoden innebär att celler plockas ut ur kroppen, modifieras för att bättre kunna slå mot en sjukdom och sedan införs i kroppen igen.



Immunterapi en väg fram

Immunterapi och cellterapi är exempel på den nya generationens behandlingar, som visar goda resultat vid behandling av vuxna cancerpatienter. Flera svenska forskare jobbar på att ta fram immunbehandlingar för barn.

Stamcells- transplantation

Vid stamcellstransplantation matchas stamcellsdonator och mottagare för HLA (vävnadstyp). Ju mer lik vävnadstyp, desto mindre risk för GVHD (graft versus host-disease), det vill säga avstötningssjukdomar.

BEHANDLINGAR SOM använder immunsystemet för att bekämpa olika sjukdomar, kallas immunterapi. Inom vuxenonkologin har vissa former använts i ett par decennier. Eftersom barn drabbas av andra former av cancer, och barngrupperna är relativt små i sammanhanget, finns inga specifika behandlingar framtagna för barn. Håkan Mellstedt, professor på Karolinska institutet och huvudordförande i Barncancerfondens forskningsnämnder, tror att framgångarna kommer att leda till att behandlingsprinciperna överförs till barnsidan.

– Det ska inte ha någon betydelse att det är olika sjukdomar, principen att aktivera immunsystemet så att de känner igen tumörceller är densamma. Och det är en fördel att det är lätt att dra slutsatser från terapier för vuxna och överföra till barn – om man är öppen för att immunsystemet hos barn reagerar väsentligen på samma sätt som hos vuxna.

Det finns flera olika varianter av immunterapi. De bygger på att det finns avvikelser på tumörcellerna, som gör att kroppen själv kan attackera dem. Immunsystemet är försett med ett slags broms, suppressorsystemet, som hindrar de vita blodkropparna från att attackera den egna kroppen. Men genom att manipulera celler eller ge olika molekyler kan läkarna trigga immunsystemet att känna igen cancer och slå mot den.

VID TRADITIONELL stamcellstransplantation, som är en form av cellterapi, används stamceller från en donator. Dessa celler bekämpar också cancercellerna. Den immunologiska reaktion som uppstår när kroppen reagerar på de nya cellerna har också en tumördödande effekt.

Det finns också andra typer av cellterapi som använder kroppens eget immunförsvar för att bekämpa cancer.

CAR-T-celler är T-celler, eller vita blodkroppar, som modifierats genetiskt för att känna igen cancercellerna och döda dem.

En annan variant är NK-celler (Natural Killer-celler), kroppens egna immunceller, som kan odlas för att sedan ges tillbaka i större mängd för att döda cancerceller. Ännu används ingen av de två sorterens mördarceller

som behandling inom svensk barncancervård.

Ytterligare en metod är behandlingar med immunmodulerande antikroppar som är riktade mot suppressorceller i immunsystemet, vilket aktiverar immunsystemet att döda cancer.

– Alla tumörer kan framkalla ett immunsvär mot tumörsystemet. Immunmodulerande antikroppar tar bort bromsen så att kroppens eget immunsystem kan attackera tumörcellerna.

Det pågår också försök med att utveckla vaccin, som i sin tur ska stimulera kroppen att själv bilda mördarceller.

– Teorin är attraktiv, men det har inte fungerat i praktiken. Nu när man kommit med immunmodulerande terapi kan det vara så att vaccintveckling är på väg att bli främsprung, men kanske går det att förstärka tumörvaccin med immunmodulerande behandling.

HÅKAN MELLSTEDT räknar inte med att immunterapier blir förstahandsval, utan främst att de kommer att användas på barn som inte svarar på sin behandling, som vid återfall.

Han ser också de stora framgångarna vid behandling av svårartade cancerformer hos vuxna, till exempel melanom och lungcancer, som ett tecken på att immunterapi skulle kunna förbättra prognosen även för svåra barncancerformer, som högriskneuroblastom.

Behandling med cytostatika har goda resultat, ungefär 90 procent av barnen med akut lymfatisk leukemi blir botade i dag, men sena komplikationer är väldokumenterade. Förhoppningen är att immunterapi ska innebära ett avsteg från de allra tyngsta cytostatikabehandlingarna och alltså lindra sena komplikationer som drabbar sju av tio barncanceröverlevare – varav en tredjedel av dem drabbas allvarligt eller livshotande.

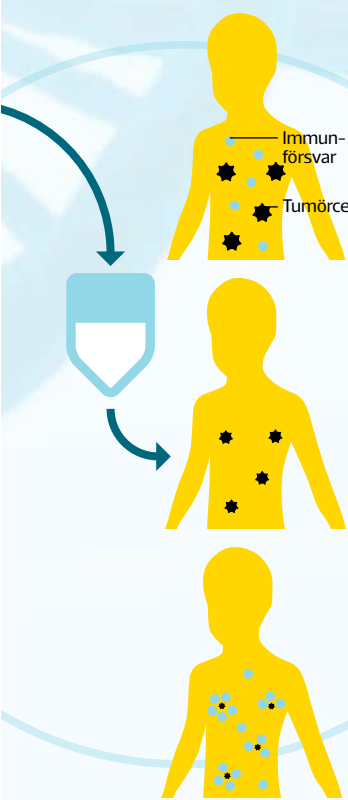
Men det innebär inte att immunterapi är utan biverkningar – dock ser de annorlunda ut. Efter immunologisk behandling kan patientens blodbildning påverkas, och det förekommer autoimmun sköldkörtelinflammation, lung-, tarm- och hudreaktioner och ögoninflammationer, enligt Håkan Mellstedt.

– De är allvarliga tillstånd, men man har kontroll på dem och de är övergående.

1 När patienten behandlas med cytostatika och strålning i syfte att slå ut tumörcellerna slås även det egna immunsystemet ut. Därför är man tvungen att ersätta immunsystemet, vilket man gör genom en stamcellstransplantation.

2 Donators stamceller hämtas ut, exempelvis genom biopsi i höftkammen, för att sedan ges till mottagaren.

3 Donators immunförsvar börjar växa fram i patientens kropp. När det sker kan donators celler även angripa tumörceller som eventuellt finns kvar hos patienten. Det kallas GVT, graft versus tumor. GVHD är de avstötningssjukdomar som kan uppstå, och som kan vara livshotande.





Konstruerad cell attackerar cancerceller i ny behandling



JONAS MATTSSON

Titel: Professor, institutionen för onkologi och patologi vid Karolinska institutet samt överläkare på centrum för allogen stamcellstransplantation vid Karolinska universitetssjukhuset.

Område: Immunterapi vid akut lymfatisk leukemi.

Nytta: "Etablering av riktad immunterapi med genetisk förändring av patientens T-celler så dessa attackerar leukemicellerna. Det ger möjlighet att få leukemin under kontroll hos barn där inga andra behandlingsalternativ står att finna."

Viktiga framgångar: Metoden etablerad. Klinisk studie för barn på gång under 2017.

Barncancerfondens anslag: Totalt 600 000 kronor 2016-2017.

FORSKARTEAM:

Jonas Mattsson (professor), Isabelle Magalhaes (forskare), Mats Remberger (professor och statistiker), Berit Sundberg (biomedicinsk analytiker), Johan Malmros (barnonkolog och forskare), Michael Uhlin (docent och ansvarig för produktionen med Isabelle Magalhaes).

I år börjar Karolinska sjukhuset att behandla leukemisjuka barn med hjälp av en ny form av cellterapi med CAR-T-celler i en studie. Förhoppningen är att bota några av de barn som inte svarar på behandling i dag.

DET LÅTER SOM science fiction. I själva verket är så kallad CAR-T-celterapi en revolutionerande behandlingsmetod där kroppens eget immunförsvar med hjälp av genetisk design omvandlas till en mördarmaskin, med siktet inställt på cancertumörer.

– Rent kliniskt handlar CAR-T-celterapi om ett av de största stegen som tagits inom cancerbehandling det senaste decenniet.

Så beskriver professor Jonas Mattsson, som ansvarar för en klinisk studie på barn med akut lymfatisk leukemi (ALL), metoden att boosta och genetiskt omvandla kroppens egna immunförsvar till att framgångsrikt angripa en viss typ av cancerceller.

Mannen bakom den teknik som Jonas Mattsson på Karolinska institutet använder är den USA-baserade forskaren Michel Sadelain, som under 1990-talet började fundera på att modifiera kroppens eget immunförsvar. Förra året inledde Jonas Mattsson ett samarbete med Michel Sadelain.

VID TILL EXEMPEL en vanlig förkylning är det immunförsvarets så kallade T-celler som fungerar som immunförsvarets regering och elittrupp som slår tillbaka viruset. När det gäller att angripa cancerceller är utmaningen betydligt större. Det är där CAR-T-celterapi kommer in.

Först förädlas patientens egna T-celler med hjälp av ett så kallat genetiskt konstrukt, så att de lättare ska kunna angripa och hålla ut mot cancercellerna. Sedan återförs de uppumpade cellerna i kroppen, redo att angripa canceren som målstyrda robotar. Med tekniken skapar forskarna en CAR-cell (Chimeric Antigen Receptor) som egentligen inte finns hos människan.

– Det är något som människor kan bli rädda att höra, säger Jonas Mattsson.

Den nya CAR-T-cellen är en kombination av en T-cell och B-cell. Antikroppen på cellens yta fungerar som en gripklo. När den bundits till sitt mål utlöses T-cellens naturliga dödsmekanism och den attackerade cancercellen dör.

– Den delen fungerar som tändvätska på

grillen. Sedan har du en signaldel som går ner till T-cellens kärna som gör att den aktiveras och att cellen lever längre. Så sammanlagt har man byggt ihop tre olika gener för en genetisk "omprogrammering" av den ursprungliga T-cellen och skapat en seriemördare som attackerar cancerceller, säger Jonas Mattsson.

CD19 heter den molekyl som T-cellernas gripklo har siktet inställt på, en molekyl som bara uttrycks av B-celler. Det betyder att den även ger sig på patientens friska B-celler.

– Men det häftiga som händer är att de friska B-cellerna sedan återhämtar sig.

CAR-T-CELLTERAPI HAR fram till i dag främst varit en sista utväg för patienter vars traditionella behandling inte fungerat. Terapien kan också användas som en brygga till en stamcellstransplantation för de patienter vars sjukdom inte kommer under kontroll.

Jonas Mattsson förklarar att resultatet hittills visar stora framgångar. För 80 till 90 procent av de över 400 patienterna (av dem är över 100 barn) som deltagit i studier har canceren gått tillbaka. En majoritet av patienterna har blivit helt friska utan ytterligare behandling. Jonas Mattssons vision är att alla barn som drabbas av ALL på sikt ska kunna få ta del av den i dag komplicerade och dyra behandlingsmetoden.

– Barn som behandlas för ALL går igenom en tuff behandling. Det är klart att det är lockande att i framtiden komma in med den här behandlingsmetoden tidigare.

Vad är mest spännande med projektet?

– Att teknologin är så häftig och bevisligen fungerar. Jag brinner för att få det hela på plats. Metoden kommer kanske inte fungera för alla. Det här är inte svaret för hela cancergåtan, men för vissa kan det vara vägen att bli frisk. Jag kommer inte sova ordentligt förrän vi börjat behandla de första patienterna här på Karolinska, säger Jonas Mattsson.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Stora utmaningen är att få till alla de resurser som krävs, det är den stora biten. Den kliniska biten är jag inte så bekymrad över. Att få till den ekonomiska delen är ett jättejobb. Jag förstod i början inte hur mycket jobb det skulle vara."



CAR-T-celler

CAR-T-celler är en ny behandlingsform som testas som behandling mot akut lymfatisk leukemi (ALL) i de fall där traditionell behandling inte hjälper.

T-celler är en form av vita blodkroppar, som samlas från patientens eget blod. Sedan modifieras cellerna genetiskt så att de bildar särskilda receptorer på cellytan, chimeric antigen receptors (CAR). Dessa är proteiner som gör att T-cellerna kan känna igen ett särskilt protein, antigen, på tumörcellerna. Sedan odlas CAR-T-celler i laboratorium tills de blir tillräckligt många. De ges åter till patienten, där de ska känna igen och döda cancerceller.

KÄLLA: NATIONAL CANCER INSTITUTE

Separerade blodkroppar till barn med leukemi



MICHAEL UHLIN

Titel: Docent, Karolinska universitetssjukhuset, klinisk immunologi och transfusionsmedicin.

Område: Stamcells-
transplantation och leukemi.

Nytta: Att förbättra överlevnaden hos barn med allvarlig leukemi.

Viktiga framgångar: "Implementerar metoder i kliniken för att förbättra överlevnaden hos barn."

Barncancerfondens anslag: Totalt 800 000 kronor 2017-2018.

FORSKARTEAM:

Mikael Sundin (docent, enhetschef för barnhematologi), Petter Brodin (PhD Scilife), Jonas Mattsson (professor).

**Vita blodkroppar separeras för att få fram dem som gör mest nytta i kampen mot cancer och som skadar kroppen minst. Det är tanken bakom den nya teknik som docent Michael Uhlin hoppas ska minska de komplikationer som kan uppkomma efter en stamcells-
transplantation. Sju barn har hittills blivit behandlade med metoden.**

EN SÅ KALLAD ALLOGEN stamcellstransplantation är i dag en rutinbehandling som hjälper många barn, men sidoeffekterna som en del får av transplantationen är extra allvarliga hos barn eftersom de ännu inte kommit in i puberteten och växt färdigt.

– Barn är känsliga för hur man behandlar olika komplikationer. Med den här studien försöker vi komma tillrätta med några av de problem som kan uppstå när man transplanterar in ett nytt immunsystem, säger Michael Uhlin.

Infektioner är en sådan komplikation, då det tar ett tag innan det nya immunsystemet kommer igång. Återfall är en annan, alltså att cancer kommer tillbaka.

– Om systemet stöts bort av kroppen är hela transplantationen bortkastad. Patienten har varken det gamla immunförsvaret kvar eller ett nytt som funkar. Då kommer de sannolikt att dö, säger Michael Uhlin.

Om en sådan situation uppstår behandlas barnet ofta med extra vita blodkroppar (lymfocyter) från donatorn – en så kallad Donator Lymfocyt Infusion (DLI). Förhoppningen är då att blodkropparna ska slå mot infektioner eller stoppa ett återfall i sjukdomen.

– Men det uppstår samtidigt en risk när vi ger mer vita blodkroppar eftersom vi inte säkert vet vad de kommer attackera. Risken är att de också ger sig på frisk vävnad.

Den inte helt ovanliga komplikationen kallas GVHD (Graft Versus Host Disease). Det innebär alltså att de vita blodkropparna som tillförs eller bildas av patientens nya immunförsvaret ser delar av kroppen som något främmande och försöker att stöta bort den. Cellerna som orsakar GVHD är en vanlig lymfocytart som kallas alfabet-T-celler. Michael Uhlins pilotstudie går ut på att separera bort alfabet-T-cellerna och i stället få kvar de mer sällsynta T-celler som uttrycker en så kallad gamma-delta-T-receptor.

Gamma-delta-T-celler orsakar inte GVHD och samtidigt kan de ha effekt mot infektionerna och cancer.

– Vi ökar alltså specificiteten, men minskar riskerna för komplikationer, säger Uhlin.

GAMMA-DELTA-T-CELLER är små celltyper som varit kända i tjugo år, men det har inte varit så mycket fokus på dem inom cancerforskningen. Separation som metod har heller inte använts så mycket tidigare. Med Barncancerfondens hjälp har Michael Uhlins pilotstudie pågått i tre år.

– Vi började med vuxna, men i dagsläget har vi även behandlat sju barn, och det har varit väldigt positiva resultat, säger han.

Samtidigt behövs mer erfarenhet. I dag är det exempelvis alltför riskabelt att använda tekniken på ett barn som får ett tidigt återfall.

– En bortstötning leder förr eller senare till att sjukdomen kommer tillbaka, cancer ligger där och väntar. Med ökad kunskap kan vi veta mer exakt när man ska göra en behandling, så att vi får en mer finjusterad användning. Det är också viktigt för att inte slösa med en behandling som är ganska dyr. Själva separationen är inte så komplicerad, men förutsättningar att få utföra den kräver mycket resurser runt omkring, som tränad personal och rätt faciliteter, säger Michael Uhlin.

Han hoppas att alla landets stora universitetssjukhus ska kunna använda metoden inom några år.

– Det som är positivt med Barncancerfonden är att de ofta främjar projekt som är kliniskt nära, projekt som ligger närmare att kunna implementeras och direkt kunna få påverkan på patienter. Bidraget från Barncancerfonden fyller på så sätt verkligen en viktig nisch, säger Michael Uhlin.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"När man bedriver en högspecialiserad vård för barn är det inte lätt att hitta den personal som behövs, och det är svårt att bedriva forskning om det inte finns personal. Det är ett ansträngt klimat inom sjukvården i dag och den avancerade vården får stryka på foten."



GVHD

Graft Versus Host Disease, GVHD, är en reaktion som uppstår vid stamcellstransplantation. Donatorns immunceller attackerar mottagarens friska celler i till exempel mag- eller tarmkanal. Reaktionen är en viktig del i behandlingen eftersom den har en cancerdödande effekt, men den riskerar också att bli mycket besvärlig, eller rent av livshotande.

KÄLLA: JONAS
MATTSSON



”Jag hade inte velat göra första studien på barn”

Med en ny behandlingsmetod inom immunterapi hoppas professor Angelica Loskog och professor Gunilla Enblad i Uppsala att bota fler som drabbas av lymfom och leukemi. Efter en inledande studie för vuxna patienter är det nu dags att ta in drabbade barn i den kommande studien.

– Jag känner att vi är redo för barn nu, säger Gunilla Enblad. ▶





ANGELICA LOSKOG

Titel: Adjungerad professor i immunterapi, institutionen för immunologi, genetik och patologi (IGP), Uppsala universitet.

Område: Immunterapi av cancer.

Barncancerfondens anslag: Totalt 1050 000 kronor 2014-2016.

GUNILLA ENBLAD

Titel: Professor i onkologi, institutionen för immunologi, genetik och patologi (IGP), Uppsala universitet samt överläkare på onkologmottagningen, Akademiska sjukhuset.

Område: Lymfom och immunterapi av cancer.



SOM UNG DOKTORAND I USA arbetade Angelica Loskog, i dag professor i immunterapi vid Uppsala universitet, enligt henne själv som en galning.

– Jag var uppe sena nätter och jobbade, fick ofta näsblod. Så som doktorand-livet kan vara. Då kommer jag ihåg att jag tänkte att om jag räddar en enda patient som blir frisk, då har allt slit varit värt det. Och nu har vi i alla fall en patient som blivit helt frisk, säger Angelica Loskog.

Det Loskog syftar på är den första kliniska prövningen i sitt slag i Sverige där så kallade CAR-T-celler av tredje generationen använts för att behandla leukemi eller lymfom. I en första studie har Angelica Loskog tillsammans med Gunilla Enblad, professor i onkologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och den kliniska studiens prövningsledare, behandlat femton vuxna patienter. Den första kliniska studien visade positiva resultat, bland annat blev alltså en patient helt frisk från cancern och några till lever fortfarande. I år är det dags för nästa steg, att även ta in barn i studien.

Angelica Loskogs intresse för CAR-T-cellsterapi väcktes år 2003 under doktorand-tiden på Baylor College of Medicine i Houston, USA. Hon var då med och studerade första och andra generationens CAR-T-celler. I korthet går CAR-T-cellterapi ut på att genetiskt förstärka kroppens eget immunförsvar, närmare bestämt T-cellerna, så att de bättre kan känna igen och döda tumörceller. Patientens blod tas ut och T-cellerna renas fram. Sedan blandas de med en speciell virusvektor som kan bära med sig genetiskt material, CAR-receptor-genen, in till T-cellen och så skapas CAR-T-celler. CAR-T-cellerna förökas i odlingskålar och kan sedan ges tillbaka till patienten. När patienten får tillbaka sina CAR-T-celler kan de vandra runt i kroppen

och känna igen tumörceller med sin CAR-receptor, och då binda sig fast i tumören. En signal går då in i T-cellen och gör den aktiv så att den dödar tumörcellen.

Angelica Loskog och Gunilla Enblad använder sig i studien vid Akademiska sjukhuset av tredje generationens CAR-receptor genom ett samarbete med Baylor. För varje generation har CAR-T-cellerna blivit mer effektiva. I tredje generationen har cellerna tre genetiskt förstärkta signalkedjor som gör att CAR-T-cellerna överlever längre i en fientlig tumörmiljö. De berättar att deras studie med tredje generationen är den första i Europa.

– Den har varit enormt häftigt att hålla på med. Det här är det roligaste jag har gjort inom onkologi. Allt är helt nytt och kan ge hopp till svårt sjuka personer, säger Gunilla Enblad.

ANGELICA LOSKOG och Gunilla Enblad kände varandra professionellt redan innan projektet drog igång för sex år sedan.

– Som jag minns det kom Angelica och sa att hon hade hittat en teknik hon ville prova och som verkligen kan betyda något för en patient. Så försökte du beskriva för mig vad det handlade om, Angelica. Och det tog ett år för mig att förstå vad CAR-celler är för något. Du fick hålla föreläsningar för oss! säger Gunilla Enblad.

Med kollegan Hans Hagberg åkte de sedan till Baylor 2012 för att ta projektet vidare.

– CAR-forskarna på Baylor har inte tidigare gjort några samarbeten på klinisk nivå av detta slag, men jag hade ju jobbat där tidigare. Jag tror inte att de såg oss som konkurrenter, vi är långt borta i ett litet land så de såg det mest



som att det var roligt att hjälpa till. Sedan har intresset spridit sig som ringar på vattnet till grupper i Finland och Tyskland som också har velat inleda ett samarbete med oss och Baylor, säger Angelica Loskog.

En annan som också forskar inom CAR-T-cellsterapi i Sverige är Jonas Mattsson vid Karolinska. (Läs mer om Jonas Mattssons projekt på sidan 58).

– Det finns ingen konkurrens mellan oss, vi samarbetar med alla universitetssjukhus kring ansökningar om nya studier. Det är bara kul om fler håller på och gör studier, säger Gunilla Enblad.

– Särskilt om det innebär att tekniken kan nå ut till fler patienter, säger Angelica Loskog.

IDEN FÖRSTA FASEN av studien tog Enblad och Loskog emot femton vuxna cancerpatienter mellan 24 och 71 år. I dag lever fyra av dem och mår bra, varav en är helt fri från cancer. De flesta patienterna märkte inte av några större biverkningar av metoden.

– Från början diskuterade vi om vi skulle ha med barn eller ej. Man måste komma ihåg vad vi visste när vi skrev ansökan. Då trodde vi att CAR-T-cellerna riskerade bli kvar i kroppen resten av livet vilket skulle kunna leda till andra problem. I dag vet vi att det antagligen inte händer, att cellerna försvinner efter hand. Det är därför vi nu är redo att ta med barn, säger Gunilla Enblad.

– Man ska också veta att tredje generationens CAR aldrig tidigare hade använts på människan. Vi hade den första patienten i världen, säger Angelica Loskog.

Hur kändes det?

– Lite nervöst. Eller jag kan säga att jag var jättenervös

den dag när vi gav det till patienten. Det var ”first in man” så vi visste ju inte säkert vad som skulle hända. Men det gick jättebra. Vi var beredda på att patienterna skulle få en reaktion likt en rejäl influensa, när man får problem med alla organ. En av våra patienter drabbades av detta, men då finns det ett motgift, säger Gunilla Enblad.

– Att våga ta beslut är en viktig sak när jag väljer vem jag ska jobba med. Gunilla och Hans vågar fatta svåra kliniska beslut för patientens skull under en Fas I-studie. När man gör studier så kan det hända många oväntade saker och det krävs erfarenhet och mod att kunna fatta rätt beslut. Över huvud taget måste man vara en speciell person för att orka hålla på med forskning och prövningar. Det kostar mycket pengar, tid och kraft. Man måste var lite speciell och ha ganska mycket humor!, säger Angelica Loskog.

VI SITTER MED kaffekoppar på bordet i ett konferensrum på Angelica Loskogs arbetsplats ett stenkast från Akademiska sjukhuset. Utanför fönstret har vintermörkret och frosten lagt sig. Några månader fram i tiden är tanken att de första barnen ska komma med i studien som då drivs av Gunilla Enblad och ytterligare en av våra medarbetare, professor Magnus Essand. (Läs om ett annat av Magnus Essands forskningsprojekt på sidan 64.)

– Vi har fått många förfrågningar från cancersjuka utanför landets gränser. Det är högt tryck på patienter som vill få hjälp med immunterapi av vilket slag som helst kan man säga, säger Angelica Loskog.

– Jag känner att vi är redo för barn nu. Vi vet att den här typen av behandling har haft bra effekt på barnleukemi och vi vet att vår kur har ganska snälla biverkningar jämfört med andra. Om det handlade om biverkningar under lång tid, då skulle det vara ett annat etiskt läge för barn. Här är alla biverkningar över efter fyra veckor. I dag vet vi även i vilken situation det är aktuellt att sätta in metoden. Det är när man fått ett återfall efter en stamcellstransplantation eller när transplantationen fått för dålig effekt. Den patienten överlever inte om man inte gör något, säger Gunilla Enblad.

– Jag har också studerat immunförsvaret hos barn med den här typen av sjukdomar. De har en liten annorlunda immunprofil som gör att de möjligen kan svara bättre på behandlingen än vuxna. Barn berör alla på ett annat sätt, men jag hade inte velat börja första studien med barn eftersom läkemedlet var helt nytt, säger Angelica Loskog.

I dag är både hon och Gunilla Enblad ute och föreläser om metoden. Forskningen om CAR-T-celler har även lett till andra jobbomgångar och projekt för Angelica Loskog. Framgångarna har fått henne att lägga ribban högre inför framtiden. Att bara rädda en patient räcker inte längre.

– Nu vill jag hjälpa många fler. Och det är häftigt att vi med det här har satt Sverige på kartan, att vi kan göra det här. Vi har satt ner foten, säger Angelica Loskog.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

”Det behövs framför allt fler studier med nya cancerläkemedel där barn inkluderas. Det tar ofta allt för lång tid för nya läkemedel att bli godkända för barn. Men det är inte helt enkelt att göra prövningar på barn, barn är inte små vuxna. Dosering, mekanismer och biverkningar kan skilja sig åt.”

FORSKARTEAM

Angelica Loskogs

team: Emma Eriksson (MSc, doktorand), Jessica Wenthe (MSc, doktorand), Tanja Lövgren (PhD, forskare), Hannah Karlsson (PhD, forskare), Ann-Charlotte Hellström (laboratorieassistent), Gabriella Paul Wetterberg (förste forskningsingenjör) samt de kliniska doktoranderna Aglaia Schiza (MD, ST-läkare, doktorand), Stina Söderlund (MD, ST-läkare, doktorand) och Sandra Irenaeus (MD, ST-läkare, doktorand). Gruppen har ett nära samarbete med professor Magnus Essand (PhD, professor) och hans forskargrupp.

Gunilla Enblads team:

Hans Hagberg (docent/överläkare), Rose-Marie Amini (docent/överläkare), Daniel Molin (docent/överläkare), Ingrid Glimelius (docent/specialistläkare), Margareta Kvitza (forskningsköterska), Alex Gholiha (ST-läkare, doktorand), Gustaf Gammelgård (underläkare, doktorand).



Kroppens egna mördarceller bot mot leukemi



KARL-JOHAN MALMBERG

Titel: Gästprofessor vid Centrum för infektionsmedicin, institutionen för medicin och Hematologiskt centrum, Karolinska institutet och Karolinska universitetssjukhuset Huddinge. Professor vid Oslo universitet och Oslo universitetssjukhus i Norge.

Område: Cellterapi.

Nytta: Att kunna bota barn med T-cellsleukemi.

Viktiga framgångar: "Utvecklingen av en ny metod för att expandera speciellt potenta så kallade adaptiva NK-celler för immunterapi."

Barncancerfondens anslag: Totalt 1500 000 kronor 2017-2019.

Kroppens egna immunceller kan komma att användas i en ny behandling mot T-ALL, en allvarlig och svårbotad form av akut lymfatisk leukemi. Det har flera fördelar jämfört med andra cellterapi.

CELLTERAPI INNEBÄR att forskarna identifierar celltyper som är effektiva mot tumören, men skonsamma mot resten av cellerna i kroppen. Ett nytt genombrott inom cellterapi-forskningen är utvecklingen av så kallade CAR-T-celler, T-celler som modifierats för att känna igen och attackera cancerceller. (Läs mer om CAR-T-forskning på sidan 56-61).

Men Karl-Johan Malmberg forskar på en annan celltyp som finns i kroppen – de naturliga mördarcellerna (Natural Killer Cells eller NK-celler). De i sig är ingen ny upptäckt, de hittades redan på 1970-talet av forskare vid Karolinska institutet, men ny forskning har identifierat flera egenskaper som gör NK-celler till lämpliga kandidater för nästa generations cellterapi. De har en naturlig cancerdödande effekt och innehåller flera molekyler som är cytotoxiska, eller giftiga för cancer.

NK-CELLEN ÄR EN utmärkt celltyp för modifiering med målsökande CAR-antigen men kan också användas direkt, utan modifiering. Nya rön har visat att NK-celler lever ett dynamiskt liv och anpassar sig för att bland annat vara effektiva mot virusinfektioner, kunskap som kan användas i cancerbehandling. Nyligen har Karl-Johan Malmberg och hans team kommit fram till att det går att välja ut de NK-celler som är verkligt effektiva för att attackera cancer och få dem att dela sig och bli fler.

I provrör har cellerna visat sig ha god effekt på tumörceller från sjuka barn. De har också haft god effekt på kliniska tester på vuxna patienter som behandlas för akut myeloid leukemi. Dessa egenskaper gör dem intressanta för att testa på svårbehandlad leukemi hos barn.

»Cellterapi är helt enkelt så potent att man inte kan låta bli att försöka finna vägar att erbjuda denna behandling till ett större antal patienter på kommersiell basis.«

»Det är patienter som återfaller och som man har haft väldigt svårt att bota. Där behövs det nya terapier.«

– Förutom de initiativ som vi forskare gör i liten skala så börjar även industrin visa intresse för att utveckla celler som läkemedel, även om det innebär en hel del logistiska utmaningar. Cellterapi är helt enkelt så potent att man inte kan låta bli att försöka finna vägar att erbjuda denna behandling till ett större antal patienter på kommersiell basis, säger Karl-Johan Malmberg.

RUNTOM I VÄRLDEN pågår 260 studier med NK-celler, men det är långt kvar till att cellterapi blir första behandlingsval i kampen mot de allvarligaste leukemiformerna.

I stället ser Karl-Johan Malmberg behandlingen som en väg för att kunna erbjuda stamcellsbehandlingar även till de barn som i dag är för sjuka för att kunna genomgå en traditionell stamcellstransplantation, det vill säga de barn som inte svarar på cytostatika och som i stället skulle kunna behandlas med NK-celler innan stamcellstransplantationen.

– Det är patienter som återfaller och som man har haft väldigt svårt att bota. Där behövs det nya terapier, säger han.

Samma mål har den forskning som inriktat sig på CAR-T-celler. Sådana har visat sig effektiva mot leukemi, men de har inte haft effekt på T-cellsleukemierna, vilket NK-cellerna har.



T-ALL

T-cellsleukemi är ovanligare och mer aggressiv än den vanligaste formen av akut lymfatisk leukemi (ALL), som kallas B-cellsleukemi. T-cellerna är en del av kroppens immunförsvar och skiljs från B-celler och NK-celler (andra vita blodkroppar) genom att de har en särskild receptor på cellytan. T-cellerna är specialiserade för särskilda virus och bakterier.

KÄLLA: AMERICAN CANCER SOCIETY

FORSKARTEAM:

Karl-Johan Malmberg leder ett team på 17 personer varav 6 arbetar på Karolinska institutet. Centrala medarbetare i detta projekt är: Andreas Björklund (MD, PhD), Ebba Sohlberg (post-doc), Lisa Liu (doktorand), Aline Pfeifferle (doktorand), Alvaro Haroun Izquierdo (doktorand), Marie Schaffer (PhD).

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Att tillämpa kunskap om hur immunförsvaret regleras i klinisk behandling."

Cellterapi som behandling av neuroblastom



ANDREAS LUNDQVIST

Titel: Docent i experimentell onkologi, institutionen för onkologi/patologi, Karolinska institutet.

Område: Immunterapi/tumörimmunologi.

Nyttan: Att utveckla en bättre behandlingsmetod mot neuroblastom med immunterapi. Projektet kartlägger de faktorer som gör att immunförsvaret hämmas hos patienter med neuroblastom.

Viktiga framgångar: "Vi har i dag resultaten om hur neuroblastomceller hämmar NK-celler och håller på att titta på hur olika tillväxtfaktorer påverkar NK-cellen så att den blir mer resistent. Vi har hittills hittat en favorit-tillväxtfaktor."

Barncancerfondens anslag: Totalt 900 000 kronor 2015-2017.

FORSKARTEAM:

Veronika Kremer (forskarstudent), Kristina Witt (forskarstudent), Maria Wolodarski (forskarstudent), Chen Ziqing (forskarstudent).

Vilken roll har immunförsvaret för att bekämpa neuroblastom? Det är en fråga som Andreas Lundqvist och hans forskargrupp kartlägger. Målet är att utveckla en behandling som gör vissa vita blodkroppar ännu starkare, och därmed hjälper kroppen att attackera tumören.

NEUROBLASTOM ÄR den vanligaste cancerformen hos spädbarn och kan förekomma hos foster. Behandlingen är krävande, särskilt vid spridd sjukdom, och trots att överlevnaden ökar är risken för återfall hög. Behandlingen kan dessutom leda till komplikationer som hörselnedsättning, njurskador, hormonrubbningar, infertilitet samt neurologiska och psykologiska förändringar.

Andreas Lundqvists forskarteam försöker därför utveckla en mildare behandling som innebär att immunförsvaret aktiveras och själv kan bekämpa cancer.

– Vi försöker aktivera patientens vita blodkroppar, så att de bättre känner igen och kan döda cancercellerna, säger han.

FORSKARGRUPPEN har riktat in sig på en viss typ av vita blodkroppar som heter NK-celler eller mördarceller. NK-cellen utgör 10 procent av alla vita blodkroppar i blodet och har två viktiga funktioner: dels att själva döda virusinfekterade celler, dels att interagera med andra celler i samband med immunförsvaret. NK-cellerna dödar även cancerceller, men betydelsen av denna egenskap hos patienter med neuroblastom är ännu oklar. En utgångsfråga i forskningsprojektet var just denna: vilken roll spelar NK-cellerna när det gäller att bekämpa cancer?

– Ett första steg var att undersöka och sammanställa fakta från olika databaser, som innehåller genetisk analys av patienter med neuroblastom. Resultatet visade att om det finns en ökad nivå av NK-celler i tumörvävnaden, så har patienten en bättre prognos och lever längre, säger Andreas Lundqvist.

Runt cancertumören finns en immunhämmande miljö som gör att NK-cellerna inte trivs. Har tumörer höga nivåer av immunhämmande faktorer så finns det alltså färre NK-celler. För att immunförsvaret ska bli bättre måste NK-cellerna både öka i antal och aktiveras, men att stimulera NK-cellerna i kroppen

är svårt. Forskarteamet måste därför ta ut cellerna och isolera dessa utanför kroppen. Detta sker i ett högspecialiserat laboratorium.

– Vår förhoppning är att om NK-cellerna tas ut utanför kroppen, aktiveras och expanderas och sedan sätts tillbaka, så krymper tumören. Vi vill både sätta in fler NK-celler och aktivera dem så att de kan vara resistenta mot den immunhämmande miljön runt tumören, säger Andreas Lundqvist.

ATT PROGRAMMERA NK-cellerna rätt är dock komplicerat. Teamet har kartlagt de immunhämmande faktorerna som neuroblastomcellerna utsöndrar. Nästa steg är att kartlägga vilka av dessa som hämmar NK-cellerna.

– Vi har i dag identifierat några av dessa faktorer. Den informationen är en nyckel för att NK-cellerna ska kunna överleva längre och attackera tumören.

För att NK-cellerna ska aktiveras och bli fler krävs vissa tillväxtfaktorer. Forskarteamet undersöker dessa i laboratorium för att sedan överbrygga denna information till kliniska studier. Enligt Andreas Lundqvist är slutmålet att kunna börja behandla patienter som drabbats av neuroblastom. Han tror att det kanske kan vara verklighet om tre år.

– Det första delmålet är att aktivera NK-celler så att de motstår de immunhämmande faktorerna. Det kan ta upp till ett år. Sedan får vi se när metoden kan användas i behandling.

Gruppens forskningsprojekt är en studie i tumörimmunologi, som ger kunskap för att utveckla en ny behandling inom immunterapi.

– Det vi undersöker är först och främst tumörens immunhämmande faktorer. Tumörimmunologi är namnet på fältet, immunterapi är själva behandlingen – slutmålet.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Att ta detta forskningsprojekt från odling i labbet till patient, vilket kräver resurser och är kostsamt i alla steg. Om behandlingen vi tar fram ger någon bieffekt kan det också kosta mycket pengar. Hittills ser vi bara milda bieffekter hos vuxna patienter som behandlats med NK-celler, men hur det kommer att se ut när behandlingen utvärderas på patienter med neuroblastom är ännu oklart."



NK-celler

Vårt immunförsvaret består av olika vita blodkroppar som skyddar kroppen från främmande substanser. Forskargruppen studerar en viss typ av vita blodkroppar, så kallade naturliga mördarceller eller NK-celler. NK-celler tillhör vårt medfödda immunförsvaret och de har förmågan att snabbt eliminera virusinfekterade celler. Dessutom kan NK-celler känna igen och eliminera cancerceller. Detta har lett till utveckling av behandlingsmetoder som baseras på att aktivera NK-celler.

KÄLLA: ANDREAS LUNDQVIST



Viruset infekterar och dödar cancerceller



MAGNUS ESSAND

Titel: Professor vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet.

Område: Genterapi/immunoterapi.

Nytta: Projektet har tagit fram ett flertal nya behandlingsformer för barncancer som nu testas på laboratorium. Det gäller både neuroblastom och leukemi.

Viktiga framgångar: "Uppstart av klinisk prövning med AdVince-viruset på vuxna patienter med neuroendokrin cancer i mars 2016.

AdVince är framtaget i vårt forskningslabb med stöd från Barncancerfonden, Cancerfonden och Vetenskapsrådet."

Barncancerfondens anslag: Totalt 1500 000 kronor 2016-2018.

FORSKARTEAM:

Alex Karlsson-Parra (professor/överläkare), Justyna Leja-Jarblad (Dr/forskare), Di Yu (Dr/forskare), Chuan Jin (Dr/post doc), Mohanraj Ramachandran (Dr/post doc), Miika Martikainen (Dr/post doc), Jing Ma (doktorand), Grammatiki Fotaki (doktorand), Berith Nilson (projektledare), Minttu-Maria Martikainen (försökstekniker), Hyeongsu Kim (Dr/gästforskare).

Magnus Essands forskarteam har tagit fram ett virus som kan bekämpa svårbehandlade barntumörer som neuroblastom. Det så kallade onkolytiska viruset spränger sönder cancercellerna, och gör samtidigt immunförsvaret bättre på att bekämpa cancer.

IMMUNFÖRSVARET ÄR effektivt när det gäller att oskadliggöra sådant som är främmande och farligt. Det gäller virus, bakterier och till viss del även cancerceller. Men till skillnad från virus och bakterier har cancercellerna sitt ursprung i kroppens normala celler, vilket gör det svårare för immunförsvaret att uppfatta dem som främmande.

Idén att utnyttja kroppens egna försvarsmekanismer för att utplåna cancerceller har funnits länge men det är först på senare år som det visat sig fungera. Magnus Essands forskarteam har tagit fram ett onkolytiskt virus, som har högre aktivitet i tumörceller än i friska celler. Behandlingen sker genom att viruset sprutas in i en tumör. Viruset infekterar och "spränger" cancercellerna, och sprider sig till andra cancerceller. Dessutom leder det till att immunsystemet angriper cancerceller.

– Vi har sett att det blir en korsreaktion, där immunförsvaret blir bättre på att bekämpa cancer. Viruset lurar helt enkelt immunförsvaret att tro att cancer är något främmande som måste bekämpas, säger Magnus Essand, professor vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet.

Att immunförsvaret blir bättre på att bekämpa cancer handlar delvis om hur cancercellerna dör. Cancercellerna kan dö på ett tyst sätt, vilket de exempelvis gör med viss form av cytostatika. Viruset gör celldöden mer högljudd. Det skickas larmsignaler till immunförsvaret att aktiveras.

– Bara det faktum att det finns ett virus i cellerna gör att immunsystemet larmas.

FORSKNINGSPROJEKTET syftar till att på genetisk väg förbättra viruset och T-celler så att de blir effektiva också mot svårbehandlade barntumörer. Cancerceller har flera olika strategier för att undvika att bli upptäckta av immunsystemet. De brukar ha ovanligt få ytstrukturer som visar upp avvikande proteiner från cellens insida för de celldödande T-cellerna. Forskarteamets strategi är att

förändra de celldödande T-cellerna på genetisk väg så att de blir mer aggressiva.

– Vi ger T-cellerna en ny receptor så att de kan känna igen tumörassocierade strukturer. Det gör att T-cellerna kan identifiera tumör-cellerna på ett sätt som de tidigare inte gjort, säger Magnus Essand.

För att bekämpa cancer är mikromiljön i tumörerna central. Tumören är nästan som ett litet organ, förutom cancerceller finns också stödceller, blodkärl och vissa typer av immunceller. Denna mikromiljö är starkt immunhämmande, och blockerar därför effekterna av immunoterapi. För att hjälpa på traven för forskarteamet in en gen, HP-NAP, i T-celler och virus. HP-NAP är väldigt bra för att ändra mikromiljön kring tumören, så att cancer enklare kan bekämpas.

– Viruset och T-cellerna utsöndrar HP-NAP när de attackerar tumörcellen. Detta förväntas leda till att andra immunceller attraheras till tumören och hjälper till att döda tumör-cellerna, säger Magnus Essand.

MAGNUS ESSANDS FORSKARTEAM har tagit fram ett flertal nya behandlingsformer för barncancer som testas i laboratorium. Det gäller både neuroblastom och leukemi. Just genetiskt modifierade T-celler har visat sig mycket effektiva för att behandla leukemipatienter som inte svarar på annan behandling. När det gäller att behandla neuroblastom verkar T-cellerna ungefär lika effektiva som det onkolytiska viruset.

– Vi har börjat behandla vuxna patienter som har neuroendokrin cancer, vilket har stora likheter med neuroblastom, med ett onkolytiskt virus. Tillsammans med Angelica Loskogs forskargrupp (se sidan 58) har vi också behandlat vuxna patienter som har leukemi med genmodifierade T-celler. Jag hoppas att vi snart även kan börja med kliniska försök som kan hjälpa barn med cancer.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Förbättra virus och T-celler så att de kan verka i den immunhämmande mikromiljö som finns i neuroblastom och andra tumörer. Vi tror att HP-NAP kan åstadkomma detta men vi undersöker även andra immunaktiverande molekyler."



Onkolytiskt virus

Ett onkolytiskt virus är ett virus som företrädesvis infekterar och dödar cancerceller. Onkolytiska virus framställs oftast genom genetisk manipulation av redan kända virus. När infekterade cancerceller förstörs frigörs nya infektiösa viruspartiklar som kan infektera och döda kvarvarande tumörceller. Förutom att onkolytiska virus orsakar direkt förstörelse av tumörcellerna genom att lysa (spränga sönder) dem, kan de också stimulera kroppens försvar (immunsystemet) att attackera tumörcellerna. Denna effekt är antagligen minst lika viktig för att åstadkomma att tumörer krymper och i bästa fall försvinner. Det finns i dag ett onkolytiskt virus som är godkänt som läkemedel vid behandling av en viss typ av hudcancer (malignt melanom). Andra onkolytiska virus utvärderas i kliniska studier runt om i världen.

KÄLLA: MAGNUS ESSAND

Snabbare behandling när föräldrar donerar stamceller



CORNELIS JAN PRONK

Titel: Barnonkolog, Lunds universitetssjukhus.

Område: Stamcellsbiologi, hematopoies och transplantationsbiologi.

Nytta: Färre biverkningar vid transplantationer från förälder till barn.

Viktiga framgångar: "När föräldrar kan användas som givare blir det lättare att snabbt hitta en donator."

Barncancerfondens anslag: Fyraårig forskarassistent-tjänst 2015-2019, projektanslag på totalt 600 000 kronor 2017-2018.

FORSKARTEAM:

Alexandra Rundberg Nilsson, David Bryder (Dr), Caroline Jepsen, Dominik Turkiewicz (Dr) och Jacek Toporski (Dr).

Barn med leukemi kan behöva genomgå en stamcellstransplantation för att botas, men det är ofta svårt att hitta en givare som matchar. Vid Lunds universitet försöker forskare förbättra resultaten av haploidentisk transplantation, där barnet får stamceller från en av sina föräldrar.

FÖR BARN MED allvarlig leukemi kan det vara bråttom att få nya, friska blodbildande celler genom transplantation. För att behandlingen ska lyckas vill läkarna helst att givarens stamceller matchar barnet till 100 procent. För en del syskon är detta fallet, men oftast är inte matchningen fullständig.

– Om det inte finns något syskon som matchar kan vi titta i benmärgsdonationsregistret (Tobiasregistret, reds anm.), men ibland ger det ingen träff och om barnet är väldigt sjukt har vi inte alltid tid att leta upp en registergivare. Då behöver vi ytterligare alternativ, säger Cornelis Jan Pronk.

Han leder ett projekt där forskare och läkare undersöker hur man kan förbättra resultaten för stamcellstransplantationer där barn får celler från en biologisk förälder. Den typen av transplantationer görs redan, men det finns risker. Eftersom barnets och förälderns stamceller bara matchar till 50 procent måste läkarna plocka bort vissa celler i det donerade blodet. I dagsläget rensas T-celler bort eftersom de kan ge så kallad transplantationssjuka, Graft Versus Host-disease (GVHD). Då angriper donatorns T-celler patienten vilket kan ge allvarliga skador, men T-cellerna har också positiva egenskaper. När läkarna tar bort dem ökar risken för infektioner och det finns studier som visar att T-cellerna rent av kan bidra till att bekämpa leukemin.

– T-cellerna angriper inte bara de friska cellerna utan även de elakartade. Vi har sett att de har en tumörhämmande effekt, säger Cornelis Jan Pronk.

– Det är viktigt att veta vilka celler vi ska plocka bort för att få så bra effekt som möjligt av transplantationen, fortsätter han.

I DET PÅGÅENDE projektet följer forskarna det femtiotalet barn som har genomgått haploidentisk transplantation vid sjukhuset i Lund. Forskarna vill ta reda på hur många som har drabbats av komplikationer. I en

delstudie ska de också undersöka om det har någon betydelse att cellerna som barnen får kommer från en donator som är mycket äldre än de själva. Längre fram i projektet planerar de även göra försök på möss med leukemi.

– Vi ska testa att transplantera olika mängder av olika celler från musföräldrarna till den unga musen. Då kan vi se om det finns några celler som har särskilt bra leukemihämmande effekter, säger Cornelis Jan Pronk.

Det finns olika typer av T-celler och forskarna ska undersöka om man kan ta bort just de som är skadliga, i stället för att ta bort alla. På det sättet skulle patienten kunna dra nytta av T-cellernas positiva effekter.

– Vi vill att påsen med celler som ges från föräldern till barnet ska vara optimal. Den ska ge så liten risk som möjligt för GVHD och infektion, och samtidigt ha så stark tumörhämmande effekt som det bara går, säger han.

DE SENASTE ÅREN har både diagnostiken och behandlingen av leukemi förbättrats avsevärt. Allt fler barn överlever, men prognosen ser olika ut beroende på vilken typ av leukemi barnet drabbats av. Av barnen som drabbas av den vanligaste formen, akut lymfatisk leukemi, överlever kring 90 procent. För barn som får den ovanligare formen, akut myeloidisk leukemi, är prognosen sämre. Omkring 75 procent överlever och för de svårast sjuka barnen är transplantation en nödvändig del av behandlingen. Haploidentisk transplantation används över hela världen, både i rika och fattiga länder, och metoden blir allt vanligare. Föräldrarna har en viktig fördel som donatorer, konstaterar Cornelis Jan Pronk.

– Barnens liv är i fara så ibland är det bråttom och föräldrarna finns ofta där i barnets närhet.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

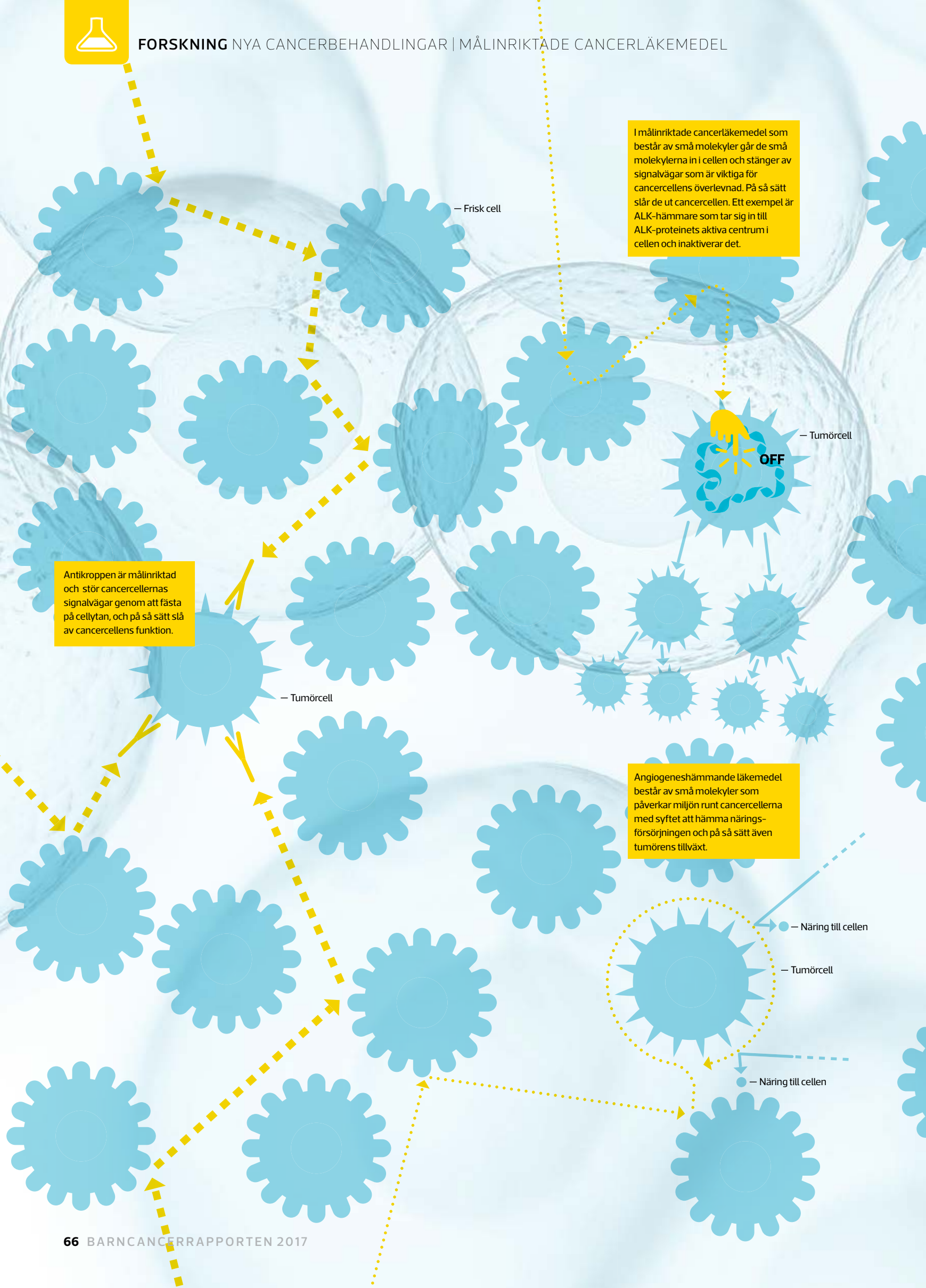
"Det kan vara svårt att veta vad det är som gör en behandling lyckad. Patienterna är i olika åldrar, har olika typ av sjukdom och har fått olika behandling tidigare. Därför måste vi jämföra många transplantationer för att kunna få svar på våra frågor."



Haploidentisk transplantation

Vid haploidentisk hematopoietisk cellstransplantation (haplo-HCT) matchar donatorns stamceller det sjuka barnet till hälften. Det gäller för barnets genetiska föräldrar. För syskon är sannolikheten 50 procent att stamcellerna matchar till hälften, och det är 25 procents chans att stamcellerna matchar till 100 procent. Vid haploidentisk transplantation plockar läkarna bort vissa celler i det donerade blodet innan det ges till mottagaren.

KÄLLA: CORNELIS JAN PRONK



”Vi har nya vapen nu”

Biologiska läkemedel och nya läkemedel med små molekyler riktar in sig på de biologiska skillnaderna mellan cancerceller och friska celler i kroppen. Till skillnad från cytostatika, som påverkar alla celler, är dessa mediciner ofta målsökande, det vill säga de påverkar mest eller bara cancerceller. Meningen är att cancersjuka barn ska få en effektiv men skonsam behandling.

TRADITIONELLA CYTOSTATIKA påverkar hela kroppen och ger ofta biverkningar som till exempel låga blodvärden, inflammerade och såriga slemhinnor samt håravfall. Den riktar in sig på cancercellernas delning men påverkar samtidigt alla snabbdelande celler i hela kroppen. Cytostatika har använts i decennier inom cancervården och både verkan och biverkningar är väl dokumenterade.

Den nya generationens läkemedel tar i stället fasta på hur cellen är uppbyggd. Läkemedlen slår mot skillnaderna som finns mellan en frisk cell och en cancercell, till exempel genetiska förändringar eller ändrade protein som finns bundna till cellernas yta.

De målinriktade cancerläkemedlen omfattar både biologiska läkemedel samt små-molekyl-läkemedel.

Vanligtvis riktar biologiska mediciner in sig på den genetiska förändringen i cancercellen som leder till att den kan växa okontrollerat. Medicinen känner igen avvikelserna, och slår till mot den, till exempel kan den strypa cancercellernas delning och därmed döda dem.

IMÅLINRIKTADE cancerläkemedel, som består av små molekyler, tränger de små molekylerna in i cellen och stänger av signalvägar som är viktiga för cancercellens överlevnad. På så sätt slår de ut cancercellen.

Ibland slår de moderna läkemedlen även mot friska celler med liknande mål och ibland kan de påverka andra vävnader, vilket betyder att även de nya medicinerna kan ha biverkningar.

– Biologiska mediciner har egna och ofta mycket mindre biverkningar, till exempel hudförändringar eller neurologiska besvär som till exempel trötthet, men det är oftast övergående, säger Arja Harila-Saari, överläkare vid barncanceravdelningen på Astrid Lindgrens barnsjukhus i Solna.

Vid cytostatikabehandling ger läkarna ofta högsta tolererade dos till barnet för att be-

segra cancer. Biologiska mediciner fungerar med lägre doser vilket också ger mindre biverkningar.

Biologiska läkemedel, små-molekyl-läkemedel och immunterapi ses som framtiden för cancersjuka barn.

– Jag tror att det är en helt ny era. Den biologiska och molekylära förståelsen av cancer har ökat mycket på bara de senaste åren. Vi tar nu nästa steg – att med nya vapen prova nya mediciner på ett systematiskt och kontrollerat sätt som kan hjälpa oss att bota flera och minska biverkningarna, säger Arja Harila-Saari.

MEDICINERNAS FRAMVÄXT är beroende av att forskarna hela tiden ökar sina kunskaper om de biologiska mekanismerna hos cancercellerna, avvikelserna i deras arvsmassa. I dag sker väldigt få kliniska tester på barn, vilket innebär att medicinerna till stor del tas från vuxenonkologin. Men barn är inte små vuxna och därför ser Arja Harila-Saari och kollegan Ingrid Øra som också arbetar med HOPE-enheten på barncanceravdelningen i Stockholm, dessa platser som absolut avgörande för att fler barn ska överleva sin sjukdom. (Mer om HOPE på sidan 28.)

DET KOMMER DOCK att dröja länge innan immunterapi, biologiska läkemedel och övriga målinriktade läkemedel blir standard för cancerdrabbade barn. Det beror bland annat på att den konventionella cytostatikabehandlingen har så gott resultat i dag att man ogärna överger den för nya, jämförelsevis okända läkemedel. Men också på att cancer lätt blir resistent mot behandling och kräver attacker från många olika håll. De nya typerna av läkemedel behöver därför kombineras ihop på olika sätt.

– De nya läkemedlen kommer sannolikt att kombineras med den gamla cytostatikan, vi väljer de snällaste av de gamla, de som har minst långtidspåverkan, säger Arja Harila-Saari.



Effektivare behandling av B-cellslymfom



MARIA HENNINGSSON

Titel: Forskar-ST-läkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg.

Område: Klinisk pediatrik onkologi.

Nytta: Bättre behandling för barn med B-cellslymfom.

Viktiga framgångar: "Fler barn som blir friska med förhoppningsvis färre biverkningar eftersom det möjliggör minskande eller borttagande av vissa cytostatika."

Barncancerfondens anslag: Fyraårig forskar-ST-tjänst 2014–2017.

FORSKARTEAM:

Karin Mellgren (sektionschef för barncancercentrum, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus), Torben Ek (överläkare Hallands sjukhus), Mats Bemark (docent Sahlgrenska sjukhuset) samt många andra forskare och läkare både i Sverige och andra länder.

Cytostatika är effektivt mot de flesta cancerformer men eftersom det slår mot alla snabbt delande celler i kroppen blir biverkningarna svåra. Läkemedlet Rituximab siktar bara in sig på B-celler, vilket ger en mer riktad behandling.

RITUXIMAB ÄR EN antikropp som söker upp och dödar vita blodkroppar av B-typ. Därför kan läkemedlet förbättra behandlingen av B-cellslymfom, där cancer drabbat just B-cellerna. Ibland räcker det att Rituximab-molekylen sätter sig på B-cellen för att den ska dö, men om cellen ändå inte dör larmas andra delar av immunförsvaret som kan hjälpa till att bekämpa cancer.

– Antikropparnas uppgift är att berätta vilka celler som är sjuka och ska bort. När det egna immunförsvaret inte räcker kan Rituximab hjälpa till, förklarar Maria Henningsson.

Hon arbetar med ett internationellt projekt som undersöker hur Rituximab kan förbättra behandlingen för barn med B-cellslymfom. Projektet är ett samarbete mellan läkare i Sverige, Norge, Danmark, Finland, Tyskland, Österrike, Schweiz och Tjeckien.

RITUXIMAB HAR använts vid behandling av vuxna med B-cellslymfom sedan slutet av 1990-talet. I Tyskland ges Rituximab till barn med B-cellslymfom med goda resultat, men det behövs mer kunskap om hur läkemedlet påverkar barn för att det ska kunna användas i större skala.

– Tyvärr slår läkemedlet ut alla B-celler, även de friska. Det gör att man, precis som vid behandling med cytostatika, blir extra känslig för infektioner, säger Maria Henningsson.

Hon tror inte att Rituximab kan ersätta cytostatika helt för barn med B-cellslymfom, men kanske kan några cytostatikapreparat som har särskilt allvarliga biverkningar tas bort om Rituximab kan sättas in. Patienter med B-cellslymfom får ofta en serie av olika cytostatika.

– Det är starka läkemedel, och det är därför de fungerar. Vi brukar kalla det för "guldmedicin" eftersom det är så effektivt. Om Rituximab är så bra som vi tror kommer fler barn bli friska och kanske kommer vi kunna ta bort eller minska doserna på vissa särskilt

skadliga mediciner, säger Maria Henningsson.

Hon nämner till exempel en typ av cytostatika som i värsta fall kan skada hjärtat så att det pumpar sämre.

– När vi sätter in Rituximab kan vi prova att ta bort den medicinen för patienter som inte är så allvarligt sjuka, säger hon.

B-CELLSLYMFOM ÄR den vanligaste varianten av Non-Hodgkin-lymfom hos barn. Över 90 procent av dem som blir sjuka överlever, men för patienter med svår sjukdom är behandlingsresultatet sämre.

– Genom att rikta in oss på B-cellerna hoppas vi att vi ska kunna ge en behandling som är ännu mer effektiv för dem som har en svårare variant av sjukdomen, så att ännu fler blir friska, säger Maria Henningsson.

I SVERIGE FÅR BARN med B-cellslymfom redan nu en dos Rituximab vid sidan om cytostatika eftersom det anses vara den bästa tillgängliga behandlingen. Den internationella studien som Maria Henningsson arbetar med är nödvändig för att läkemedlet ska kunna sättas in i större omfattning.

– Det känns roligt att komma igång med det här projektet för vi tror verkligen på den här behandlingen, säger hon.

I studien kommer vissa barn att få sju doser Rituximab i stället för en. Läkarna i de olika länderna ska följa barnen under två år efter behandlingen för att se hur olika celltyper och antikroppar återhämtar sig.

– När vi ger cytostatika och Rituximab försvinner många av barnets egna antikroppar, som de har fått genom vaccin eller när de har haft sjukdomar, som vattkoppor. Vi undersöker hur antikropparna kommer tillbaka efter behandlingen och om det behövs påfyllnadsvaccin, säger Maria Henningsson.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Vi får inte sätta in en så tuff behandling att patienten blir alldeles för sjuk eller dör av den, men den ska ändå vara så tuff att sjukdomen försvinner. Att hitta den balansen är den stora utmaningen."



B-cellslymfom

B-cellslymfom innebär att cancersjukdomen utgår från B-celler, en sorts lymfocyt (vit blodkropp). De flesta B-cellslymfom är av typen Non-Hodgkin, men det finns flera olika typer av B-cellslymfom, med olika prognos. Lymfom uppträder i kroppens lymfkörtlar.

”Det borde finnas en nollvision för barncancer”



JOHN INGE JOHNSEN

Titel: Docent vid enheten för onkologi på Karolinska institutet.

Område: Biologiska behandlingar/mediciner.

Nytta: Genom att studera den molekylära uppbyggnaden av cancerceller som är resistenta mot nuvarande behandling kan man finna nya mediciner som botar cancer och förhoppningsvis minskar biverkningar.

Viktiga framgångar: ”Vi har nyligen funnit ett nytt sätt att förhindra resistens mot cytostatika vid behandling av medulloblastom. De lovande resultaten bygger på en kombination av läkemedlet Temozolomid och andra befintliga läkemedel som hämmar ett enzym med betydelse för DNA-reparation hos cancerceller.”

Barncancerfondens anslag: Totalt 1350 000 kronor 2015-2017, sexårig forskartjänst 2013-2018.

FORSKARTEAM:

Malin Wickström (FoAss), Cecilia Dyberg (postdoc), Thale Olsen (postdoc), Gabriel Osvaldo (postdoc), Anna Kock (doktorand), Jelena Milosevic (doktorand), Linda Ljungblad (doktorand), Diana Treiss (doktorand), Teodora Andonova (student), Lotta Elfman (BMA).

Vissa cancerceller är resistenta mot cytostatika och strålning och kan därför ge upphov till en ny tumör efter behandlingen. John Inge Johnsen och hans forskargrupp hoppas kunna bota svåra barn tumörer genom att hitta ett läkemedel som går direkt på dessa behandlingsresistenta cancerceller.

FORSKNINGSPROJEKTET ÄR särskilt inriktat på två typer av barn tumörer: neuroblastom och medulloblastom. Medulloblastom är en hjärntumör som uppstår i lillhjärnan, vilken kontrollerar balans och koordination. Neuroblastom uppträder ofta i binjurarnas inre del, liksom i nervvävnaden utefter ryggraden. Gemensamt för dessa tumörer är att de är svårbotade, bara 40 procent av de mest aggressiva formerna botas. Dessutom ger de tuffa behandlingarna många sena komplikationer hos överlevarna.

– Det kan handla om nedsatt kognitiv förmåga, nedsatt motorik och ett flertal neurala biverkningar, säger John Inge Johnsen, molekylärbiolog vid Karolinska institutet.

Ett annat problem är att en del barn får återfall efter avslutad cancerbehandling. Trots att tumören tagits bort med operation, och att barnet behandlats med strålning och cytostatika, kommer canceren tillbaka. Och återfallen av neuroblastom och medulloblastom hos barn kan fortfarande inte botas.

– Det är alltså vissa celler som är resistenta mot behandlingen och fortsätter vara aktiva. Orsaken är att strålning och cytostatika bara biter på celler som delar sig. Vissa cancerceller delar sig inte och dessa celler är resistenta mot behandling, säger John Inge Johnsen.

RESISTENTA CANCERCELLER liknar kroppens stamceller och kallas för cancerstamceller. Enligt John Inge Johnsen ser sammansättningen av celler i tumörerna till 80-90 procent likadana ut. Hans forskargrupp fokuserar på att sortera ut vad som skiljer cancerstamceller från andra cancerceller som går att behandla. Hur ser deras molekylära uppsättning ut, och vad är skillnaden i tumörens innehåll hos barn som blir botade och i de fall där canceren återkommer? Det är ett tidsödande arbete.

– Vi måste först gå igenom alla celler i de olika tumörerna, undersöka deras funktio-

nalitet och se vilka celler det är som ger upphov till cancer. Det är ett stort jobb då det handlar om många celler som måste studeras i detalj.

När en första urskiljning är gjord och cancercellerna är utplockade från tumören, blir nästa steg att testa vilka som är resistenta mot behandling. När forskargruppen identifierat cancerstamcellerna testar de hur olika mediciner verkar. Dessa experiment görs på möss.

– Det finns bibliotek med flera hundratusen droglignande substanser mot detta, men vi försöker använda medicin som redan finns på marknaden. Är det några av dessa som kan ta kål på cancercellen?

FÖR JOHN INGE JOHNSEN är detta ingen ny metod. Hans forskargrupp har tidigare visat att vanliga värktabletter kan hindra neuroblastom från att utvecklas. I korthet visade deras studie att värktabletterna kan hindra att sjukdomen utvecklas eller att canceren sprids. De stryker också de blodkärl som försör tumören med syre och näring hos barn som redan insjuknat.

– Det är bra att begränsa sig till existerande mediciner. Läkemedelsbolagen tar ogärna fram nya läkemedel mot barncancer. Orsaken är att det blir dyrt eftersom det är så få användare.

Forskningsprojektets slutmål är att inga barn med neuroblastom och medulloblastom ska få tillbaka sina tumörer. I dag är det 20 procent av all barncancer som inte kan botas och en majoritet av dessa fall är just tumörer som är resistenta mot behandling.

– Dagens behandling botar inte alla barn, vi måste därför in med något mer. Jag tycker att det borde finnas en nollvision inom detta område, precis som det finns inom trafiken. Inga barn ska behöva dö av cancer.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

”Bota fler patienter på lång sikt, men ska vi nå dit måste vi fokusera och skilja på tumörer vi kan bota och dem vi inte kan bota. Det finns ingen ”magic bullet” för att bota cancer. Vi måste gå in och titta på den molekylära uppbyggnaden, för att ta reda på vad det är för behandling som funkar. Det behövs en skräddarsydd behandling för att kartlägga och minimera biverkningar.”



Cancerstamceller

Ursprunget till många cancerformer är en liten grupp stamceller som driver sjukdomsutvecklingen. Dessa celler kallas cancerstamceller och har egenskaper som liknar de som utmärker normala stamceller i kroppen, det vill säga förmågan till obegränsat antal celldelningar och förmågan att ge upphov till olika typer av celler. Man tror att cancerstamceller är ursprunget till alla DNA-förändringar som driver utvecklingen av cancer och kan delvis förklara varför cancer ofta kommer tillbaka trots att behandlingen lyckats få bort det mesta av tumören.

KÄLLA: JOHN INGE JOHNSEN



Fem år till ny medicin som skadar cancerceller



THOMAS HELLEDAY

Titel: Söderberg-professor i translationell medicin och kemisk biologi vid Karolinska institutet.

Område: Biologiska behandlingar/mediciner.

Nytta: Att ta fram ett piller eller en lösning som kan ta bort cancer hos de flesta barn.

Viktiga framgångar: "Vi har tagit fram en behandling som skulle kunna fungera brett mot många olika typer av cancer. Att vi kommit så långt att vi tagit fram ett läkemedel som är redo att testas på patienter."

Barncancerfondens anslag: Totalt 1 500 000 kronor 2017-2018.

Thomas Helledays forskarteam har tagit fram en helt ny behandling för cancer. Det handlar om en hämmare, som tas som lösning eller i tablettform och kan orsaka skador i cancercellerna. Studier visar att aggressiva former av leukemi och neuroblastom svarar särskilt bra mot behandlingen.

SKADOR I VÅRT DNA kan leda till mutationer som orsakar cancer, men även andra sjukdomar. För att bekämpa dessa har cellen utvecklat ett komplext maskineri för att reparera DNA-skador. Ett stort antal proteiner övervakar arvmassan, korrekturläser kontinuerligt den genetiska koden och lagar skador som uppstår. Thomas Helleday arbetar envetet med att förstå komplexiteten i det maskineri som utför DNA-reparation. Med hjälp av den informationen skraddarsyr hans forskarteam nya behandlingar för cancer och andra sjukdomar. Den senaste upptäckten är en hämmare av DNA-reparation som kan användas vid behandling av barncancer.

– Vår medicin hämmar proteiner som är involverade i reparationer av DNA-skador, och gör att cancercellerna dör. Cancerceller är nämligen beroende av DNA-reparationer på ett annat sätt än normala celler, säger Thomas Helleday, som är professor i translationell medicin vid Karolinska institutet.

BEHANDLINGEN ORSAKAR samma DNA-skador som cytostatika, men ger inte samma bieffekter. Cytostatikan slår ospecifict ut alla celler, medan hämmaren kan skilja på friska celler och cancerceller.

– Jag tror att vår hämmare skulle kunna användas på många olika typer av barncancer. Vår behandling skulle i framtiden kanske kunna ersätta de behandlingsmetoder som finns i dag. Det här är en mer riktad behandling för att slå ut cancerceller utan att gå på normala vävnader, säger han.

Enligt Thomas Helleday kan upptäckten vara revolutionerande för behandling av aggressiv neuroblastom. Dessa typer av neuroblastom har nämligen tappat vissa gener som gör att de blir extra känsliga för behandlingen.

– Neuroblastomcellerna har förlorat en del av sina reparationsenzymer som behövs för att laga DNA-skador. De är alltså särskilt beroende av proteinerna som hämmaren ger sig på,

för att de tappat andra vägar att repareras.

Forskningsteamets studier visar även att cancertyper som drabbar det centrala nervsystemet svarar bra på behandling. I dag är dessa, som exempelvis astrocytom, väldigt svåra att behandla och många barn dör.

– Även här kan vår nya behandling vara ett genombrott, säger han.

THOMAS HELLEDAY har uppmärksammats internationellt för sin forskning. Hans forskningsgrupp utmärker sig för att de går direkt från grundforskning till nya behandlingar som de själva testar i kliniska studier. Att komma fram till denna upptäckt har varit en process. Ett viktigt delmål var att lista ut vilket protein som är involverat i DNA-reparationen.

– När vi tagit reda på det, tittade vi på hur enzymet fungerar och testade tusentals olika substanser för att se hur det kan hämma enzymet. Efter att vi hittat en sådan substans, tar vi det vidare till en organisk syntes för att skapa nya föreningar, som kan ligga till grund för läkemedel, säger Thomas Helleday.

Han hoppas att det nya läkemedlet finns i apoteken om fem år. Men det kommer ta längre tid innan det kan användas vid barncancer. Då krävs fler, längre och dyrbara säkerhetsstudier för att få testa på barn. Att forskningen fått globalt genomslag kan innebära en snabbare process. Om behandlingen kan testas på barn i hela världen blir det lättare att komma framåt.

– Ganska få barn i Sverige har cancer i dag, och vi kommer bara kunna testa på dem där det inte finns några andra behandlingsalternativ. Samtidigt finns inga genvägar, vi måste testa medicinerna på cancerpatienter för att få ut läkemedlet i butik. Ett globalt urval underlättar, säger Thomas Helleday.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Det finns många specifika regulatoriska krav för att ta in nya behandlingar för barn, vilka kostar några miljoner. Eftersom det finns få barn med cancer så kommer marknadskrafter inte att prioritera behandlingar av barn och vi akademiker har inga specifika medel för det. En stor utmaning är att hitta ekonomiska vägar för att se till att nya behandlingar kan prövas på barn, något som tyvärr är ovanligt i dag."



Enzym

Proteiner bildas av långa kedjor av olika aminosyror. Varje protein har ett eget nummer och aminosyror har en egen sekvens, och en egen uppgift i cellen.

Enzymer är protein som skyndar på kemiska reaktioner i cellerna. Precis som andra proteiner har varje enzym en egen uppgift.

FORSKARTEAM:

Sofia Henriksson (Dr, forskare), Nina Gustafsson Sheppard (Dr), Ulrika Warpman Berglund (Dr, projektledare), Martin Scobie (Dr, chefskemist, läkemedelskemist), Helge Gad (Dr, chefsbiolog), Ann-Sofie Jemth (Dr, chefsbiokemist).



»Vår behandling skulle i framtiden kanske kunna ersätta de behandlingsmetoder som finns i dag. Det här är en mer riktad behandling för att slå ut cancerceller, utan att gå på normala vävnader.«



Cancermedicinen fanns bland 60 000 molekyler



SONIA LAÍN

Titel: Professor, Karolinska institutet, Stockholm.

Område: Små molekyler.

Nyttan: Att hitta nya mediciner som i kombination med redan existerande medel kan bli nya behandlingar.

Viktiga framgångar: "Att hitta molekyler som kan hämma enzymet DHODH som finns i tumörceller."

Barncancerfondens anslag: Totalt 1200 000 kronor 2015-2017 samt sexårig forskartjänst på halvtid 2015-2020.

Det är som en detektivhistoria, säger forskaren Sonia Laín.

– Massor av falska ledtrådar, och sedan några som stämmer.

Hon har hittat en liten molekyl som kan slå mot flera sorters cancer.

FORSKARNA LETAR ständigt nya mediciner som dödar cancerceller, men som är skonamma mot kroppen i övrigt. Erfarenheten visar att kombinationer av två eller flera läkemedel är verksamma i cancerbehandling.

Sonia Laín och hennes forskargrupp letar efter en medicin som kan kombineras med preparat som redan finns inom cancervården. Det är ett sätt att fortare ge patienterna tillgång till verksamma behandlingar.

När Sonia Laín och hennes grupp började söka efter molekyler som skulle kunna ingå i ett läkemedel, sökte de efter en molekyl som kunde aktivera p53-proteinet. P53 är välkänt för sin tumörhämmande effekt. Till exempel bidrar p53 till att skadade celler inte delar sig, och förhindrar på så sätt att cancer uppstår. Detta är giltigt för alla cancerformer.

Men att hitta rätt molekyl är som att leta efter en nål i en höstack.

SONIA LAÍNS GRUPP köpte in 60 000 molekyll kandidater, som testades med flera olika analysmetoder.

Det är avgörande att dessa molekyler inte är för stora, och inte för små. De ska kunna gå in i cancercellerna och påverka vissa funktioner, men inte påverka det som är friskt.

Kemisterna valde dem som inte var giftiga och som gick att optimera enkelt.

Då återstod 200 molekyler. Bland de 200 fanns två, nästan identiska molekyler.

– Vi hade tur. När vi tittade på dem fann vi att den ena varianten var aktiv och den andra inte. Den aktiva delen är väldigt specifik och binder till få saker i cellen. När du vill veta hur en molekyl fungerar är det en bra egenskap. Om den binder till flera är det svårare att förstå, säger hon.

Sedan tog arbetet vid med att utveckla molekylen.

– Vi skulle göra den till något nytt, optimera den. Att utveckla och förbättra är inte bara nördigt, det är så vi kan försöka förstå hur den fungerar. Vi visste inte vad målet var men vi visste att den hade en effekt på cancerceller, mycket större än på vanliga celler.

DATABEHANDLINGEN FÖR att nå dit var tidskrävande men viktig.

– Det tog oss totalt två år att hitta vad molekylen inte kunde göra. Bra, tänkte vi. Då är den selektiv, förklarar hon.

Forskarna ställde upp hypoteser. En hypotes var att molekylen de undersökte kunde bromsa aktiviteten hos enzymet DHODH. Sedan följde nya tester.

– Alla sa att jag inte skulle hitta molekylen. Jag svarade att jag gillar utmaningar. Till slut

kom genombrottet. Pang, vi hittade den.

Nu ska ämnet kombineras med ett annat preparat.

– Vi kommer att få goda resultat av att mixa de två preparaten. Ensam är molekylen för snäll, celler kan anpassa sig. Du måste slå från två håll samtidigt, säger Sonia Laín.

Fortfarande är steget långt tills en av gruppens molekyler skulle kunna användas i vård av sjuka barn.

– Jag har aldrig fått en medicin ut i klinik, inte än. Om vi kombinerar vår molekyl med en som redan är godkänd har vi större chanser att få tillstånd, säger Sonia Laín.

Enzymet DHODH, som påverkar p53, som i sin tur styr celldöd, finns i flera sorters cancer. Som en del i sin forskning har Sonia Laín inlett ett samarbete med forskare från S:t Jude's Children's Research Hospital i Memphis i USA. Den studien gäller rhabdomyosarkom.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Det är ett tidskrävande arbete att testa molekylerna för att se om de fungerar för det som vi tänkt oss. En annan utmaning är att få ämnena vidare från labbet till apotekshyllan. Intresset från läkemedelsbolagen är svalt, eftersom studierna är tids- och resurskrävande."



Proteinet p53

P53 är ett protein som finns i kroppens alla celler. Det har en viktig funktion för att aktivera cellernas skydd mot cancer, genom att få skadade celler att sluta dela sig. I mer än hälften av alla cancerfall är genen för p53 muterad och bidrar inte till att skydda cellerna.

KÄLLA: NATIONAL CANCER INSTITUTE

FORSKARTEAM:

Ingeborg van Leeuwen (Dr), Marcus Ladds (PhD-student), Gergana Popova (PhD-student).

Nytt läkemedel testas på barn med neuroblastom



BENGT HALLBERG

Titel: Professor vid institutionen för biomedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Område: Neuroblastom.

Nytta: Mer kunskap kring hur mutationer i ALK leder till cancer och att sedan skräddarsy mediciner med bästa verkan.

Viktiga framgångar:

”Förra året upptäckte vi vad som stimulerar ALK-receptorn i sitt naturliga läge i cellen. Detta medför att vi kan lära oss hur vi blockerar den specifika stimuleringen. Därmed kan vi också lära oss hur vi kan blockera ALK i sitt sjukdomstillstånd.”

Barncancerfondens anslag: Totalt 1650 000 kronor 2015-2017 och 600 000 kronor 2016-2018.

FORSKARTEAM:

Bengt Hallbergs grupp

Jikui Guan (postdoc), Diana Cervantes (postdoc), Ganesh Umaphathy (doktorand), Joachim Siaw (doktorand), Dan Emil Gustafsson (labchef).

Ruth Palmers grupp

Georg Wolfstetter (postdoc), Kathrin Pfeifer (postdoc), Patricia Garcia (doktorand), Joanna Szydzik (doktorand), Piyush Patel (doktorand).

Genom att kartlägga hur nya precisionsläkemedel fungerar mot genen ALK har Bengt Hallbergs forskargrupp bidragit till framtidens behandling av neuroblastom. Nu pågår de första försöken på cancerpatienter i USA.

I VISSA FORMER av neuroblastom hos barn, liksom i viss lungcancer hos vuxna, är genen ALK för aktiv och gynnar tumörtillväxt. Där kan ALK-hämmare vara ett möjligt läkemedel. För lungcancer används det redan, medan det inte fungerat lika bra vid neuroblastom. Bengt Hallbergs grupp har varit med och testat den nya generationen av ALK-hämmare som man hoppas ska vara mer effektiv.

När forskargruppen testade en viss läkemedelskandidat på försöksdjur med ALK-muterad neuroblastom, minskade tumörens storlek. Det är ett lovande resultat. Den nya läkemedelskandidaten har därför börjat testas på människor i USA för att kontrollera biverkningar. Eftersom detta är andra generationens ALK-hämmare har även vuxna lungcancerpatienter testats – och nu rekryteras även barn med neuroblastom för test.

– Neuroblastom är en sällsynt cancersjukdom, men på grund av att lungcancer är så vanligt är läkemedelsbolagen intresserade av att utveckla ALK-hämmare, säger Bengt Hallberg.

Därför sker utveckling av ALK-hämmare parallellt för båda cancerformerna.

NEUROBLASTOM ÄR en ovanlig cancerform som drabbar det sympatiska nervsystemet hos små barn. Mycket är fortfarande okänt om sjukdomen.

– Neuroblastom är en heterogen sjukdom. Det är förändringar på flera platser i arvsmassan, och inte samma för alla patienter.

Omkring 8-10 procent av dem som drabbas av neuroblastom bär på en muterad ALK-gen. När en signalmolekyl, en ligand, utanför cellen fäster på ALK-receptorn bildas ett aktivt komplex där receptorn skickar en signal genom cellens inre till cellkärnan som, efter flera mellansteg, leder till celledning. Vid en ALK-mutation har receptorn förändrats till att vara aktiv, oavsett om receptorn är stimulerad av en signalmolekyl eller inte. Den okontrollerade celledningen leder till tumörer.

I vanliga fall är ALK-genen aktiv en kort tid under fosterutvecklingen, men både i

neuroblastom och i lungcancer där ALK är muterad, är ALK påslagen hela tiden. Forskning har visat att man i vissa familjer ärver en muterad form av ALK och därmed en högre risk för cancer, men ALK-genen kan också mutera i tumörcellerna, medan cancer utvecklas, berättar Bengt Hallberg.

ALK-HÄMMARE tillhör en typ av läkemedel som kallas målriktade cancerläkemedel eller precisionsläkemedel. Dessa läkemedel är mer specifika än cytostatika och kan därför ges i en mindre dos och med mindre biverkningar. De nya läkemedelskandidaterna som nu testas på cancerpatienter består av en liten syntetiskt tillverkad molekyl som binder in till ALK:s aktiva centrum inne i cellen. Därmed inaktiverar den ALK-receptorn och stoppar signalen om celledning.

Forskargruppen har också utvecklat gen-tester, som undersöker olika ALK-mutationer för att ta reda på vilken av de olika precisionsmedicinerna mot ALK som fungerar bäst för behandling.

Det är nämligen inte alltid givet att det som hämmar en ALK-muterad neuroblastom hos en patient gör det hos en annan. Tumören kan nämligen fortsätta att mutera och bli resistent mot vissa ALK-hämmare.

Bengt Hallberg drivs av att ta reda på mer om ALK och om hur den fungerar. Han har forskat inom området i över 15 år, en större del av tiden tillsammans med sin forskarkollega och fru, Ruth Palmer. Barncancerfondens bidrag har varit till stor hjälp att finansiera deras arbete de senaste 10 åren. Fokus för honom och forskargruppen är nu att kartlägga hur ALK fungerar genom tester på vävnadsprov från neuroblastom och i djurförsök.

– Nu vill jag veta hur ALK slås på, vad som gör den överaktiv i cancer.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

”En mutation i ALK-genen kan göra så att vi får en ständigt aktiv form av ALK, men den muterade ALK-receptorn kan också bli ännu mer aktiv om liganden fäster vid receptorn. Liganden är den signalmolekyl som även i den friska cellen aktiverar ALK-receptorn. Vi behöver veta mer om den, var den finns och hur den fungerar.”



ALK-genen

Genen ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) kodar för en receptor som är viktig för utvecklingen av nervsystemet. Om regleringen av ALK-receptorn inte fungerar har den en stark tumördrivande effekt och man har sett att ALK har en roll i många cancerformer. Felaktigt uttryck av ALK kan ske om ALK-genen finns i många kopior i arvs-massan. Det har skett genom att kromosomdelar byter plats. Då bildas fusionsgener som delvis består av ALK eller genom mutationer som gör att ALK alltid är aktiv. ALK-inhibitorer är läkemedel som binder till och blockerar ALK-receptorn. Då kan den inte längre stimulera celltillväxt. Forskarna har kommit en bit på väg när det gäller utvecklingen av inhibitorer. Några av de inhibitorer som nu utvärderas i kliniska prövningar är till exempel crizotinib och ceretoinib.

KÄLLA: SUSANNE FRANSSON, FORSKARE BARNCANCER-RAPPORTEN 2016



Enzymet som stoppar tillväxten av hjärntumörer



KARIN FORSBERG NILSSON

Titel: Professor i stamcellsforskning på Uppsala universitet.

Område: Miljön runt tumören (angiogenes) och metastaser.

Nytta: Att hitta nya sätt att bota hjärntumörer hos barn.

Viktiga framgångar: "Vi har sett att behandlingen fungerar på möss.

Enzymhämmaren hade en kraftig effekt på hjärntumörcellerna i djurmodellerna. Vi har också sett att normala hjärnceller inte påverkas av enzymhämmaren (molekylen) vilket innebär att den inte skadar friskvävnad. Mössen fick inga biverkningar, vilket är positivt."

Barncancerfondens anslag: Totalt 800 000 kronor 2016-2017.

Karin Forsberg Nilssons forskargrupp har upptäckt att ett enzym stimulerar hjärntumörens tillväxt. Genom att blockera enzymet kan tumören krympa och cancer hos drabbade barn bromsas. Hon hoppas att upptäckten på sikt kan innebära ett komplement till befintliga behandlingar.

ATT FÖRSTÅ HUR tumörcellerna samspejar med resten av hjärnan är en viktig pusselbit för att stoppa cancerens spridning. Enligt Karin Forsberg Nilsson, professor i stamcellsforskning på Uppsala universitet, är mikromiljön kring hjärntumören central för att den ska frodas och må bra. Den behöver exempelvis bli ordentligt blodförsörjd och få mycket näring för att växa. I mikromiljön finns även komponenter som är viktiga för att tumören ska kunna sprida sig i den friska vävnaden.

Spridningen fungerar så att tumören skickar iväg små satellittumörer, metastaser, till andra delar av hjärnan. Metastaserna är så små att de inte syns vid operation. Spridningen går därför inte att förutspå eller hindra i förväg. Det är metastaserna som gör att cancer återkommer efter behandling.

– Vårt projekt handlar om hur cancercellerna i hjärnan kommunicerar med den friska vävnaden runt omkring. Vad är det som får cancercellerna att vandra iväg? Vad kan vi hitta för mekanismer som vi kan blockera så att cancercellerna inte skickas iväg? säger Karin Forsberg Nilsson.

MÅLET MED forskningsprojektet är att stoppa tillväxt och spridning av cancer. Teamet har särskilt intresserat sig för materialet som finns mellan cellerna, bland annat proteoglykaner och enzymet heparanase. Proteoglykaner är proteiner med kolhydratkedjor som cancercellerna behöver. Heparanase klipper sönder kolhydratkedjorna och frigör ämnena vilket gynnar cancercellerna. Om man däremot hämmar enzymet får tumören inte samma näring och hindras från att växa och sprida sig.

– I en normal hjärna finns det bara lite heparanase. Men vid cancer går nivåerna i hjärnan upp. Det finns exempelvis mycket av detta enzym i medulloblastom, det kan man se i tumörvävnad som är donerad till forskning.

Vad betyder då detta enzym för hjärnan? Forskargruppens studier i cellkulturer visar

att tumörcellerna växer bättre om de får heparanase. Det resultatet bekräftas även av försök i musmodeller. Resultaten visade att tumörerna krympte när mössen behandlades med en enzymhämmare.

– Idén att blockera heparanase för att stoppa hjärntumörens tillväxt fungerar i alla fall i möss. Så mycket vet vi, men det är fortfarande långt kvar innan vi kan prata om behandling.

ENLIGT KARIN FORSBERG NILSSON går enzymhämmaren, som forskargruppen testat, inte att ta som tablett eftersom den inte når fram till hjärnan genom blodkärlen. Orsaken är att vår hjärna effektivt hindrar större molekyler från blodet att komma in i hjärnan, vilket är en bra skyddsmekanism i vanliga fall men blir en begränsning för vad som fungerar som läkemedel.

– Om ämnet inte kommer fram till hjärnan så blir det ingen effekt. Vi har bevis för att våra idéer fungerar, men vi måste hitta en annan molekyl som gör jobbet.

I dag är det en hel del elakartade hjärntumörer som inte går att bota alls. Många barn dör just på grund av att cancer sprider sig snabbt i hjärnan. I barncancerforskningen läggs mycket fokus på hur man bättre ska kunna behandla hjärntumörer och på vissa områden har man varit framgångsrik men mycket återstår att göra.

– Det har kommit fram nya, bättre sätt att operera och nya läkemedel testas. Men fortfarande är det ofta en kombination av cytostatika och strålning som gäller efter operation, vilket är en väldigt hård behandling för en växande hjärna.

Karin Forsberg Nilsson hoppas att upptäckten kan bidra till dagens behandlingsformer.

– När det gäller hjärntumörer så behövs nog en kombination av olika behandlingar eftersom de växer så aggressivt. Det här kan bli ett tillägg som kan hjälpa, och hindra att tumören inte sprider sig lika fort, säger hon.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Det är att hitta en molekyl som funkar tillräckligt bra. Här är det positivt att vi har ett internationellt samarbete. Vi försöker hitta expertis i olika delar av världen och arbetar med forskare världen över för att få tryck i verksamheten."

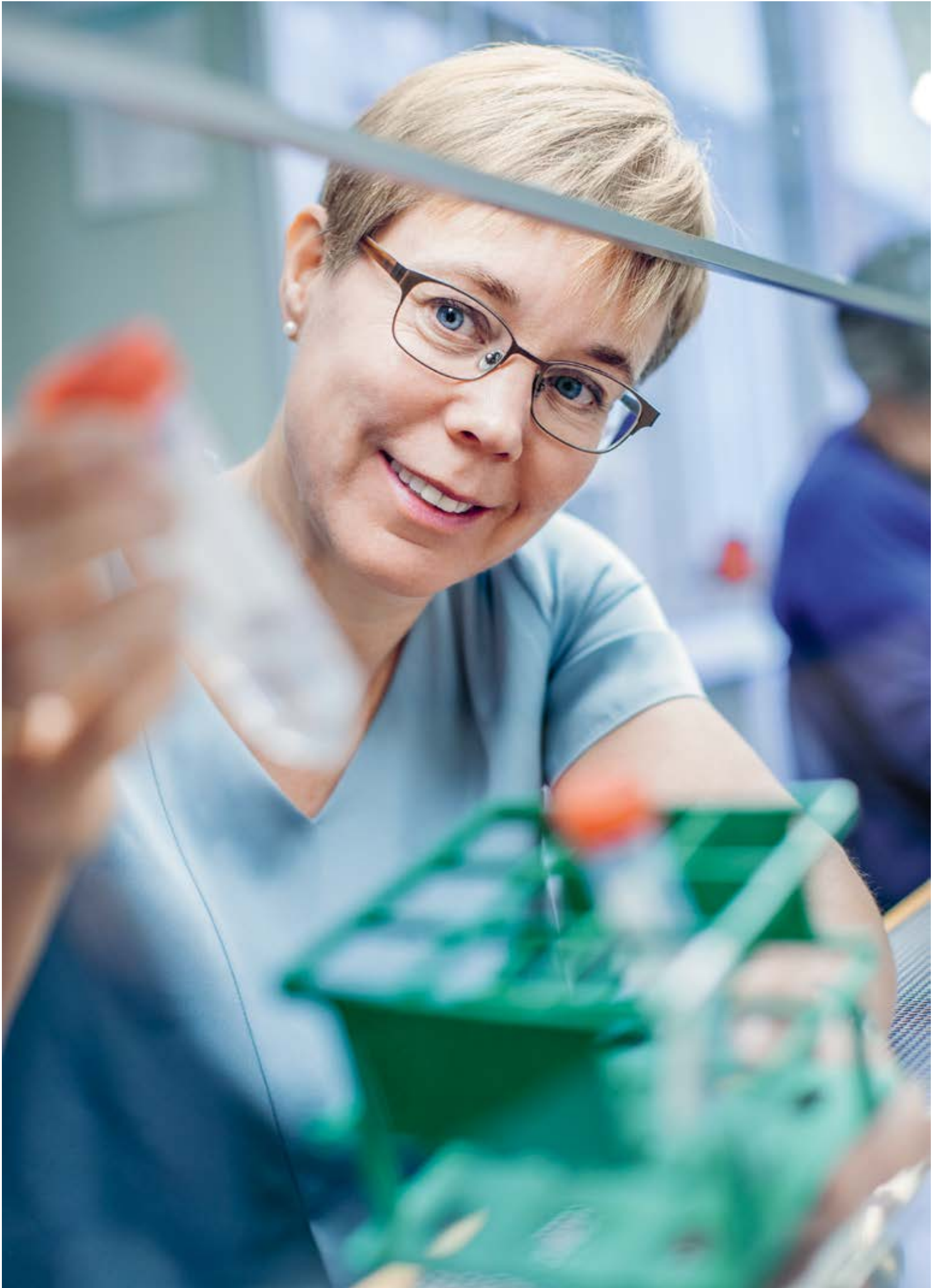


Heparanase

Heparanase är ett enzym som klipper sönder specifika kolhydratkedjor som är kopplade till proteiner, så kallade proteoglykaner.

Proteoglykaner finns överallt i kroppen och fungerar bland annat genom att binda upp andra proteiner som cellerna behöver. Det bidrar till att hålla vissa ämnen på en nivå som är anpassad efter vad kroppen behöver just då. När heparanase klyver sönder kolhydratkedjorna i mindre bitar frigörs dessa bundna proteiner och de kan påverka tillväxten hos celler eller stimulera cellerna att vandra iväg genom vävnaden. Heparanase finns i ökad mängd vid flera cancerformer men hittills har man inte vetat hur det påverkar hjärntumörer. Ökad nivå kan leda till att cancer sprids och invaderar friska delar av hjärnan. Forskarna hoppas att genom att hämma heparanase-aktiviteten med kemiska ämnen får cancercellerna mindre möjlighet att dela sig och spridas.

KÄLLA: KARIN FORSBERG NILSSON





Cancercellerna skadar hjärnans städpatrull



BERTRAND JOSEPH

Titel: Professor i molekylär cancerbiologi på Karolinska institutet.

Område: Miljön runt tumören (angiogenes) och metastaser.

Nytta: Samla kunskap kring exakt vilka mekanismer det är som gör att cancerceller sprider sig och hur mikroglia-celler bidrar till detta.

Viktiga framgångar: "Vi har upptäckt att mikroglia-cellerna är väldigt viktiga för spridning av cancerceller i hjärnan. Det innebär att det är till stor nytta att titta på miljön och cellerna runtomkring tumören eftersom de har stor betydelse för cancerens utveckling."

Barncancerfondens anslag: Totalt 500 000 kronor 2017.

FORSKARTEAM:

Mathilde Cheray (post doc), Pinelopi Engskog Vlachos (senior lab manager), Vassilis Stratoulas (post doc), Olle Lindberg (affilierad post doc), Patricia González Rodríguez (doktorand), Dalel Saidi (doktorand), Xianli Shen (doktorand).

Hur kan man hindra cancer från att expandera i hjärnan? Bertrand Joseph och hans forskargrupp har upptäckt att en cell, som heter mikroglia, hjälper cancercellerna att sprida sig. Genom att stoppa mikroglia-cellens negativa egenskaper hoppas forskargruppen kunna påverka hjärntumörens utveckling.

ETT STORT PROBLEM med elakartade hjärntumörer, som exempelvis gliom, är att de filtrerar normal hjärnvävnad och växer mycket snabbt. Hur tumören sprider sig och expanderar beror mycket på mikromiljön och hur andra celler agerar. Bertrand Josephs forskargrupp har visat att just mikroglia-celler har en viktig roll i denna process.

– Mikroglia-cellerna fungerar som en städpatrull i hjärnan och rensar bort det den inte tycker om. De är också väldigt viktiga när det gäller hjärnans utveckling och är därför av stor betydelse för yngre barn. Men ibland går det fel, säger Bertrand Joseph, professor i molekylär cancerbiologi på Karolinska institutet. Mikroglia-cellernas grundfunktion är att motarbeta cancercellerna. Forskargruppen har dock upptäckt att cancercellerna kan skicka signaler till mikroglia-cellerna och omprogrammera dem. Det innebär att de börjar hjälpa cancercellerna i stället.

– Vi har hittat signalvägen mellan cancercellerna och mikroglia-cellerna, och kan se att desto mer kväveoxid cancercellerna skickar till mikroglia-cellerna desto hjälpsammare blir de.

I SIN GRUNDFORSKNING har Bertrand Josephs forskargrupp använt sig av studier på sjukdomar som Alzheimers och Parkinson, som bidragit till kunskap om mikroglia-cellernas karaktär.

– Vår forskningsstudie fokuserar på exakt hur cancercellerna gör för att påverka mikroglia. Målet är att lägga fram fakta och kartlägga hur den här signalvägen fungerar. Ju mer vi förstår, desto mer specifika kan vi vara i våra ingrepp mot cancer, säger Bertrand Joseph.

För att undersöka detta gör forskargruppen tester både i laboratorium och på möss. Rent praktiskt blandas mikroglia-celler med cancerceller, reaktioner och resultat utvärderas.

Ett problem med dagens hjärntumörbehandlingar är att många barn får mer eller mindre svåra biverkningar. Både av tumören

i sig, men oftast av strålbehandlingen. Några av komplikationerna kan vara att barnet växer långsammare, får nedsatt muskelkraft, sämre rörelseförmåga, sämre inlärningsförmåga eller talstörningar.

Ett annat fokus i forskningsprojektet är att studera vad mikroglia-cellerna gör för hjärnans utveckling. I sin ursprungliga form är de positiva krafter för hjärnan.

– Det finns inga onda celler, bara celler där det gått snett. Om man ska slå mot mikroglia hos små barn måste man också ha i åtanke att man även kan slå ut de goda mikroglia-cellerna, säger Bertrand Joseph.

Han menar att det är viktigt att ha i åtanke när man utvecklar behandling och terapi. Det handlar helt enkelt om att förstå de goda effekterna och försöka behålla dessa, samtidigt som de dåliga aspekterna förhindras.

– Vår utmaning är att samla tillräckligt mycket kunskap för att lösa det här problemet. Forskningen som vi gör kring den här signalvägen är väldigt komplicerad, säger Bertrand Joseph.

DEN CANCERTUMÖR SOM framför allt studeras inom projektet är gliom. Gliom utgör i dag två tredjedelar av alla hjärntumörer hos barn. De uppkommer ur gliomceller i hjärnans stödjävnad och är vanligtvis elakartade. Enligt Bertrand Joseph är det alldeles för tidigt att prata om behandlingar. Han menar att forskningsprojektet kan bidra med viktiga kunskaper om processerna. På så sätt kan det leda till mer specifika behandlingar.

– När det gäller cancerbehandlingar är det viktigt att hitta mekaniken för att göra så lite skada som möjligt. Du kan antingen bryta upp dörren med en kofot, eller så tar du hjälp av en expert och förstår hur dörrens lås fungerar, säger han.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Utmaningen är att samla tillräckligt mycket kunskap för att lösa problemet. För vårt projekt krävs en bredd av folk med olika expertis, exempelvis både experter på hur kväveoxid fungerar och veterinärer som kan allt om hjärnan hos möss. Samarbete är därför en nödvändighet."



Mikroglia

Mikroglia (av grekiska mikro = liten och glia = lim), är små gliaceller bosatta i hjärn- och ryggmärgsvävnaden. Mikroglia jämförs ibland med en viss sorts vit blodkropp, monocyten. I likhet med denna kan mikroglia-cellen aktiveras vid en vävnadsskada eller inflammation och då avlägsnas bland annat resterna av döda nervceller, främmande kroppar och bakterier. Celltypen fungerar som ett slags renhållningsarbetare i det centrala nervsystemet. Mikroglia-cellerna kan också ses som ett slags byggarbetare i hjärnan. Mikroglia-cellerna bidrar, i samverkan med andra hjärnceller, till nybildning och integration av neuroner, blodkärlsutveckling, och därmed hjärnans funktion generellt. I samband med sjukdomar bidrar mikroglia-cellernas aktivering i stället till kontrasterande effekter. I fall med Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom bidrar de till främjande av neuronal celldöd. Hjärntumör-cellen glioblastom förändrar mikroglia, så att de i stället för att attackera tumör-cellerna stimulerar dem.

KÄLLA: BERTRAND JOSEPH

Mål att öka cancercellens känslighet för behandling



SVEN PÅHLMAN

Titel: Professor vid avdelningen för translationell cancerforskning på Lunds universitet.

Område: Miljön runt tumören (angiogenes).

Nytta med projektet: Ökad förståelse för basal tumörbiologi, mer specifikt ett försök att behandla neuroblastom på ett nytt sätt och därtill diagnostisera högriskpatienter.

Viktiga framgångar: "Att syrebrist (hypoxi) driver cancerceller mot stamcellslika egenskaper. Att det finns ett samband mellan HIF-2 α och aggressiv sjukdom. Att HIF-2 α är en potentiell markör för neuroblastomstamceller. Att hämning av HIF-2 leder till mognad av neuroblastomstamceller, så att de blir bulkstumörceller som är lättare att behandla."

Barncancerfondens anslag: Totalt 800 000 kronor 2016–2018.

FORSKARTEAM:

Caroline Wigerup (PhD, laboratorieforskare, PI), Daniel Bexell (MD, PhD, laboratorieforskare, PI), Emma Hammarlund (PhD, laboratorieforskare, PI), Arash Hamidian (PhD, laboratorieforskare), Javan Esfandyari och Filiz Serifler (BMA), Kristin Lindell (ekonomi), Noémie Brackeveldt, Camilla Persson och Karin Hansson (PhD-studenter).

Dagens cancerbehandlingar syftar primärt till att döda tumörcellerna. Sven Påhlmans forskargrupp angriper problemet från ett annat håll. De har hittat ett sätt att få cancerstamceller att ändra karaktär och därmed bli känsliga för befintlig behandling. På sikt hoppas de kunna bota barn med aggressiv neuroblastom.

SVEN PÅHLMAN forskargrupp har tidigare kartlagt hur hypoxi, låg syrenivå, påverkar cancers utveckling. Resultatet visar att syrebrist i en tumör leder till att den blir mer aggressiv och cellerna mer stamcellslika.

– Detta är visat i studier av patienter med såväl neuroblastom som bröstcancer. Där har vi sett att det går sämre för patienter med tumörer där syret är lågt. Vi har också bevisat att syre har stor inverkan på cellernas egenskaper, säger Sven Påhlman, professor vid avdelningen för translationell cancerforskning på Lunds universitet.

I det aktuella forskningsprojektet ligger fokus på att hitta ett sätt att behandla aggressiv neuroblastom. Syrebristens inverkan på tumören är här en central del, men också det maskineri (Hypoxia Inducible Factors, HIF:s) som anpassar vävnad till låga syretryck. Sven Påhlmans forskningsgrupp har visat att proteinet HIF-2 α bildas i cancercellen när syret stryps. När det gäller neuroblastom finns det ett samband mellan mycket HIF-2-aktivitet och en försämrad sjukdomsprognos.

– Vårt fynd antyder att HIF-2 bibehåller cancerstamcellerna i sin omogna form. Men om HIF2-aktiviteten hämmas ändras cancerstamcellerna karaktär och bli så kallade bulkstumörceller, säger Sven Påhlman.

Bulkstumörceller är den stora massan av celler som redan i dag kan dödas med befintlig behandling av barn med ett aggressivt neuroblastom. Genom att differentiera tumörstamcellerna är förhoppningen att man ska förhindra återfall eftersom "motorn" i tumören då slås ut.

– Vi tror att hämning av HIF-2 kan bli en ny behandlingsprincip för flera olika obotliga cancerformer, säger Sven Påhlman.

Ett stort problem vid tumörer som neuroblastom är cancers spridning. Tumörens förmåga att metastasera är starkt förknippad med dödlighet, samtidigt är det omöjligt

med dagens teknik att hindra återfall. Det går helt enkelt inte att stoppa att tumörcellerna sprider sig. Sven Påhlman menar att det finns tunga argument för att en hämmare av HIF-2 även kommer påverka metastaserande celler. Enligt honom skulle en sådan upptäckt vara ett stort framsteg i cancerforskningen.

– Det är just nu en stor hype kring hypoxi och HIF-2. Om vi lyckas ta fram en substans som visar effekt mot neuroblastom, så kan det nog intressera läkemedelsbolagen, säger Sven Påhlman.

FORSKARGRUPPEN arbetar just nu med att leta efter lämplig hämmare som direkt eller indirekt kan blockera HIF-2-aktivitet. Än så länge har de inte hittat någon substans som fungerar både i djurmodeller och på människor.

– Vi arbetar i dag i kemiska bibliotek för att ta fram en sådan hämmare, som kan slå ut HIF-2-aktivitet i odlade neuroblastomceller, för att se om det ger effekt och stoppar metastasering i en neuroblastomdjurmodell som vi utvecklat. Inom en snar framtid kommer vi att injicera en första hämmare i djurmodellen för att se om den har effekt, säger Sven Påhlman.

Förhoppningen med projektet är att det ska leda fram till en behandling för barn med spridd neuroblastom. Enligt Sven Påhlman kommer den i sådana fall användas parallellt med annan behandling, som kirurgi, strålning och cytostatika. Han menar att forskningsprojektet grundas på en helt ny princip.

– Den behandling som finns i dag försöker slå ihjäl tumörcellerna. Vår syftar till att få cancerstamceller att utmognas och bli känsliga för befintlig behandling.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Att hitta en HIF-2-hämmare, som fungerar i djurmodeller och framför allt på människor. En utmaning är att den inte ska vara för toxisk eller brytas ned. Vi försöker hitta alternativa vägar att slå ut HIF-2 och påverka relevanta signalvägar som resulterar i att HIF-2 α proteinet försvinner."



HIF-2

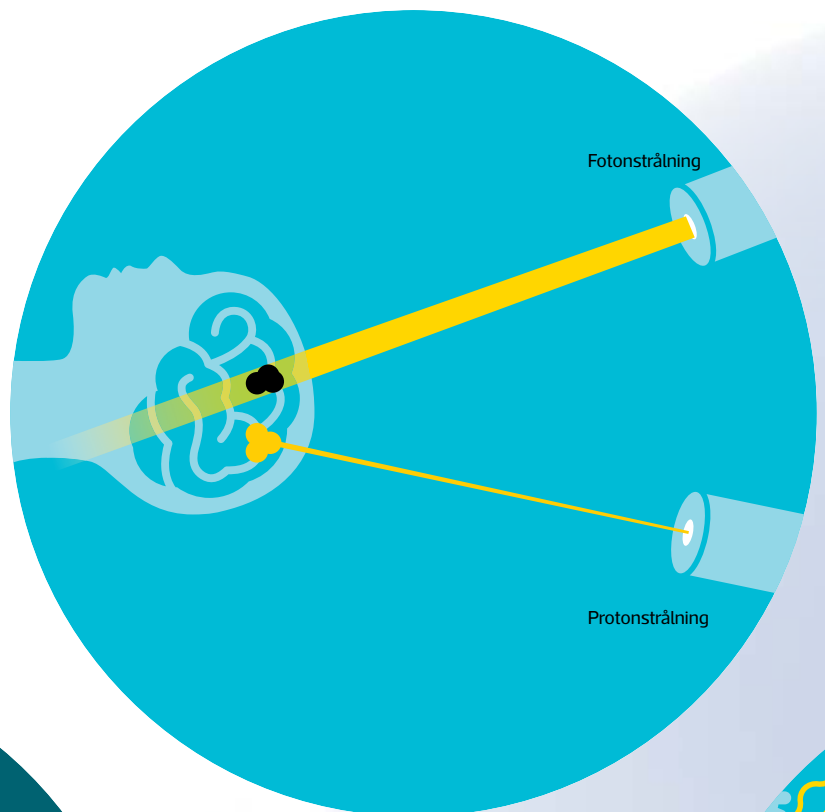
Vid syrebrist (hypoxi) har alla celler i vår kropp förmågan att anpassa sig och därmed överleva syrebristen. Denna mekanism finns bibehållen i tumör-celler. En familj av proteiner, hypoxia inducible factors (HIFs) stabiliseras vid hypoxi, dras därmed in i cellkärnan, bildar komplex med andra proteiner och börjar avläsa (transkribera) gener som kodar för proteiner som krävs för att överleva syrebristen. Det är den syrekänsliga α -subenheten som stabiliseras och i praktiken bestämmer om HIF-komplexen är aktiva. Det visar sig att HIF-2 α subenheten finns i neuroblastomceller (och i ett flertal andra tumörformer) och därmed aktiverar HIF-2 komplexet vilket, av i stort sett okända anledningar, leder till aggressiv sjukdom. Vi har visat i neuroblastom att höga nivåer av HIF-2 α proteinet korrelerar till utbredd metastasering, dålig prognos och på cellulär nivå till omogna, stamcellslika egenskaper.

KÄLLA: SVEN PÅHLMAN



Protonstrålning ger bättre precision

Protonstrålning består av positivt laddade vätejoner som produceras i en accelerator. Energin i protonstrålning kan varieras så att stråldosen i stort sett hamnar på ett visst förutbestämt djup utan att skada viktiga organ på vägen ut ur kroppen. Fotonstrålning består av samma energi som solljus, men den har en högre energi. Fotonstrålning kallas ofta traditionell strålbehandling, röntgenstrålning eller elektronstrålning och den påverkar även friska organ på väg in och ut ur kroppen. Sedan 2014 erbjuds protonstrålning på den nya nordiska Skandionkliniken i Uppsala.



Nya operationsmetoder ger bättre resultat

När kirurgen opererar bort en cancertumör är det viktigt att ta bort så mycket som möjligt av cancern, men utan att skada vävnaderna omkring. Vid operation av hjärntumörer är det avgörande för att undvika skador som kan påverka patientens framtid, särskilt för barn som har en växande hjärna. Med hjälp av UV-ljus syns tumörgränsen tydligare. Läs om nya UV-pennan för operationer på sidan 80.

Fler överlevare med nya behandlingsprotokoll

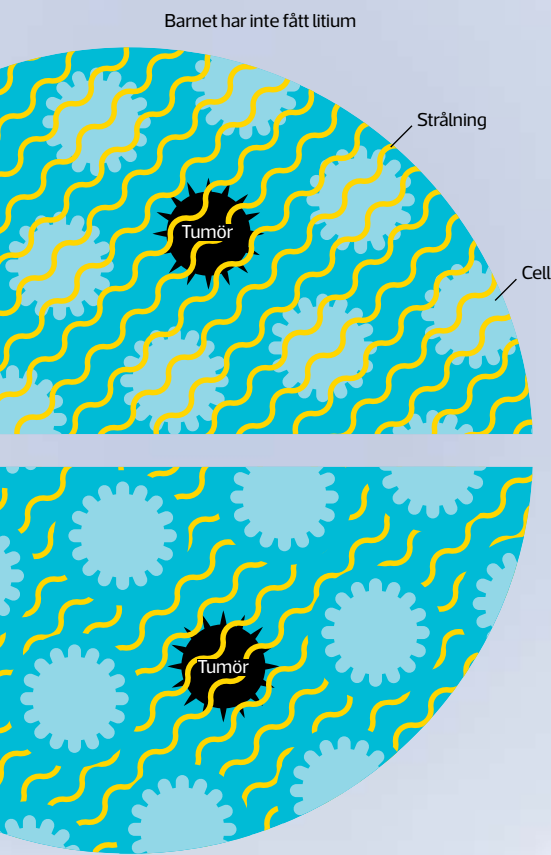
Ett behandlingsprotokoll är det vårdprogram som läkarna utgår från under barncancerbehandlingen. Protokollet fungerar som ett slags flödesschema. Första frågan handlar om vilken typ av cancer barnet har och den andra om speciella kännetecken. Frågornas svar placerar barnet i en riskgrupp med en speciell inledande behandling, som eventuellt byts efter utvärdering längre fram. Läkaren följer sedan det sjuka barnet genom ett antal vägval beroende på hur sjukdomen ser ut och behandlingen går.

Varje protokoll har tagits fram i internationella forskningssamarbeten och protokollen utvecklas genom nya forskningsprojekt, exempelvis det om ALL-protokollet som du kan läsa om på sidan 84.



Ny regenerativ medicin bygger upp

Inom regenerativ medicin använder forskarna kroppens egna celler för att bidra till läkning av skador och sjukdomar. Ett tydligt exempel är stamcellstransplantation. Då tas stamceller från en donator, och ges till en mottagare där de nya cellerna kan ersätta det skadade immunsystemet. Forskarna hoppas även kunna läka strålskadade hjärnor bättre med hjälp av stamceller. I ett pågående forskningsprojekt (läs på sidan 81) har läkemedlet litium visat sig ge friska hjärnceller visst skydd mot skador från strålning och det har även stimulerat hjärnan till återuppbyggnad.



”Protonstrålning är en revolution”

Nya behandlingar inriktar sig inte bara på att bota utan också på att ge de drabbade barnen ett bättre liv efter sjukdom och behandling. Till exempel hoppas läkarna att protonstrålning och nya operationsmetoder ska hjälpa hjärntumörpatienter. Men det pågår också forskning om smärtlindring.

BARN SOM BEHANDLATS för hjärntumör får ofta besvär efter sjukdom och behandling. Ett problem är att strålning, som är avgörande för att bota flera sorters tumörer i hjärnan, också påverkar växande barnhjärnor negativt.

Ett viktigt steg i kampen för att ge fler barn ett enklare liv efter cancer är den nya strålkliniken i Uppsala, Skandionkliniken, dit barn kommer från hela Sverige och ibland även från andra nordiska länder, för att få sin strålbehandling. Det unika är att kliniken använder protonstrålning i stället för den vanliga fotonstrålningen.

– Effekten är sannolikt inte bättre med protoner än fotoner egentligen, men den stora fördelen är att protonstrålning levereras mer exakt. Det är en revolution, säger Gustaf Ljungman, docent och barnonkolog vid Akademiska barnsjukhuset i Uppsala.

MED MER EXAKT strålning skadas färre delar av hjärnan. Den stora fördelen är att strålningen kan planeras och appliceras så att den maximala energimängden hamnar i själva tumören, till skillnad från fotonstrålning där effekten även är stor på vägen in mot tumören, i själva tumören samt på vägen ut. (Läs mer om Kristina Nilssons forskning på sidan 82.)

Det finns även andra forskningsfält som siktar mot samma mål: att minimera inlärningssvårigheter och andra kognitiva besvär som är vanliga hos vuxna som behandlats för hjärntumör som barn. Det handlar om regenerativ medicin, behandlingar med syfte att få hjär-

nan att läka så mycket som möjligt efter operation och strålning.

Hit hör till exempel Klas Blomgrens forskning kring litium, en humörsstabilisator som testas för sina läkande egenskaper på hjärncellerna. (Läs om projektet på sidan 81.)

Det sker också forskning på det kirurgiskt-tekniska området, med olika metoder som stöttar kirurgen i det viktiga jobbet att ta bort så mycket som möjligt av tumören, utan att skada vävnaden runt omkring. (Läs om Karin Wårdells kirurgiforskning på sidan 80.)

GUSTAF LJUNGMAN forskar själv inom området Supportive Care, den vård som stöttar patienten genom den behandlande vården. Det kan till exempel gälla illamående, nutrition och trötthet (fatigue). Gustaf Ljungman forskar om smärta, sätt att undvika och förebygga smärta.

Behandlingarna mot barncancer påverkar ibland slemhinnor i mun och svalg som blir såriga, så kallad mukositis. Mukositsmärtan är en av de viktigaste frågorna för drabbade barn och deras familjer, och för sjukvårdspersonalen.

Ett sätt som testas är att kyla ner slemhinnorna i munnen i samband med cytostatikabehandling, för att minska mängden av cytostatika som slemhinnorna kan ta upp och på så vis förebygga mukositis.

– Smärta är bland det jobbigaste under behandlingen, och det är svårt att helt komma tillrätta med den. Fokus har ändrats till att vi har ett mer medvetet och aktivt förhållnings-sätt, säger Gustaf Ljungman.



Pennan som hjälper kirurgen att hitta tumören



KARIN WÅRDELL

Titel: Professor vid institutionen för medicinsk teknik (IMT), Linköpings universitet.
Område: Medicinsk teknik.

Nytta: Mer framgångsrika operationer av hjärntumörer på barn.

Viktiga framgångar: "Bättre kunskap om hur UV-ljus kan användas för att få bort mer av tumören."

Barncancerfondens anslag: Totalt 2 414 000 kronor 2016-2019.

Vid operationer av hjärntumörer på barn är det viktigt att få bort all sjuk vävnad utan att skada det friska runtomkring. Forskare vid Linköpings universitet har gjort en penna som hjälper kirurgen att se exakt var gränsen går och nu provas metoden även på barn.

HJÄRNTUMÖR ÄR EN av de vanligaste cancerformerna hos barn och utgör närmare en tredjedel av all barncancer. Omkring 70 procent överlever sin sjukdom, men prognosen skiljer stort mellan olika typer av tumörer.

- Vi har sett en fantastisk utveckling där allt fler blir friska, men vi vill så klart ha upp siffran ännu mer. Då är det helt avgörande hur bra vi är på att operera bort tumörerna, säger Karin Wårdell, som ansvarar för projektet där den nya pennan har tagits fram.

Projektet är ett samarbete mellan neurokirurger, patologer och ingenjörer. Tillsammans undersöker de hur fluorescerande ljus kan användas vid operationer på barn.

- Före operationen får patienten dricka ett särskilt läkemedel, 5-ALA. Det samlas i tumören och ger ett violett sken, säger Karin Wårdell.

FLUORESCENSTEKNIKEN fungerar genom att 5-ALA lyser upp när det träffas av UV-ljus. De flesta kirurgiska mikroskop som används i dag har en så kallad fluorescensfunktion. Då lyser tumören i mikroskopet och kirurgen kan se var den sitter och få bort den sjuka vävnaden med större precision än tidigare. Tekniken används redan på vuxna och nu utvärderar Karin Wårdells forskarteam metoden på barn.

- Vi har kommit igång och håller på att samla in data. När vi är färdiga vet vi förhoppningsvis mer om när kirurger ska använda den här tekniken för bästa resultat på barn, säger hon.

Barns hjärnor är under utveckling och därför är det extra viktigt att inte skada den friska vävnaden bredvid tumören, samtidigt som läkarna vill få bort så mycket som möjligt av det sjuka. Även med det fluorescerande ljusets hjälp kan det vara svårt att avgöra var tumörens gräns går.

- Det blir en subjektiv bedömning av kirurgen, som med blotta ögat behöver bedöma hur starkt det lyser i zonen mellan det sjuka och det friska, säger Karin Wårdell.

Det är där den nya pennan kommer in i bilden. Pennan läser av ljuset och vägleder kirurgen om var gränsen går.

- Den mäter fluorescensen och ger en objektiv signal. Pennan och mikroskopet fungerar bra tillsammans och vi hoppas att redskapen ska hjälpa kirurgen att operera ännu bättre, säger Karin Wårdell.

INOM PROJEKTET undersöker forskarna inte bara hur det fluorescerande ljuset kan förbättra precisionen vid operationerna. De vill också ta reda på hur 5-ALA tas upp i kroppen och om det har några biverkningar.

- Det sägs till exempel att patienten kan bli ljuskänslig efter behandlingen. Vi tittar på om det verkligen är så, säger Karin Wårdell.

Att fluorescensmekaniken fungerar beror i grund och botten på att vävnaden i tumören skiljer sig från den friska vävnaden runtomkring. Det är därför 5-ALA samlas just i tumören. Genom att förstå hur olika vävnader fungerar kan metoderna vid tumöroperationer förbättras ytterligare

i framtiden, tror Karin Wårdell. Det pågår till exempel studier där forskare undersöker skillnader i blodflödet för olika vävnader.

- Det är vanligt att blodflödet är högre i tumören och det skulle kunna utnyttjas för att se var den sitter, säger Karin Wårdell.

Studien av fluorescensmekaniken har pågått i två år och de kliniska testerna kommer att fortsätta minst ett år till. Målet är att samla in data från ett tiotal operationer.

- Det tar lång tid för vi har inte så många patienter, tack och lov.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Vi måste bli bättre på att förstå hur olika typer av vävnader fungerar och hur vi kan använda ljus vid operationerna. Det kan hjälpa oss att förfinas metoderna så att vi kan få bort en större del av tumören och samtidigt göra så lite skada som möjligt."



5-ALA

5-ALA, eller 5-aminolevulinsyra som det egentligen heter, är ett läkemedel som gör tumören synlig när den belyses med blått ljus.

KÄLLA: KARIN WÅRDELL

Psykofarmaka skyddar hjärnan vid strålning



KLAS BLOMGREN

Titel: Professor i pediatrik vid Karolinska institutet.

Område: Regenerativ medicin.

Nytta: Att ge barn med hjärntumör ett bättre liv efter sjukdom och behandling.

Viktiga framgångar: "Att visa att strålbehandling skadar nybildningen av nervceller i hippocampus, vilket påverkar inlärning och minne. Att litium och motion fungerar läkande och stimulerande för nybildning av hjärnceller."

Anslag: Totalt 3 600 000 kronor 2016–2018, sexårig professur 2014–2020.

FORSKARTEAM:

Cecilia Dominguez (postdoc och lab manager), Ahmed Osman (postdoc), Wei Han (postdoc), Makiko Ohshima (postdoc), Kai Zhou (doktorand).

Medan 80 procent av barn med hjärntumör överlever sin sjukdom, dras många med följder av behandlingen. En vanlig medicin mot psykiska besvär kan hjälpa framtidens hjärntumördrabbade barn.

STRÅLBEHANDLING ÄR avgörande för att bota flera hjärntumörer – men patienterna får ibland betala ett högt pris för sitt liv, i form av kognitiva komplikationer. Därför forskar Klas Blomgren, professor i pediatrik vid Astrid Lindgrens barnsjukhus, på faktorer som kan skydda och läka hjärnan. Han har visat att litium skyddar hjärnan under strålning och hjälper den att läka snabbare efter behandlingen.

– Det roliga med litiumprojektet är att det är både regenerativ medicin och radioprotektion. Litium skyddar mot den akuta skadan och det stimulerar också regeneration. Dessutom är det toxiskt mot åtminstone vissa hjärntumörceller, i alla händelser skyddar det inte någon av alla de tumörcellslinjer som vi och andra testat, säger Klas Blomgren.

Tidigare hade han tänkt ge litium efter avslutad behandling, av rädsla för att medlet även skulle skydda de sjuka cellerna.

– Vi har egentligen ändrat fokus i forskningen. Vi behöver inte vara så försiktiga, det går att ge litium under själva strålbehandlingen, det har visats genom försök på odlade celler, på djur och även hos patienter.

FORSKNING FRÅN KANADA visar att litiumbehandling inte verkar stödja cancerceller.

– Kollegor där har använt litium i samband med strålning för att döda cancerceller, med gott resultat. Då är det orimligt att litium skulle skydda dem, säger Klas Blomgren.

Strålning är nödvändig för att rädda barn från flera olika typer av hjärntumörer, men påverkar växande barnhjärnor negativt. Hur effektivt det än är mot tumören, skadar strålning också den friska vävnaden.

Klas Blomgrens tidigare forskning har visat att de kognitiva funktionsnedsättningar som ofta drabbar strålbehandlade barn åtminstone delvis beror på att strålningen skadar hippocampus. I det området bildas nya nervceller och det är betydelsefullt för inlärning. Det betyder att patienter som behandlats med strålning ofta får minnes- och inlärningssvårigheter. För många av dem blir skolan en större utmaning än för barn som inte varit sjuka, men

studier har visat att gruppen också får psykosociala besvär. Det kan till exempel bli svårare för före detta hjärntumörpatienter att klara en utbildning, skaffa jobb och bilda familj.

– Litium har använts i mer än 50 års tid som stämningsreglerande medel för personer med bipolär sjukdom. Biverkningarna är få och effekten är imponerande, säger Klas Blomgren.

Det innebär att det finns ett medel på marknaden som har visat sig ha goda resultat i labbet. Ett medel som dessutom använts under lång tid på människor och som när det använts i psykiatrisk klinik för behandling av barn, inte visat sig ge biverkningar inom de rekommenderade doserna. Sammantaget är detta faktorer som har alla möjligheter att föra forskarna närmare en klinisk studie på barn som får strålbehandling för sina hjärntumörer. Det handlar dessutom om enkla processer, litium tas som en vanlig medicin.

– Entusiasmen bland kollegorna är jättestor. Det känns som vi är på rätt spår.

KLAS BLOMGREN har också gjort andra studier för att undersöka vad som kan bidra till att läka hjärnan efter strålbehandling. Han har visat hur motion påverkar nybildningen av stamceller i hjärnan, och 2010–2016 var han engagerad i en studie där barn fick spela Nintendo Wii för att aktivera sig fysiskt. Det visade sig att energianvändningen ökade när de spelade, men ökningen blev inte statistiskt säkerställd när den slogs ut på testets tio veckor. Forskarna såg dock att deltagarna fick bättre koordination och förmåga att vara aktiva.

– Det är imponerande effekter, trots att studien var en liten pilotstudie.

Det pågår också försök, framför allt i USA, med den typ av medicin som kan ges till barn med neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, för att dämpa den hjärntrötthet som ofta uppstår efter strålning mot hjärnan.

När så många som 80 av 100 barn överlever sin sjukdom kan forskarna byta fokus.

– Motivationen är inte längre liv till varje pris, utan ett liv värt att leva.

Barn ska leva länge efter sjukdom och behandling, säger Klas Blomgren.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"Ökade kostnader för såväl kliniska som experimentella studier."



Litium

Litium är ett grundämne som traditionellt används för behandling av bipolär sjukdom. De skyddande effekterna på hjärnans stamceller är en relativt ny upptäckt.

KÄLLA: KLAS BLOMGREN



Skräddarsydd strålning ska minska skador på hjärnan



KRISTINA NILSSON

Titel: Överläkare vid onkologkliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Område: Hur strålbehandling påverkar hjärnan.

Nytta: Att minska biverkningarna av strålbehandling, så att barnen har bättre utvecklingsmöjligheter och får ett "friskare" liv.

Barncancerfondens anslag: Totalt 750 000 kronor 2014-2016.

Hur påverkar utformandet av strålbehandlingen barns hjärnor? Kan bieffekterna minskas genom att använda protonstrålning i stället för fotonstrålning? Det kartläggs just nu i ett forskningsprojekt.

- Vi hoppas kunna lära oss mer så att vi kan navigera rätt i strålbehandlingen, säger Kristina Nilsson, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

MÅNGA BARN SOM haft hjärntumörer drabbas av sena komplikationer efter strålbehandlingen. Det kan exempelvis handla om att de får problem med inlärning i skolan eller koncentrationssvårigheter. En orsak är att det är svårt att precisera strålbehandlingen till att enbart döda tumörceller. De normala cellerna sitter nära tumörcellerna, vilket gör att de lätt stryker med på vägen.

- Vi ser tumören med olika röntgenmetoder, men det kan finnas tumörceller som kryper ut från tumören. Därför måste vi lägga till en marginal runt tumören. Det innebär att ganska många normala celler riskerar att bli utslagna, säger Kristina Nilsson.

Projektets syfte är att kartlägga kopplingen mellan strålbehandlingens utförande och vilka neuropsykologiska komplikationer som barnen drabbas av. Förhoppningen är att förbättra strålbehandlingarna i framtiden.

- I dag finns det bättre metoder att undvika vissa områden i hjärnan, exempelvis sådana som kan vara viktiga för inlärning. Om vi kan ta hänsyn till dessa så kan vi minska de sena komplikationerna, säger Kristina Nilsson.

FORSKNINGSPROJEKTET består av två studier, en som tittar bakåt och en som är mer framåtsyftande. Den första studien görs på barn som blivit strålbehandlade de senaste tio åren och sedan genomgått psykologtester. Tanken är att gå igenom deras strålplan för att se exakt vilka områden i hjärnan som blev strålade. Sedan kommer detta kopplas till resultatet i de neuropsykologiska testerna. Vad fick barnen för sena komplikationer av strålbehandlingen efter fem år eller tio år?

- Vi vill undersöka dessa kopplingar. Hur har strålningen gjorts, hur påverkades hjärnan och hur mår barnen i dag?

I dag används huvudsakligen två olika former av strålbehandling: fotonstrålning och

protonstrålning. Ett syfte med den första studien är även att jämföra effekterna mellan de olika strålningsformerna. Fotonstrålning är vanligast och fungerar som röntgenstrålning. Den går igenom kroppen och det går inte att stoppa strålen. Rent tekniskt strålar man från flera olika håll så att den högsta dosen hamnar i mitten. Med protonstrålning går det att stoppa strålen på ett visst djup. Det innebär att man strålar med mindre volym i frisk vävnad.

- Därför är det intressant att titta på om det är någon skillnad i de neuropsykologiska testerna hos barn som fått protonstrålning respektive fotonstrålning. Vi hoppas lära oss mer om det, säger hon.

Den andra studien fokuserar på patienter vid Skandionkliniken i Uppsala, som använder protonbehandling och tar emot barn från hela landet. Tidigare har neuropsykologiska tester gjorts olika runtom i landet, men sedan några år finns ett gemensamt protokoll för hur testerna ska göras i Norden. Tanken är att studera alla barn som kommer till Skandionkliniken enligt det gemensamma protokollet.

- En utmaning med den första delen i studien är att de neuropsykologiska testerna gjorts på olika sätt. Den andra delen gör det lättare att inkludera alla under samma förutsättningar. Det nya protokollet innebär att alla barn kommer göra samma tester vid samma tidpunkter, säger Kristina Nilsson.

SLUTMÅLET ÄR att få fram en skräddarsydd behandling med så lite biverkningar som möjligt.

- I dag finns det många som behandlar barn med protoner, men det finns få vetenskapliga bevis på att behandlingen ger mindre neuropsykologiska effekter än fotonbehandling. Vi hoppas att vår studie kan bidra till mer kunskap på området.

UTMANING FÖR FRAMTIDEN

"En stor utmaning är att de neuropsykologiska testerna som gjorts på barn utformats olika på skilda håll i landet. Informationen går inte att värdera på en sifferskala. Vi måste försöka hitta de gemensamma punkterna och göra det till jämförbar data. Det skiljer sig från de mätmetoder vi har vid strålbehandling, där det går att få fram mer exakta uppgifter."



Protonstrålning

Protonstrålning är en typ av strålbehandling med små laddade partiklar, som kan "bromsas" på djupet, vilket innebär mindre påverkan på mer djupt liggande frisk vävnad jämfört med fotoner. Protonstrålning anses ha fördelar framför fotonstrålning framför allt för olika typer av hjärntumörer och för barn där det är viktigt med så lite påverkan på utvecklingen som möjligt. Skandionkliniken i Uppsala ägs gemensamt av universitetslandstingen och patienter remitteras dit från onkologiklinikerna på universitetssjukhusen efter beslut på nationell telekonferens.

KÄLLA: KRISTINA NILSSON

FORSKARTEAM:
Helena P Söderström (neurobarnpsykolog),
Anna-Maja Svärth (onkolog).

»Det är intressant att undersöka om det i de neuro-psykologiska testerna är någon skillnad hos barn som fått protonstrålning respektive fotonstrålning.«





Nytt protokoll ska ge fler överlevare – med färre biverkningar

Just nu leder svenska forskare arbetet med att färdigställa ett nytt internationellt behandlingsprotokoll för akut lymfatisk leukemi (ALL). Förhoppningen är att fler barn ska kunna få en mildare behandling för sin sjukdom – och bot för de mest svårbehandlade barnen.

DE NORDISKA LÄNDERNA har haft gemensam behandling av ALL (akut lymfatisk leukemi) sedan 1990-talet genom NOPHO (Nordic Society of Paediatric Hematology and Oncology).

Nu har NOPHO-länderna, Estland och Litauen kommit överens med Storbritannien, Nederländerna, Belgien och delar av Tyskland om att utveckla ett gemensamt behandlingsprotokoll.

– Vi som är barncancerläkare vill nå 95 till 100 procents överlevnad för alla patienter. För att vi ska nå dit behöver vi stora patientgrupper som behandlas enligt samma protokoll, och för det behövs ett internationellt samarbete, säger Anne Uyttebroeck, överläkare vid barncanceravdelningen på sjukhuset i Leuven i Belgien, och en av barnonkologerna som deltar i arbetet med att ta fram det nya protokollet.

Forskarna menar att de nuvarande protokollen innehåller behandling som är onödigt hård för de barn som har lägst återfallsrisk.

– Resultatet kan innebära en lättare behandlingsbörda för många barn, säger Gabriele Escherich, överläkare vid barnonkologiska kliniken vid universitetssjukhuset Eppendorf i Hamburg, som också deltar i forskarsamarbetet.

MED EN MILDARE behandling blir inte bara sjukdomsperioden mindre plågsam utan det kan även innebära färre komplikationer efter behandlingen. En del barn påverkas resten av livet av spåren efter medicinerna.

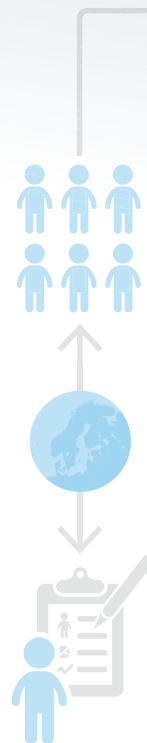
– Vi vet att många blir överbehandlade. Många av de som överlever mår utmärkt, men det finns de som har väldigt allvarliga biverkningar, och några av dem får men för livet av behandlingen, säger Mats Heyman, forskare vid Karolinska institutet och ansvarig för det nya protokollet.

Nederländska och brittiska behandlingsresultat visar att det är möjligt att behandla mindre intensivt, men för att forskarna ska kunna vara säkra krävs det resultat från en större grupp patienter. Då räcker det inte med de barn som insjuknar i ett enda land eller ens i Norden.

– Några barn har en excellent chans till bot, andra mindre. Några barn får återfall trots god prognos, även om de är få. Det finns också några subtyper med hög risk för återfall, men de är så få att varje enskilt land behandlar ett eller ett par sådana barn varje år. Vi behöver många barn för att kunna avgöra om behandlingen fungerar eller inte, säger John Moppett, som är barnonkolog i Bristol och deltagare i designen av ALL-protokollet.

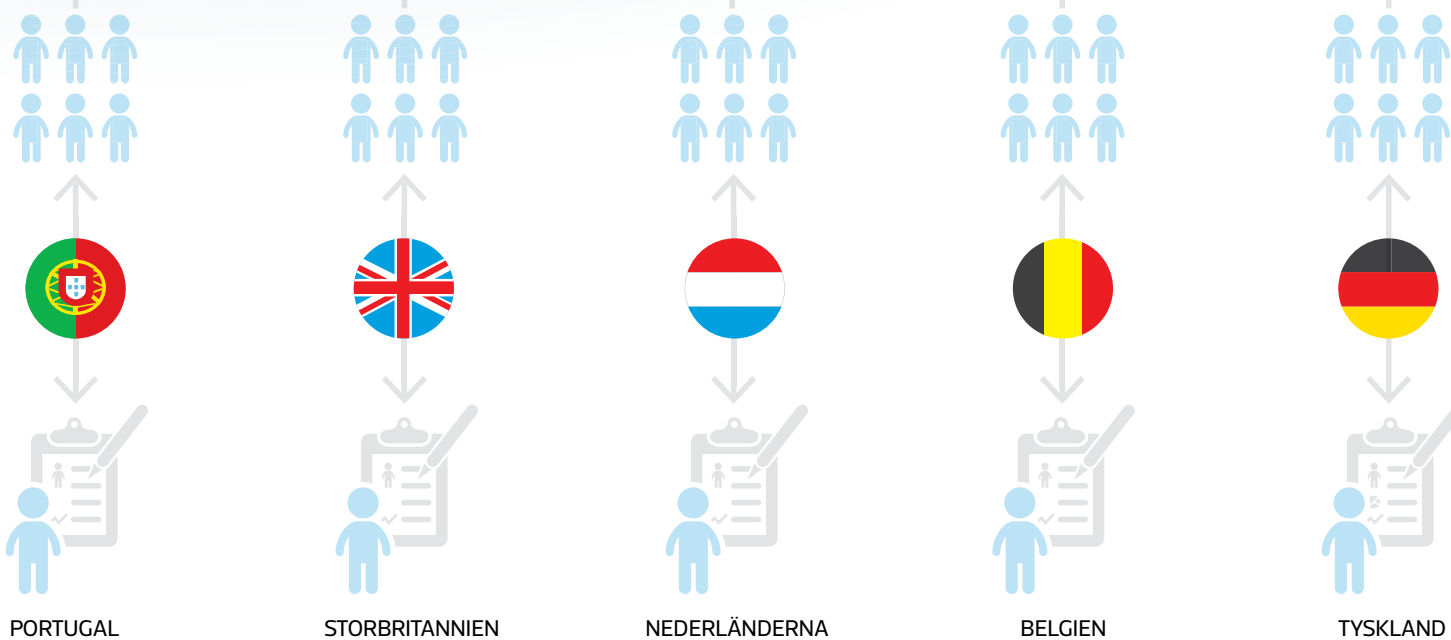
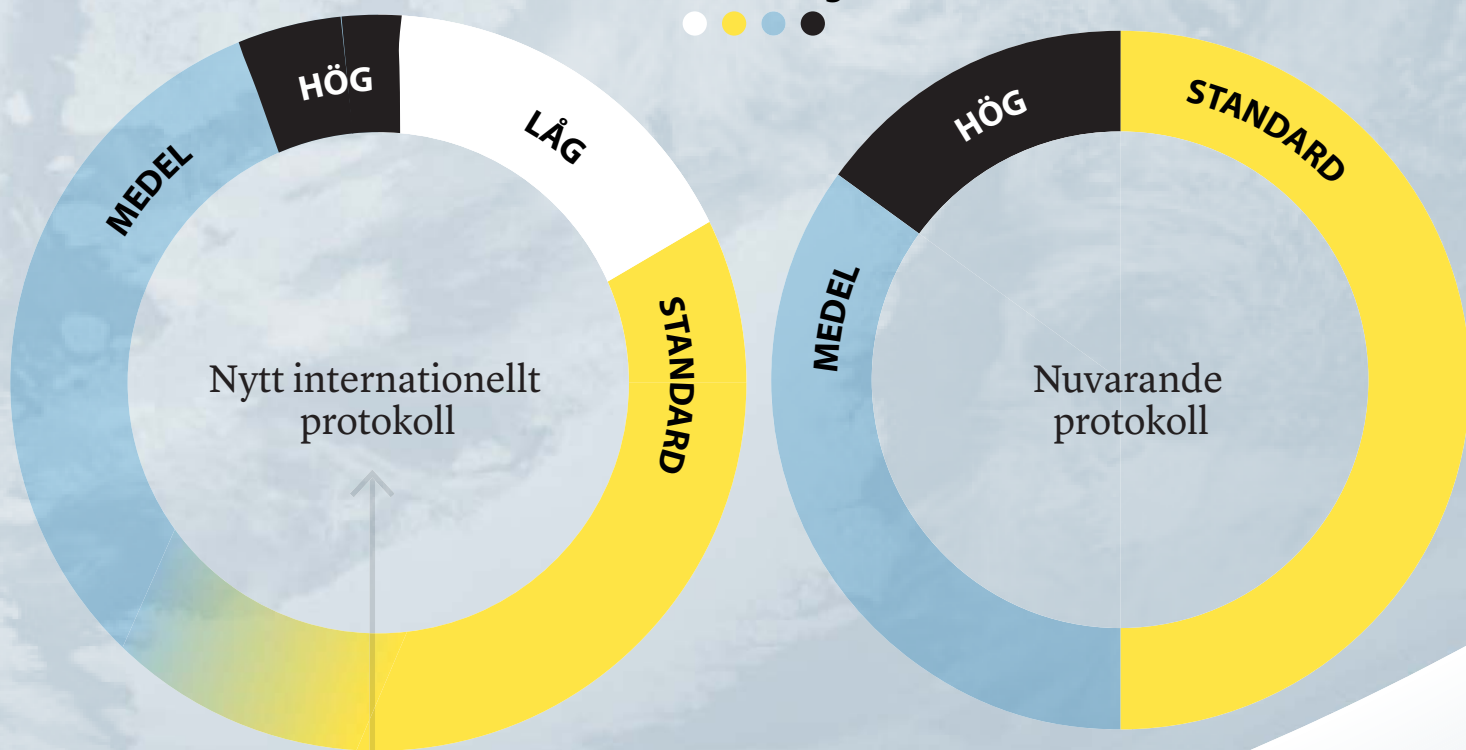
MATS HEYMAN OCH de övriga deltagande forskarna i projektet räknar med att 25 procent av de ALL-sjuka barnen kan få en mildare behandling, där man prövar att reducera behandlingen ytterligare för hälften av de barnen.

Av de övriga kommer cirka 70 procent att få en intermediär (mellanhård) behandling, där man både försöker minska biverkningarna för vissa patienter genom att ta bort extra skadliga läkemedel, men också pröva ny medicin för vissa barn med högre risk för återfall.



NORDEN/BALTIKUM

Riskenivån
i behandling:





»Det viktigaste man vinner med samarbete är statistisk kraft att visa små skillnader. För att kunna visa en liten förbättring, så behöver man många patienter. Och framför allt behöver man många för att visa att resultaten är lika, eller inte sämre.«

MATS HEYMAN, FORSKARE VID KAROLINSKA INSTITUTET

Mellan 3 och 5 procent av patienterna kräver mycket intensiv högriskbehandling för att bli friska. Dessa skulle kunna få pröva de alla senaste behandlingsformerna för att minska biverkningarna.

– Det viktigaste man vinner med samarbete är statistisk kraft att visa små skillnader. För att kunna visa en liten förbättring behöver man många patienter. Och framför allt behöver man många för att visa att resultaten är lika, eller inte sämre, säger Mats Heyman.

PATIENTERNA DELAS IN i riskgrupper efter hur de svarar på de inledande cytotatikabehandlingarna i protokollet, de så kallade induktions- och konsolideringsbehandlingarna. När de är avslutade tittar läkaren på hur mycket av er sjukdomen som finns kvar i barnets benmärg, det vill säga nivån av MRD (Minimal Residue Disease) ned till en (1) sjuk cell på kanske 100 000 friska. Det värdet styr den fortsatta behandlingen.

– Alla protokoll som används just nu styrs av det här re-

dan, men den styrningen kommer att bli ännu mer dominant. Det är den starkaste prognostiska faktorn, säger Mats Heyman.

Inom ramen för protokollet kommer man också att leta efter speciella genförändringar som man kan behandla. Förändringarna är sällsynta men viktiga. De gör sjukdomen svårbehandlad men möjlig att bota med nya riktade mediciner.

FORSKARNA RÄKNAR MED att nästan alla kommer att bli stratifierade (riskindelade) efter MRD-värdet. I mellan 10 och 20 procent av fallen kommer även genförändringar att vara en del av stratifieringen, men av underordnad betydelse.

Ur forskningsperspektiv är det nya internationella behandlingsprotokollet mer flexibelt än det nuvarande. Mats Heyman beskriver protokollet som ett skelett, där det i efterhand går att passa in moduler i form av randomiserade kliniska studier.

Steg för steg – så fungerar ett protokoll

Ett behandlingsprotokoll är ett genomarbetat vårdprogram som läkarna utgår från under hela behandlingen av barncancersjukdomen. Alla protokoll har tagits fram i internationella forskningsarbeten. Vårdplaneringsgruppen beslutar vilket protokoll som ska gälla.

Behandlingsprotokollet fungerar som ett slags flödesschema. Den första frågan handlar exempelvis om vilken typ av cancer barnet har och den andra om speciella kännetecken eller omständigheter, till exempel om cancer är spridd eller inte. Utifrån svaren på protokollets frågor placeras barnet i en riskgrupp med en speciell inledande behandling, som eventuellt byts efter utvärdering längre fram. Läkaren följer sedan det sjuka barnet genom ett antal vägval beroende på hur sjukdomen ser ut och hur mycket av tumörsjukdomen som finns kvar efter protokollets utvärderingsfrågor.

STEG 1

Protokollets inledande frågor: Vilken typ av cancer har barnet?

STEG 2

Finns spridning av sjukdomen? Ibland är frågan inte relevant beronde på vilken sorts cancer det är.

STEG 7

Behandlingsstart drar igång. Det innebär ofta men inte alltid cytotatika. Vad säger provtagningen? Till exempel genetiska förändringar besvaras ofta efter inledande behandling.

STEG 8

Hur svarar barnet på behandlingen? Hur mycket av tumörsjukdomen finns kvar efter den inledande behandlingen? Ofta görs en utvärdering med någon röntgenteknik eller speciell provtagning, till exempel benmärgsundersökning.

STEG 9

Nytt beslut kring vilken fortsatt behandling som ska ges.

STEG 10

Ny och fortsatt behandling. Den kan bestå av lokalbehandling av solida tumörer – ofta kirurgi eller strålning eller både och.

- Det är ett jättestorprojekt att starta hela protokollet och skulle någon del inte gå så bra, då slipper man stoppa hela studien. Vissa frågor vi har tar fyra, fem år att besvara, andra är klara efter två år och blir då borttagna och ersatta med andra, säger Mats Heyman.

Men även om man gör plats för moduler innebär konceptet att det också blir en enda stor studie, i stället för bara flera små.

- Vi är intresserade av att följa alla patienter och helheten, och vi vill förstå om sättet att stratifiera patienter fungerar. Om det går bra i vissa delar av protokollet men uselt i andra behöver vi förstå det. Det är jättesvårt om allt görs i separata studier, och patienter riskerar att falla mellan stolarna om man fragmenterar studierna för mycket.

ÄNNU ÄR DET FÖR TIDIGT att säga när hela behandlingsprotokollet är färdigt att lanseras. Skelettet är nästan klart och det skulle kunna gå att börja behandla svenska barn sommaren eller hösten 2017. De randomiserade studierna kan starta året därpå, enligt Mats Heyman.

- Vi tror att det finns fler saker att vinna med det här upplägget. Det är hög kompetens i arbetsgruppen vilket gör att flera duktiga människors synpunkter tillsammans kan bidra till ett bättre slutresultat. Att det finns olika forskningsprofiler i olika länder kan också innebära att man berikar varandras forskningsprojekt.

- Vi arbetar tillsammans från hela Europa och lär oss om varandras angreppssätt och det har varit väldigt användbart. Det har lett till många tankar om vilka behandlingsdelar vi använder som är verkligt evidensbaserade och vilka som baserar sig mest på nationell tradition, säger den brittiska barnonkologen John Moppett.

DETTA KRÄVS FÖR ETT NYTT PROTOKOLL

Ett nytt protokoll är forskning och behandling på samma gång. Mats Heyman, docent vid Karolinska institutet och överläkare vid Karolinska universitetssjukhuset, förklarar hur arbetet går till.

FÖRST OCH FRÄMST krävs det finansiering. Ett nytt protokoll tar flera år att utveckla.

- Utan Barncancerfondens finansiering hade det inte varit praktiskt möjligt för oss att driva det här, säger Mats Heyman.

Men det krävs också resurser som inte kan mätas i pengar.

- Det har tagit år med partners och studiegrupper, att börja prata, börja träffas, börja lita på varandra. Det finns en politisk dimension.

Sedan tar forskningsarbetet därhemma vid. Alla tittar på data och ser hur det gått för patienter som behandlats enligt deras senaste protokoll. Det görs också en omvärldsanalys och forskarna tittar på vilka aktuella studier som nyligen avslutats och vad de säger.

Efter det görs en indelning.

- Vi gör en riskindelning och man tänker ut vilka randomiserade frågor vi vill ha svar på, till exempel, 'kan man ge en grupp barn en lättare behandling?', säger Mats Heyman.

På det följer formaliseringen, forskarna skriver ner konceptet.

Det finns också formaliteter att uppfylla, beslut om hur data ska registreras, ansökningar om etiska tillstånd, ansökningar till läkemedelsverk i alla deltagarländer.

Sedan söker forskarna pengar för att driva infrastrukturen i studien (till exempel vart prover ska skickas och hur data ska registreras), och förhandlingar med sjukvårdsorganisationen om vad de ska betala för den delen av studien som betraktas som sjukvård.

STEG 3

Prover eller utmärkande egenskaper hos canceravgör hur behandlingen ska inledas. Det kan handla om var tumören sitter, storlek på primärtumören, särdrag i utseende eller labprover.

STEG 4

Finns all information om barnets grundförutsättningar? Hur mår barnet i övrigt, fungerar hjärta och njurar normalt, har barnet några andra sjukdomar eller var barnet helt friskt innan?

STEG 5

Vilken riskgrupp tillhör barnet? Vilken riskgrupp tillhör tumören?

STEG 6

Hur ska läkemedel och cytostatika ges med tanke på ålder, kön, vikt och längd?

STEG 11

Resultat av kirurgi. Gick hela tumören att ta bort? Fick man ny information från den uttagna tumören? Dog många av cancercellerna i tumören av den inledande behandlingen?

STEG 12

Nytt beslut kring vilken behandling som ska ges utifrån ovanstående.

STEG 13

Fortsatt utvärdering. Under hela cancerbehandlingen utvärderas och anpassas behandlingsinsatserna. Även om man använder sig av behandlingsprotokoll ansvarar den behandlande doktorn för behandlingens upplägg. Om barnet till exempel har allvarliga biverkningar kan behandlingen behöva anpassas eller skjutas upp och läkemedel kan behöva bytas ut eller strykas helt. En del anpassningar finns angivna som regler eller förslag i protokollet medan andra är upp till den enskilda doktorn att besluta om.



NIKE ÄR 9 ÅR GAMMAL och har simmat med Sarah Sjöström i Barncancerfondens kampanjfilm. Hon älskar verkligen att bada och simma. Hon är mycket nöjd med att finnas på bild i Barncancer rapporten också. "Det är självklart, om det kan göra så att Barncancerfonden får mer pengar och kan hjälpa fler barn", säger hon. Nike är i dag cancerfri men går fortfarande på kontroller, eftersom hon har haft hjärntumör.

A child's hand is shown holding a string of colorful beads (red, orange, yellow, blue, green, purple) that hangs down across the page. The background is a blurred indoor swimming pool with blue walls and white tiles.

Bidrar till forskningen

Barncancerfondens huvudsakliga mål är att stötta forskningen för att kunna utrota barncancer. Men förutom att vara den enskilt största finansiären av barncancerforskning sprider Barncancerfonden kunskap om sjukdomen och stöttar drabbade barn och familjer.



Forskningsprojekt 2016

Fördelning av anslag i kronor per diagnos.



Leukemier	30,2%
CNS-tumörer	23,4%
Sympatiska nervsystemet	14,7%
Ej diagnosspecifik	13,5%
Annan diagnos	7,8%
Lymfom	5,0%
Sena komplikationer	3,7%
Njurtumörer	0,8%
Sarkom	0,5%
Retinoblastom	0,4%

Forskningsområden 2016

Fördelning av anslag i kronor per område.



Translationell forskning	46,2%
Grundforskning	29,9%
Vårdforskning	8,7%
Klinisk studie	8,4%
Ej angett	6,8%

Barncancerfonden

- Barncancerfonden är den enskilt största finansören av barncancerforskning i Sverige.
- Barncancerfonden arbetar för en bättre vård- och livssituation för cancerdrabbade barn med familj.
- Barncancerfonden stöder utbildning av personal inom barnonkologi.
- Barncancerfonden driver opinionsbildande arbete för att förbättra villkoren för sjuka barn och deras föräldrar.



Sjukhusvistelserna blir långa och ibland smärtsamma för cancerdrabbade barn. Strålning av tumören ingår i många barns behandling.



Barncancerfondens generalsekreterare Per Leander gläds åt rekordåret 2016. Ett stort bidrag på hela 19 miljoner kronor stod Team Rynkeby Sverige för. Per Leander mottog den viktiga checken i Helsingborg.



Forskning kostar och tar tid men är nödvändig för att fler barn ska överleva.

Så här arbetar Barncancerfonden för att utrota barncancer

INSAMLING I STORT OCH SMÅTT
Genom insamlingar, event, testamenten och enskilda gåvor från privatpersoner och företag samlade Barncancerfonden in 365 miljoner kronor under 2016.

PENGARNA FÖRDELAS FÖR ATT GÖRA MEST NYTTA
Pengarna fördelas mellan Barncancerfondens ändamål. 238 miljoner gick till forskning och utbildning, 37 miljoner till råd och stöd och 52 miljoner till information.

ANSÖKNINGAR KOMMER IN
Forskarna ansöker om pengar i olika utlysningar. De kan också söka forskartjänster eller bidrag till resor och utbildningar som stärker svensk vård och forskning.

Det här är Barncancerfonden

I dag dör 20 procent av alla barn som drabbas av cancer. Barncancerfondens vision är att all barncancer ska utrotas. Vägen till målet är mer forskning – men det kostar i tid och pengar.

– Ett viktigt steg är att vi bidragit till att barn som det inte finns hopp för får testa nya behandlingsmetoder, säger Per Leander, generalsekreterare för Barncancerfonden.

CANCER ÄR DEN vanligaste dödsorsaken för barn mellan 1 och 14 år. 20 procent av alla drabbade barn dör av sin sjukdom, och under de senaste 20 åren har siffran i stort sett varit densamma. Det innebär att den traditionella behandlingen behöver kompletteras för de svårast sjuka barnen.

Barncancerfonden är huvudfinansierare av barncancerforskning i Sverige. Inte stat, inte landsting eller kommuner. Visionen är att utrota barncancer, uppdraget att se till att drabbade och deras familjer får den vård och det stöd de behöver.

Barncancerfondens arbete är indelat i fyra viktiga delar: stöd till forskning och utbildning, informationsinsatser kring barncancer, stöd till drabbade samt insamling – som i sin tur leder till mer forskningsanslag.

Insamlingen har fördubblats sedan 2012, vilket gör det möjligt att expandera inom alla verksamhetsområden.

– Det är fler som engagerar sig i vår fråga, vilket är väldigt roligt. Men det är också fler som forskar och hjälper till på olika sätt för att bekämpa barncancer och underlätta för de drabbade. Det är en fantastisk utveckling, säger Per Leander.

Forskning räddar liv

Forskning är ett av Barncancerfondens viktigaste ändamål. Forskarna ansöker om pengar genom Barncancerfondens olika utlysningar. Men de kan också söka forskartjänster eller bidrag till resor och utbildningar som kommer svensk vård och forskning till nytta.

Barncancerfonden har fem olika forskningsnämnder, med deltagare som har specialkunskaper inom ämnet. De går igenom ansökningarna baserat på bland annat vetenskapliga krav, och bestämmer vilka som ska beviljas anslag och hur mycket pengar som de utvalda forskarna ska få.

Totalt 238 miljoner kronor delades ut till forskning och utbildning 2016. Särskilt fokus har under året legat på kliniska studier, eftersom nya mediciner och behandlingar är

nödvändiga för att fler barn ska överleva. Men forskning bedrivs också kring omvårdnad och psykosocialt omhändertagande, samt kring sena komplikationer (de sjukdomar och skador som uppstår efter sjukdom och behandling).

Barncancerfonden bidrog till forskningen med 187 miljoner kronor under 2016.

Ett av de projekt som fått stöd under året är HOPE-kliniken vid Nya Karolinska sjukhuset. Där kommer de svårast sjuka barnen att få möjlighet att delta i kliniska studier, och få en möjlighet till bot, men framför allt handlar det om att säkerställa bättre behandlingar för framtidens sjuka barn. HOPE innebar även ett svenskt inträde i ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer), ett internationellt samarbete som ska generera fler nya mediciner för cancerdrabbade barn.

– Det är ett första steg. Och det handlar inte bara om liv och död, även om det kanske är tydligast. Det prövas också hur man kan ge en behagligare behandling med mindre biverkningar och förhoppningsvis ett tidigare tillfrisknande. Det är hoppfullt tycker jag, säger Per Leander.

Ett annat exempel på forskning som fått bidrag är ett internationellt behandlingsprotokoll för akut lymfatisk leukemi. Målet med protokollet är att fler barn ska få en lättare behandling, med färre allvarliga biverkningar och sena komplikationer. Men också att kunna rädda fler av de barn som i dag dör i återfall. Totalt gick 2,8 miljoner kronor till projektet.

Barncancerfonden stöder också nödvändiga stödfunktioner för forskningen. En sådan är infrastrukturen. Det handlar till exempel om biobanker, register och andra funktioner som är kostsamma men nödvändiga för forskning och för det internationella samarbete som krävs för att forska fram fler mediciner och skonsammare behandling för de drabbade barnen.

Av forskningspotten gick 33,6 miljoner kronor till infrastruktur.

Men stödet kommer framtidens barncancervård till godo även på andra vis. Precis som för flera andra medicinska specialiteter på barnområdet råder det brist på specialläkare och –sjuksköterskor. Därför finansierar Barn-

FORSKNINGS- PENGAR FÖRDELAS

Barncancerfondens fem forskningsnämnder går noggrant igenom ansökningar och beslutar om vad som ska beviljas och med hur mycket.

DRABBAD FÅR RÅD OCH STÖD

Pengarna som fördelats till råd och stöd fördelas mellan olika projekt som ger stöd under och efter behandling.

KUNSKAP OM BARNCANCER VÄXER

Barncancerfonden sprider information om sjukdomen och väcker opinion kring viktiga barncancerfrågor.

FLER BARN ÖVERLEVER

Många av barnen som överlever drabbas av sena komplikationer och därför bidrar Barncancerfonden till stöd även efter sjukdomen.



cancerfonden även utbildning för dessa yrkesgrupper.

Bristen på personal leder också till att det är svårt för läkare och sjuksköterskor att ta sig tid till forskning. Därför ingår även särskilda forskningstjänster för läkare i de anslag som delas ut, tjänster som ska locka fler till yrket och generera mer forskning.

Totalt beviljade Barncancerfonden drygt 12 miljoner kronor till utbildning under 2016.

Stöd till de som drabbas

Varje år drabbas drygt 300 barn av cancer i Sverige. När ett barn blir sjukt i cancer drabbas en hel familj. Sjukdomarna är dödliga och behandlingen är lång och bitvis väldigt hård. En behandling mot akut lymfatisk leukemi, ALL, varar till exempel under två och ett halvt år. Det är en stor del av livet för ett litet barn.

Råd och stöd till drabbade och deras familjer är en viktig uppgift för Barncancerfonden. På lokal nivå sker det genom föreningarna, som har egna stadgar och egen insamling. Genom föreningarna får familjerna hjälp, information samt möjlighet att träffa andra i samma situation. Barncancerfonden finansierar en informatörstjänst i varje förening.

På central nivå bidrar Barncancerfonden till drabbade bland annat genom Råd och stöd.

Pengarna som fördelas till ändamålet delas mellan olika projekt. Bland dessa finns vistelser, rekreation för familjer i Almers hus, Barncancerfondens hus i Varberg, eller kursdagar vid Ågrenska, ett kompetenscentrum utanför Göteborg.

Barncancerfonden bekostar också konsultsjuksköterskor vid de sex barnonkologiska centrumen i Sverige, i Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg och Lund. Konsultsjuksköterskorna finns på sjukhuset och kan fungera som familjens länk till omvärlden.

Vid samtliga centrum samt vid Sveriges enda barnhospice, Lilla Erstagården i Stockholm finns syskonstödjare.

Barncancerfonden finansierar också ett läger för drabbade ungdomar och deras syskon. Lägret arrangeras varje vår och under några dagar får deltagarna träffa andra med samma erfarenhet men också få ett avbrott tillsammans med andra som vet hur det känns att vara sjuk eller ha en sjuk syster eller bror.

En annan viktig arbetsuppgift är samarbetet mellan Råd och stöd och olika myndigheter, som ska underlätta vardagen för drabbade familjer.

För unga vuxna som haft cancer som barn finns också Maxa livet, en satsning mot vuxna barncanceröverlevare som bland annat syftar till att ge handfasta råd och tips på hur man hittar sin egen drivkraft.

Under 2016 gick 37 miljoner kronor till Barncancerfondens verksamhet Råd och stöd.

Information skapar kunskap

Det var med opinionsbildning som fröet till Barncancerfonden såddes 1979. Föräldrar och personal vid Karolinska sjukhuset i Stockholm gick då samman för att behålla den nedläggningsshotade avdelningen för cancersjuka barn. Efter ytterligare några år, 1982, bildades Barncancerfonden.

Genom att ständigt informera om cancersjukdomar som drabbar barn, sprider Barncancerfonden kunskap och medvetenhet kring barncancer – som är den vanligaste dödsorsaken för barn mellan 1 och 14 år. Informationsändamålet är ett viktigt verktyg i kampen för att fler barn ska överleva sin cancer, inom satsningen 80 procent räcker inte.

Med information och opinionsbildning vill Barncancerfonden också belysa de utmaningar som cancerdrabbade barn möter samt berätta om deras livsvillkor efter att behandlingen är avslutad.

»Vi har ett nytt rekordår vad gäller aktiviteter, hur mycket anslag som vi kan ge till forskning och hur mycket pengar som vi har samlat in. Det är fantastiskt.«

PER LEANDER

Därför arbetar Barncancerfonden med att sprida sitt budskap i många kanaler. Fakta, information och berörande möten med drabbade sprids på Barncancerfondens webbsida, i Barn&Cancer, Maxa livet-tidningen, i filmer, kampanjer samt genom direktreklam, informationskrifter och inte minst – genom Barncancerreporten. Ledorden är hopp, mod och ansvar.

Information är ett av de viktiga ändamålen för Barncancerfonden, eftersom kunskap leder till engagemang och engagemang driver insamling, både från privatpersoner och företag. Under 2016 gick 52 miljoner kronor till information.

Insamling

Engagemanget för Barncancerfonden ökar. Under 2016 slogs både rekordet för forskningsanslag, men också för hur mycket pengar Barncancerfonden samlat in.

– Jag tror att det har att göra med att vi kommer ut tydligare. Fler känner till att vi finns. Vår fråga blir allt mer uppmärksam och vi har tagit många steg framåt, säger Per Leander.

Barncancerfonden får sitt stöd från engagerade privatpersoner och medvetna företagsgivare.

Insamling sker på flera olika sätt, bland annat bidrar Barncancerfondens månadsgivare, Barnsupportrarna, med pengar till verksamheten varje månad. Nya Barnsupportrar tillkom bland annat genom Barncancergalan – det svenska humorpriset, där svenska humoreliten prisades samtidigt som galan hölls till förmån för Barncancerfonden. Insamling sker också genom olika motionsinitiativ, som Spin of Hope, Ride of Hope, Walk of Hope och Run of Hope, där deltagarna både kan röra på sig och passa på att bidra till Barncancerfondens verksamhet. Egna insamlingar och privata satsningar som Team Rynkeby, är också viktiga beståndsdelar i den ökade insamlingen.

Företagsgivare, som till exempel BMW, bidrar även på olika sätt till insamlingen. Deras engagemang i barncancerfrågan ger stoltare medarbetare och ett stärkt varumärke, samtidigt som de bidrar till något viktigt tillsammans.

År 2016 var ett stort år för Barncancerfonden.

– Vi har ett nytt rekordår vad gäller aktiviteter, hur mycket anslag som vi kan ge till forskning och hur mycket pengar som vi har samlat in. Det är fantastiskt. Vi har kunnat bevilja fler forskningsprojekt, fler personer kan jobba i våra projekt som vi har till drabbade barn och familjer, och det är flera som är med i våra insamlingsaktiviteter. Det genererar mer pengar. Det är alltså många som engagerar sig i vår fråga, många som på olika vis bidrar till att bekämpa barncancer och underlätta för de drabbade. Det är fantastiskt roligt, säger Per Leander.



För andra året i rad sändes Barncancergalan – det svenska humorpriset på Kanal 5. Tusentals engagerade tittare blev Barnsupportrar, vilket motsvarar 44 miljoner kronor till forskningen.



För drabbade familjer blir en vecka på Almers hus ett avbrott från sjukhus-livet. Almers hus ägs av Barncancerfonden och ligger nära havet i Varberg.



Nike, 9 år, simmade med Sarah Sjöström i Barncancerfondens stora kampanj 2016.



Kompetenscentrumet Ågrenska ordnar utbildningsvistelser finansierade av Barncancerfondens för drabbade familjer.



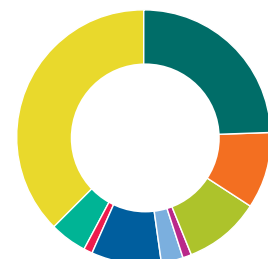
Relationen mellan mormor Barbro och leukemisjuka Mattias, 8 år, var i fokus i ett utskick.



Tidningar, böcker och webb – information bidrar till kunskap, förståelse och engagemang för barncancer.

Härifrån kom intäkterna 2016

Så här fördelas de olika intäktslagen.

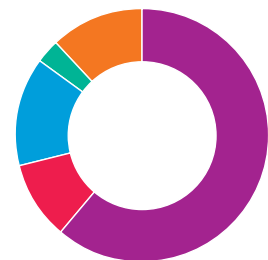


Testamenten	25%
Månadsgivare	10%
Svenska Postkodlotteriet	10%
Swedbank Robur	1%
Finansiella poster	3%
Event	9%
Bidrag	1%
Företagssamarbeten	5%
Övriga gåvor	38%

Arbetet som Barncancerfondens utför bekostas uteslutande genom bidrag från privatpersoner och företag, utan bidrag från stat, kommun eller landsting.

Hit går pengarna

Så här använder vi en insamlad hundralapp.



Forskning och utbildning	62%
Råd och stöd	10%
Information	14%
Administration	3%
Insamling	12%



Barncancerfondens roll i

Tack vare framgångsrik forskning överlever i dag 80 procent av de barn som insjuknar i cancer i Sverige. Det betyder däremot att 20 procent inte klarar sig. Barncancerfonden arbetar för att alla barn ska överleva och stödjer därför outröttligt forskning inom flera olika områden som bidrar till visionen – att utrota barncancer.

BARNCANCERFONDEN SAMLAR IN pengar för att bekämpa cancersjukdomar hos barn och redan ett par år efter starten 1982 kunde Barncancerfonden dela ut sina första forskningsanslag.

I dag bidrar Barncancerfonden även med pengar till biobanker, vårdplaneringsgrupper, utbildningar, kurser samt stöd och information. 232 olika projekt pågår i dag med stöd från Barncancerfonden. Bara under 2016 beviljades 181 miljoner kronor i anslag till forskartjänster och forskningsprojekt i Sverige och Norden.

Under 2016 samlades totalt 365 miljoner kronor in från privatpersoner, organisationer och företag. Barncancerfonden är den enskilt största finansiären av barncancerforskning i Sverige, utan bidrag från stat, kommun eller landsting. Pengarna går till enskilda forskningsprojekt, forskartjänster, utbildning och fortbildning av olika personalgrupper inom barncancerområdet, råd och stöd för drabbade familjer samt till att sprida information om barncancerfrågan.

Barncancerfonden har varit outröttlig i sin strävan att få fler barn att överleva cancer. Forskning tar tid och kräver långsiktig finansiering. Att få fler att skänka pengar under lång tid är en förutsättning för att arbetet ska kunna fortsätta.

Barncancerforskningen kan indelas i fem huvudområden: klinisk, epidemiologisk, biologisk, vård- och psykosocial forskning och medicinsk teknik.

Så här beviljas forskningsanslag

ALLA TYPER AV forskningsanslag eller forskartjänster i Barncancerfondens regi bedöms i forskningsnämnder. Det finns i dag fem olika nämnder; tre för biomedicin, en för vårdvetenskap inklusive psykosocial forskning och en för medicinsk teknik. Forskningsnämnderna består av framstående aktiva forskare med kompletterande kompetens samt lekmän som har personlig erfarenhet av barncancer. I särskilda fall kan nämnderna få stöd av utlåtanden från externa specialister. Forskningsnämnderna bedömer ansökningarna utifrån kriterierna frågeställning, metodik, kompetens/genomförbarhet, barncancerrelevans samt i förekommande fall den vetenskapliga rapporten.

Barncancervården i Sverige

BAKOM DEN POSITIVA utvecklingen av överlevnaden finns flera bidragande faktorer. Att centralisera vården av barnen till sex barnonkologiska centrum (där också stor del av forskningen bedrivs) är en viktig anledning. En annan är att Barncancerfonden erbjuder

utbildning och kurser för vårdpersonal som vill vidareutbilda sig inom barnonkologi. En av de viktigaste anledningarna till utvecklingen är bra administration och bildandet av ett flertal vårdplaneringsgrupper, där svenska barnonkologer träffas, utbyter erfarenheter och drar upp riktlinjer för nya behandlingsprotokoll. Det svenska Barncancerregistret och tre biobanker är också viktiga anledningar till att fler barn överlever sin sjukdom. Ur dem kan forskare få underlag till sina studier och ny kunskap om tumörer, DNA-avvikelser med mera. Att behandla ett barn med cancer ställer speciella krav på sjukvården. Det är inte bara det sjuka barnet som drabbas, hela familjen får en förändrad livssituation. Förutom den medicinska vården behöver det sjuka barnet, dess syskon och föräldrar även stöd. Barnet behöver bland annat stöd för att klara av sin skolgång och familjen måste få möjlighet att bo tillsammans på sjukhuset. Barncancer-vården är därför centraliserad till sex barnonkologiska centrum i Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg och Lund.

Vid varje centrum finns konsultsjuksköterskor och syskonstödare som är finansierade av Barncancerfonden. Konsultsjuksköterskornas roll är att vara barnets och familjens kontaktperson på sjukhuset, och syskonstödarna fungerar som ett stöd för de drabbades syskon.

Konsultsjuksköterskan kan förmedla kunskap om barncancer och informera förskola och skola om barnets sjukdom och dess följdverkningar för att underlätta skolnärvaron och skolkontakten.

Det stöd som konsultsjuksköterskan ger är bland annat att förmedla och tolka den information som ges till det drabbade barnet och dess familj, att hjälpa familjen i anpassningen till vardagen, att samordna undersökningar och kontakter mellan barncancercentrumen och hemsjukhusen.

Här bedrivs forskningen

BARNCANCERFORSKNINGEN I SVERIGE bedrivs på universitet och högskolor runt om i landet, men även vid de sex barncancercentrumen som finns på universitetssjukhusen i Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg och Lund. Vid Karolinska institutet finns också barncancer-epidemiologiska forskningsgruppen.

Behandlingsprotokoll

DE FÖRSTA SVENSKA behandlingsprotokollen började användas i slutet av 1960-talet. Överlevnaden steg till trettio procent för de barn som var drabbade av leukemi. I dag behandlas alla barn efter behandlingsprotokoll som har tagits fram i internationellt forskningssamarbete. Det är den mall man utgår ifrån, men sedan anpassas denna alltid efter det individuella barnets speciella egenskaper för att uppnå bästa resultat. Det finns ett utbrett samarbete inom barncancerområdet både inom Norden och Europa och övriga världen. Alla barn som insjuknar i leukemi får, oavsett var barnet bor inom Norden,

forskningen

lika behandling. Alla behandlingsprinciper som används i dag är nationella eller internationella. Det finns alltså inga lokala behandlingsprinciper, utan behandlingsprotokollen stöder sig på vetenskapliga fakta baserade på nordiska eller sameuropeiska studier.

Biobanker

BARNCANCERFONDEN ÄR I DAG MED och finansierar två biobanker i Sverige – Nordiska biobanken för leukemi och Barntumörbanken – och var tidigare även medfinansiär av Nationella navelsträngsbiobanken. I de tre biobankerna samlas olika typer av vävnadsprover och information med syftet att ge patienten bästa möjliga vård och underlätta forskning inom barncancerområdet. Ett rigoröst regelverk och etiska bestämmelser reglerar hur patientvävnad får samlas in till biobankerna och sedan användas.

Biobank för leukemi

DEN NORDISKA BIOBANKEN för leukemi på Akademiska sjukhuset i Uppsala är den första i sitt slag och mycket värdefull inom barncancerforskningen kring leukemi. Forskarna kan testa hypoteser och läkemedel med hjälp av biobankens material och få snabba svar. Därmed kan nya behandlingsmetoder och förbättrad vård snabbare nå de barn som insjuknar i leukemi, en av de vanligaste barncancerformerna. Blodprover och benmärgsprover samlas in från alla nordiska barn som har nyinsjuknat eller får återfall i leukemi.

Barntumörbanken

I BARNTUMÖRBANKEN SAMLAS tumörvävnad från neurala tumörer (hjärntumörer och neuroblastom) och solida tumörer från barn i Sverige.

Nationella navelsträngsblodbanken

HÄR SAMLAS NAVELSTRÄNGSBLOD från svenska mödrar strax efter förlossningen. Navelsträngsblod innehåller blodstamceller som används vid benmärgstransplantationer. För patienter med barncancer gäller det framför allt barn som har fått återfall i sin leukemi.

Sex regionala cancercentrum

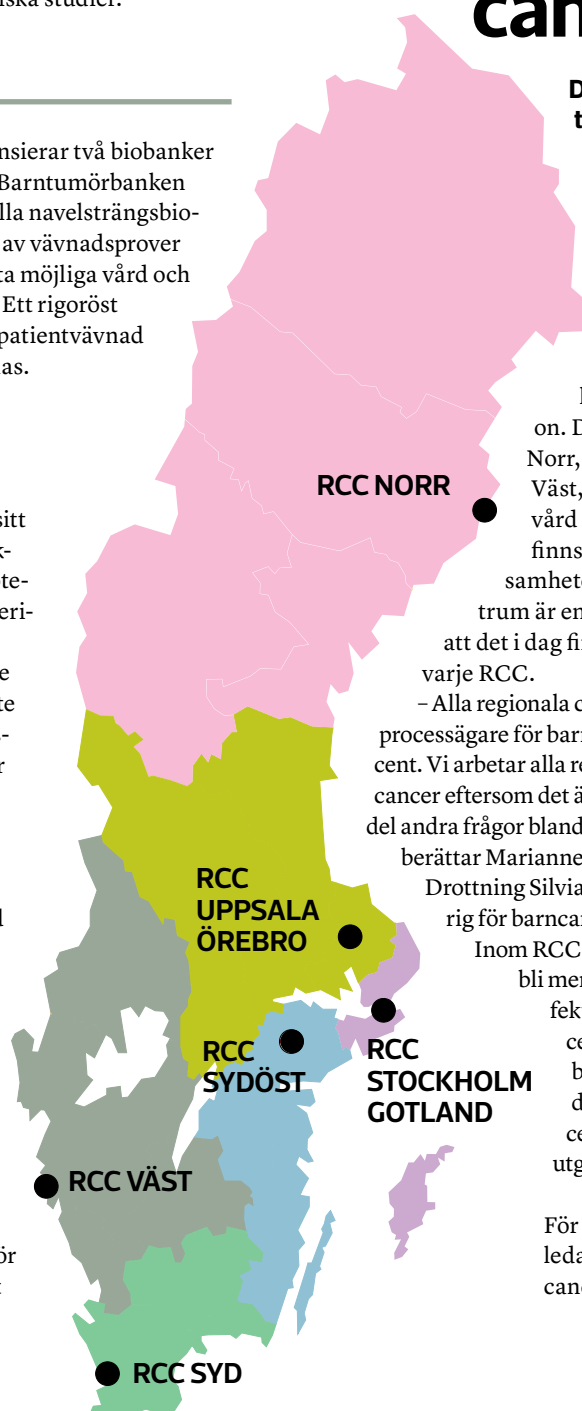
Det finns sex regionala cancercentrum i Sverige. De ska verka för att cancerpatienter ska få en sammanhållen vård där rehabilitering är en naturlig del. Vid varje cancercentrum finns en person med ansvar för barncancer.

REGIONALA CANCERCENTRUM (RCC) är en kunskaps- och utvecklingsorganisation i varje sjukvårdsregion. De finns med andra ord på sex ställen: Norr, Uppsala Örebro, Stockholm Gotland, Väst, Sydöst och Syd. RCC bedriver inte sjukvård utan är en stödjande funktion. Numera finns också barnonkologin med inom verksamheten, dels genom att varje barncancercentrum är en del av respektive RCC och dels genom att det i dag finns regionala processägare/ledare på varje RCC.

– Alla regionala cancercentrum i Sverige har en regional processägare för barncancer som arbetar med detta på 20 procent. Vi arbetar alla regionalt inriktat på uppföljning efter barncancer eftersom det är ett eftersatt område, samt med en hel del andra frågor bland annat hemsjukvård och palliativ vård, berättar Marianne Jarfelt, överläkare, Barncancercentrum Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus och ansvarig för barncancer RCC i Göteborg.

Inom RCC ska man arbeta för att cancervården ska bli mer patientfokuserad, jämlik, säker och effektiv. Arbetet utgår från den nationella cancerstrategin. RCC verkar också för att rehabilitering ska finnas med som en naturlig del, från diagnos och framåt, samt att cancervården ska vara evidensbaserad och utgå från nationella riktlinjer.

För att se aktuella namn på processägare/ledare för barncancer i de sex regionala cancercentrumen, se cancercentrum.se.





Barncancerforskningen

Fem olika forskningsområden

I dag pågår 232 olika projekt med stöd från Barncancerfonden. Bara under 2016 beviljades 97,8 miljoner kronor i anslag till 91 forskningsprojekt i Sverige och övriga nordiska länder. Barncancerforskningen kan delas in i fem huvudområden: klinisk, epidemiologisk, biologisk, vård- och psykosocial forskning samt medicinsk teknik.

Klinisk patientnära forskning

KLINISK FORSKNING sker i nära anslutning till patienter och vård avdelningen. Som exempel kan nämnas utvecklandet av vårdprogram för alla tumörsjukdomar som förekommer inom barncancerområdet. En noggrann uppföljning av resultat och komplikationer leder till ständig förbättring. Här är det kliniska utvecklingsarbetet av stor betydelse.

Epidemiologisk forskning

EPIDEMIOLOGISK FORSKNING baserar sig på en noggrann registrering av alla insjuknade barn, sjukdomstyper och prognos. Den epidemiologiska forskningen är grunden för att utveckla den kliniska forskningen och dess vårdprogram. Likaså kan den identifiera angelägna forskningsområden inom klinisk och biologisk forskning (laboratorieforskning).

Biologisk forskning

BIOLOGISK FORSKNING undersöker cancer-cellerna och deras beteende och ger möjligheten till nya behandlingsmetoder. Med större säkerhet kan man ta reda på vad ett barn har för typ av cancerceller, så läkarna kan individualisera behandlingen så att den blir effektiv och skonsam.

Vårdforskning och psykosocial forskning

VÅRDFORSKNING kartlägger de psykiska och sociala processer som uppstår under behandlingen av barncancer. Vårdforskningen omfattar också utvecklingen av omhändertagandet av det cancersjuka barnet och familjen, samt rent tekniska förbättringar i omhändertagandet av barn med cancer på sjukhuset.

Forskning om medicinsk teknik

FORSKNING OM MEDICINSK TEKNIK utvecklar produkter som löser problem av medi-

cinsk karaktär som är relevant för barn med cancer. Till exempel produkter för strålbehandling, ortopediska implantat, hjälpmedel för funktionshindrade, anpassning av analysmetoder samt förbrukningsartiklar.

Vårdplaneringsgrupperna

Det finns flera vårdplaneringsgrupper i Sverige som träffas regelbundet för att utbyta erfarenhet och hjälpa varandra. Vårdplaneringsgrupperna är en viktig väg mellan forskning och klinik. Nedan beskrivs några av dem.

SBLG

SVENSKA BARNLEUKEMIGRUPPEN bildades 1967. Gruppen ska säkerställa högkvalitativ leukemidiagnostik och leukemibehandling, behandlingsresultat och minimering av sena komplikationer. SBLG arbetar likadant vid alla barncancercentrum för att diagnostiken ska vara nationellt enhetlig och jämförbar. Detta sker bland annat genom samarbete mellan de laboratorier som ställer diagnoser. Gruppen har utvecklat rutinundersökningar av genetiska avvikelser hos leukemiceller. Avvikelsen styr vilken behandling barnet får. Metodutveckling sker på flera laboratorier i Sverige.

VSTB

VÅRDPLANERINGSGRUPPEN FÖR SOLIDA TUMÖRER HOS BARN bildades 1974. Ett nationellt register för alla fall av solida tumörer inrättades 1982. VSTB-registret skapades för att samla data om de olika tumörtyperna för att kunna göra epidemiologiska studier och följa utvecklingen av behandlingsresultaten. I VSTB finns specialister inom barnonkologi från alla landets barnonkologiska centrum, specialister i barnkirurgi, strålterapi, patologi och ortopedisk kirurgi samt barnläkare från länsjukhusen. VSTB adjungerar dessutom regelbundet andra specialister som behövs för arbetet. VSTB:s huvudmålsättning är att arbeta för att alla barn i landet ska få bästa möjliga behandling för sin tumörsjukdom enligt internationella vetenskapliga rön och erfarenheter, oberoende av var de bor.

VCTB

VÅRDPLANERINGSGRUPPEN FÖR CNS-TUMÖRER HOS BARN bildades 1993 (CNS står för centrala nervsystemet). VCTB består av barnonkologer, barnneurologer, neurokirurger, radioterapeuter samt neuropatologer från Sveriges barnonkologiska centrum. Dessutom ingår en ansvarig för VCTB:s register över

hjärntumörer hos barn i Sverige. VCTB:s uppgift är att följa den internationella utvecklingen inom hjärntumörvården, och att utifrån denna ta fram behandlingsrekommendationer. Målsättningen är att alla barn ska få samma goda vård oavsett var de bor. VCTB har också representanter i internationella grupper som arbetar med nya behandlingsprogram.

SALUB

SVENSKA ARBETSGRUPPEN FÖR LÅNGTIDSUPPFÖLJNING EFTER BARNCANCER är en kunskapsresurs och samarbetspartner för andra arbetsgrupper och initierar utvecklings-/ forskningsprojekt inom området. Salub har skrivit ett policydokument som motiverar och tydliggör behovet av långtidsuppföljning samt utarbetat ett förslag till minimikrav för långtidsuppföljning.

SVBRT

SVENSKA BARNRADIOTERAPIGRUPPEN är en grupp bestående av kliniskt verksamma barnradioterapionkologer och sjukhusfysiker som representerar Sveriges alla sjukvårdsregioner. Gruppen startade år 2000. Målet är att verka för utbildning, kvalitetssäkring och riktlinjer för barnradioterapi i Sverige och att vara rådgivande organ i olika frågor kring barnradioterapi. Sedan 2008 finns ett kvalitetsregister, "Radtoxregistret", där uppgifter om det strålbehandlade barnets sjukdom och behandling registreras, med fokus på strålbehandling och komplikationer.

SAREB

SVENSKA ARBETSGRUPPEN FÖR REHABILITERING AV BARN MED TUMÖRSJUKDOMAR tillhör de nyare grupperna och har syftet att förestå ett nationellt uppföljningsprotokoll som omfattar kognitiva, psykosociala och medicinska aspekter samt stödåtgärder. Data från SAREB ska länkas till Barncancerregistret. Gruppen ska bland annat starta och utvärdera ett program som ska förbättra kognitiv förmåga och förebygga psykosocial ohälsa. På sikt ska alla överlevare få stöd.

Utbildning och praktik

Läkare, sjuksköterskor och annan sjukvårdspersonal som jobbar med cancersjuka barn behöver ständig utbildning och fortbildning för att på bästa sätt kunna möta cancersjuka barns behov. Därför finansierar Barn-

i Sverige

cancerfonden bland annat en läkarutbildning och en sjuksköterskeutbildning.

Utbildning för läkare

BARNCANCERFONDEN finansierar en uppdragsutbildning som riktar sig till barnläkare som vill kompetensutvecklas inom barnonkologi.

Utbildningen ska bidra till att barnen möts av större kunskap när de vårdas på sitt hemsjukhus, samtidigt som Barncancer-fonden hoppas öka intresset för barnonkologi bland läkare utanför universitetssjukhusen.

Sjuksköterskeutbildning

SEDAN 2005 FINANSIERAR Barncancer-fonden en uppdragsutbildning i barnonkologisk vård för sjuksköterskor som kommer i kontakt med barn med cancer i samarbete med Karolinska institutet. Sedan 2015 finansierar Barncancerfonden även en fyra dagars intensivkurs i medicinsk barnonkologi för sjuksköterskor.

Fördjupningskurser

BARNCANCERVÅRD ÄR HÖGT specialiserad, samtidigt som många sjuk- och undersköterskor på avdelningarna inte har jobbat så länge. Barncancerfonden är med och stöttar fördjupningskurser i barnonkologi för personal som är nya inom området och som arbetar på barncancercentrum eller länssjukhus. En fördjupningskurs vänder sig till sjuksköterskor och en till undersköterskor och barnskötare.

Fortbildningsbidrag

BARNCANCERFONDEN GER OCKSÅ ekonomiskt bidrag till olika yrkeskategoriers fortbildning för att de på bästa sätt ska kunna möta barnens behov. Fortbildningsbidraget kan användas av alla personalgrupper som arbetar med cancersjuka barn och kan täcka kurs- och konferensavgifter eller resor till utbildningen.

Praktiktjänstgöring

BARNCANCERFONDEN GER OCKSÅ ett lönestöd till ordinarie arbetsgivare för eventuellt ersättare för personal som gör praktiktjänstgöring på ett barnonkologiskt centrum. Praktiktjänstgöringen pågår i upp till sex månader och ger läkare och sjuksköterskor som arbetar utanför barnonkologiska centrum möjlighet att öka sin kunskap och erfarenhet.

Utbildningsdagar på Ågrenska

ALLA SOM ARBETAR MED eller möter barn

och ungdomar som har eller har haft cancer har möjlighet att delta i utbildningsdagar som hålls i samband med familjevistelser på Ågrenska. Syftet är att ge aktuell medicinsk kunskap om barncancersjukdomar, samt information om komplikationer av sjukdomen och behandling- en och hur detta påverkar vardagen.

Nätverksträffar

FÖR ATT ÖKA SAMARBETET och ge möjlighet till erfarenhetsutbyte stöder Barncancerfonden även nätverksträffar för olika yrkeskategorier som arbetar med barnonkologi.

Internationella samarbeten

Internationella samarbeten mellan barnonkologer och forskare är viktigt. Inte minst för att utbyta kunskap och erfarenheter men också för att skapa gemensamma forskningsprojekt, då det ibland finns för få barn och för få tumörer att forska på enbart från Sverige. Det finns ett flertal organisationer för detta samarbete:

NOPHO

NORDIC SOCIETY OF PAEDIATRIC HAEMATOLOGY AND ONCOLOGY är den nordiska samarbetsorganisationen för barnleukemiläkare. En gång om året samlas medlemmarna för att utbyta kunskap och erfarenheter inom barnonkologi. NOPHO sköter också de nordiska databaserna över barn med cancer och ger årligen ut en rapport över behandlingsresultat och överlevnad i Norden.

NOBOS

NORDIC SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY NURSES, det nordiska nätverket för sjuksköterskor inom barnonkologi i Danmark, Island, Finland, Norge och Sverige. Syftet med NOBOS är att utöka och koordinera kunskapen och utbyta idéer och erfarenheter i klinisk omvårdnad inom barnonkologi. NOBOS har undergrupper inom bland annat nutrition, smärta, hjärntumörer och sena komplikationer. NOBOS arrangerar en konferens vartannat år med bidrag från Barncancerfonden.

WCC

WORLD CHILD CANCER bedriver ett flertal framgångsrika projekt för att förbättra barncancer vården och öka överlevnaden i barncancer i utvecklingsländer.

ENCCA

EUROPEAN NETWORK FOR CANCER RESEARCH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS är ett nätverk där ett stort antal barncancerorganisationer i Europa är medlemmar. Nätverket samlar fristående grupper inom onkologi för barn och ungdomar som bedriver kliniska prövningar för att bilda ett starkt europeiskt virtuellt institut. Målet är att förbättra kommunikationen, samarbetet och ledningen för att främja klinisk forskning. Ett projekt inom ENCCA är PanCareSurfUp som delfinansieras av Barncancerfonden och som kartlägger sena komplikationer för att förbättra behandlingen.

SIOP

INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY är en internationell organisation för barnonkologer. Syftet med organisationen är att öka kunskapen om alla aspekter av barncancer. Målet är att förbättra och optimera behandlingar över hela världen. SIOP:s vision är att inget barn ska dö av cancer. All sjukvårdspersonal som deltar i arbetet med cancer hos barn och unga vuxna kan gå med i SIOP, delta i kongresser och regionala möten, samt använda SIOP som en möjlighet att utveckla sina nätverk.

CCI

CHILDHOOD CANCER INTERNATIONAL är ett föräldranätverk som utbyter information och erfarenheter i syfte att förbättra tillgången till bästa möjliga behandling och vård för barn med cancer över hela världen. Visionen är att vara det organ som företräder familjer med cancerdrabbade barn i världen.

Kids Cancer Act Now

BARNCANCERFONDEN ÄR EN av medlemmarna i konsortiet Kids Cancer Act Now. Det är en internationell sammanslutning av föreningar, som tillsammans kan finansiera läkemedelsutveckling och driva påverkansarbete. På så vis ska cancerdrabbade barn få tillgång till banbrytande behandling.

ITCC

ITCC, INNOVATIVE THERAPIES FOR CHILDREN WITH CANCER, är en sammanslutning av europeiska barncancercentrum och laboratorier som startade 2011 vid European Medicines Agency (EnprEMA). Den samverkar med läkemedelsindustrin med målet att testa nya behandlingsformer för barn.



Pågående forskningsanslag

Barncancerfonden är den enskilt största finansiären av barncancerforskning i Sverige. Just nu finansieras 232 pågående forskningsprojekt och 110 forskartjänster med medel från Barncancerfonden. En del forskare har fått anslag till flera projekt eller flera tjänster i sin forskargrupp.

Pågående forskningsprojekt

FRIDA ABEL

Rab-associated gene alterations' role in neural tumor progression, Göteborgs universitet

Genetic markers in childhood neural tumours – clinical diagnostic and biological relevance, Göteborgs universitet

JONAS ABRAHAMSSON

SBLG – Swedish Child Leukemia Group, Göteborgs universitet

NOPHO-AML 2012 - Treatment study of children and adolescents with acute myeloid leukemia, Göteborgs universitet

ANDERS AHNESJÖ

Impact on the dose distribution of patient movements during radiotherapy with scanned proton beams, Uppsala universitet

BIRGITTE KLUG ALBERTSEN

Monitoring of asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia by TDM, Aarhus University Hospital

MARIA ALVARADO-KRISTENSSON

The gamma-tubulin meshwork as a therapeutic target, Lunds universitet

ANNA ANDERSSON

Molecular pathogenesis of MLL-rearranged leukemia, Lunds universitet

JOHN ANDERSSON

CD4, FOXP3 and regulatory T-cells as a target for cancer immunotherapy, Karolinska institutet

HELENE ANDERSSON SVAHN

Fast and cost effective point of care profiling of cytokine panels for pediatric oncology, Kungliga tekniska högskolan

MICHAEL ANDÄNG

Neuroprotective therapy via small molecule induced quiescence in neural stem cells, Karolinska institutet

MARIE ARSENIAN HENRIKSSON

Targeting glucocorticoid signaling in MYCN-amplified childhood tumors, Karolinska institutet

MYCN-regulated miRNAs and small molecules in neuroblastoma differentiation, Karolinska institutet

NINIB BARYAWNO

Elucidating cancer resistance in medulloblastoma by single-cell RNA sequencing, Karolinska institutet

MATTIAS BELTING

Studies on the role of microvesicles/exosomes in glioma, Lunds universitet

MARTIN BERGÖ

Defining the importance of wild-type RAS and antioxidants on the pathogenesis of pediatric leukemia, Göteborgs universitet

DANIEL BEXELL

Deciphering and targeting metastatic neuroblastoma, Lunds universitet

Targeting high-risk neuroblastoma in clinically relevant models, Lunds universitet

THOMAS BJÖRK-ERIKSSON

Clinical introduction of intensity modulated hippocampal-sparing proton therapy of medulloblastoma, Sahlgrenska universitetssjukhuset

OLA BLENNOW

NORD-FACT: Nordic registry for fungal infections after allogeneic stem cell transplantation, Karolinska universitetssjukhuset

KLAS BLOMGREN

BIOMEDE biopsybased treatment of pontine gliomas, Karolinska institutet

Resetting the inflammatory equilibrium to prevent brain degeneration after radiotherapy, Karolinska institutet

Microglia activation after irradiation of the juvenile brain, Karolinska institutet

Cognitive deficits after radiotherapy, Karolinska institutet

KRISTER K BOMAN

Longitudinally verified late effects, complications & disability adults after childhood CNS cancer, Karolinska institutet

BERTHA BRODIN

Translocation-associated sarcomas of the child and young adult. Precision oncology and mechanistic studies, Karolinska institutet

YENAN BRYCESON

Studies of immune functions in children with lymphoproliferative disorders, Karolinska universitetssjukhuset

YIHAI CAO

Angiogenesis and antiangiogenic therapy in retinoblastoma, Karolinska institutet

HELENA CARÉN

Deciphering the role of epigenetics in cell communication, Göteborgs universitet

Brain tumours – improved models and novel treatment strategies, Göteborgs universitet

JOSEPH CARLSON

Malignant ovarian tumors in children: Incidence and long-term prognosis, Karolinska institutet

MATTIAS CARLSTEN

Genetic engineering of donor lymphocytes to improve outcomes of post-transplant leukemia relapse, Karolinska institutet

THOMAS CASSWALL

Benefits/Disadvantages of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube after HSCT, Karolinska institutet

MARTIN CERNVALL

Increased understanding of distress among parent dyads and development of a support intervention, Uppsala universitet

JONATHAN COQUET

Understanding the role of CD70 in cancers to improve the treatment of children with B cell lymphomas, Karolinska institutet

MARGARETA DAHL

Follow up study of children and adolescents with low grade astrocytoma in the posterior fossa, Uppsala universitet

SOFIE DEGERMAN

The relevance of DNA methylation as a prognostic marker for acute lymphoblastic leukemia, Umeå universitet

MARCO DEL CHIARO

Epidemiology and management of pediatric patients with pancreatic tumors in Sweden, Karolinska universitetssjukhuset

TERESITA DÍAZ DE STÅHL

Robust methods to study the genetics and epigenetics of medulloblastoma to improve molecular diagnosis, Karolinska institutet

ANNA DIMBERG

The vasculature as a target for therapy in childhood brain tumors, Uppsala universitet

The vasculature as a target for therapy in brain tumors, Uppsala universitet (NCp-anslag)

HANA DOBSICEK TREFNA

Microwave based mitigation of late effects for surviving children with CNS tumors, Chalmers tekniska högskola

ANN EDNER

Effects of therapy dog in child health care, Uppsala universitet

MARIE EDWINSON MÅNSSON

Can more children undergo radiotherapy without anesthesia by giving age-relevant information?, Lunds universitet

MONIKA EHNMAN

Studies on the impact of tumor stroma on prognosis and biology of pediatric rhabdomyosarcoma, Karolinska institutet

KATARINA EJESKÄR

Functional investigation of potential therapeutic target genes in T1q-deleted neuroblastomas, Högskolan i Skövde

INGRID EMANUELSON

SAREB the swedish task-force for rehabilitation of childhood cancer, especially brain tumors, Habilitering och Hälsa VGR, Göteborg

MARTIN ENGE

Single-cell analysis of mutational signatures in cancer stem cells of acute lymphoblastic leukemia, Karolinska institutet

EVA-MARIE ERFURTH

Late consequences of hypopituitarism and of hypothalamic involvement in a childhood onset craniopharyngioma, Skånes universitetssjukhus

INGEMAR ERNBERG

Immune-monitoring to improve personalized medicine for children after HSCT, Karolinska institutet

MAGNUS ESSAND

Immunotherapy of neuroblastoma using engineered T-Cells and viruses, Uppsala universitet

MARIANNE FARNEBO

Role of noncoding RNA in DNA repair and in the development and radioresistance of neuroblastoma, Karolinska institutet

THOAS FIORETOS

Translational genomic studies of childhood acute leukemia, Lunds universitet

LINDA FOGELSTRAND

Improved analysis of minimal residual disease in childhood acute myeloid leukemia, Göteborgs universitet

Research collaborations to develop treatment protocols: NOPHO leukemia and Lymphoma Biology Group, Göteborgs universitet

KARIN FORSBERG NILSSON

Mechanisms for pediatric brain tumor development and therapy, Uppsala universitet

Mechanisms for pediatric brain tumor development and novel therapeutic possibilities, Uppsala universitet

EVA FORSSELL-ARONSSON

Improved radionuclide therapy of neuroblastoma, Göteborgs universitet

SUSANNE FRANSSON

Genetic aberrations and molecular mechanisms in aggressive neuroblastoma, Göteborgs universitet

PÅR GERWINS

Interplay between the coagulation system, tumor stroma and angiogenesis in tumor development, Uppsala universitet

LEONARD GIRNITA

Novel approach for treatment of pediatric sarcomas: Biasing Receptor Tyrosine Kinase (RTK) Signaling, Karolinska institutet

DAVID GISSELSSON NORD

Molecular dissection of neuroblastoma cell diversity over anatomic space and treatment time, Lunds universitet

Trajectories of cancer cell evolution: field maps of clonal dynamics in childhood renal tumours, Lunds universitet

ALEKSANDER GIWERCMAN

Childhood cancer and genetic instability in relation to the health of the offspring – register study, Lunds universitet

DAN GRANDÉR

Molecular mechanisms underlying pediatric leukemia development and treatment, Karolinska institutet

PERNILLA GRILLNER

Nordisk studie av cerebellär mutism hos barn med hjärntumörer i bakre skallgroten, Karolinska institutet

JIKUI GUAN

Develop novel targeted therapeutics for ALK-positive neuroblastoma, Göteborgs universitet

URBAN GULLBERG

Cellular pathophysiology of the DEK and Wilms tumor gene 1 (WT1) proteins in leukemia and cancer, Lunds universitet

RAMNEEK GUPTA

Genome-wide profiling of candidate genes in leukemia: uncovering host genome effect on chemotherapy, Technical University of Denmark

BRITT GUSTAFSSON

Molecular and clinical studies in paediatric leukaemias, with focus on complications after HSCT, Karolinska institutet

ANITA GÖNDÖR

The 4D Nucleome of neuroblastoma: mediator of phenotypic plasticity and tumor evolution, Karolinska institutet

EMMA HAAPANIEMI

CRISPR-Cas-mediated gene therapy for monogenic blood disorders, Karolinska institutet

BENGT HALLBERG

Individualized and combinatorial treatment of ALK positive neuroblastoma, Göteborgs universitet

Are 2nd generation ALK inhibitors efficient to abrogate uncontrolled ALK and MYCN?, Göteborgs universitet

FINN HALLBÖÖK

A human stem cell based model for and experimental studies of retinoblastoma carcinogenesis, Uppsala universitet

INGER HALLSTRÖM

Advanced hospitalbased home care for children with cancer and other longterm illness, Lunds universitet

KAROLIN HANSEN NORD

Dissecting signaling pathways in osteosarcoma: implications for diagnosis, risk stratification and therapy, Lunds universitet

JENNY HANSSON

Identification of protein modifications that regulate malignant blood cell development in foetus, Lunds universitet

HENRIK HASLE

Genomic profiling of pediatric AML-not otherwise specified by current WHO classification, Aarhus University Hospital

THOMAS HELLEDAY

Preclinical validation of nucleotide metabolism targets for clinical trials in children's cancers, Karolinska institutet

KERSTIN HELLGREN

Novel ophthalmological assessments for early detection of brain tumors and relapses in children, Karolinska institutet

JAN-INGE HENTER

Historical, etiological, clinical and therapeutic studies, Karolinska institutet

OLA HERMANSON

Epigenetic characterization and regulation of paediatric tumor cells and stem cells in CNS, Karolinska institutet

NIKOLAS HEROLD

Improving AML, T-ALL and T-LTL survival by reducing chemotherapy resistance, Karolinska institutet

MATS HEYMAN

ALLTogether, a European treatment protocol for ALL in children and young adults, Karolinska institutet

LARS HJORTH

PanCare childhood and adolescent cancer survivor care and follow-up studies, Lunds universitet

Svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB) - anslag för övertäckning och mötesverksamhet, Lunds universitet

STEFAN HOLM

Grant for the swedish childhood CNS-tumor group (VCTB), Karolinska institutet

JOHAN HOLMBERG

Targeting hypermethylation and revealing fusion transcripts in high grade neuroblastoma, Karolinska institutet

EMMA HOVÉN

Socioeconomic situation of parents of children with cancer: effects on income and employment, Karolinska institutet

ANNA HÖGLUND

Pretend play in the care of children with cancer. A randomized, controlled intervention study, Uppsala universitet

STEN EIRIK WAELGAARD JACOBSEN

Modeling of pediatric acute lymphoblastic leukemia by targeting of ETV6-RUNX1 to fetal progenitors, Karolinska institutet

ROZBEH JAFARI

Predictive therapeutic and resistance biomarkers in childhood leukemia using chemical proteomics, Karolinska institutet

KIRSI JAHNUKAINEN

Biomarkers for late gonadal and skeletal morbidity after childhood cancer, Karolinska institutet

PER-JOHAN JAKOBSSON

Immunomodulating functions of prostaglandin E2 in the tumor micro-environment, a novel target for the therapeutic intervention in neuroblastoma, Karolinska institutet

JOHAN JAKOBSSON

Transposable elements: implications for childhood glioma, Lunds universitet

BERTIL JOHANSSON

Genetic and epigenetic studies of pediatric acute leukemia, Lunds universitet

JOHN INGE JOHNSEN

Medulloblastoma and neuroblastoma; molekylär patogenes och ny terapi, Karolinska institutet

Development of new therapeutic options for children with medulloblastoma and neuroblastoma, Karolinska institutet

RANDALL JOHNSON

Regulation of the neuroblastoma cellular differentiation state, Karolinska institutet

Manipulating oxygen sensing in CD8+ T-cells to boost anti-tumor function for adoptive cell therapy, Karolinska institutet

BERTRAND JOSEPH

Beneficial and detrimental functions of microglia in the context of pediatric glioma tumors, Karolinska institutet

MARCUS JÄRÅS

Development of therapies targeting leukemia stem cells, Lunds universitet

HELEN KAIPE

Immunoregulatory cells from placenta as treatment after allogeneic stem cell transplantation, Karolinska institutet

MARIE KALM

Preventing radiation therapy-induced injury in the young brain, Göteborgs universitet

Amyloid precursor protein as a new target to prevent neurotoxicity in childhood cancer survivors, Göteborgs universitet

CHANDRASEKHAR KANDURI

6p22 lncRNA synergistically control neuroblastoma progression by regulating neural differentiation, Göteborgs universitet

JONAS KARLÉN

Quality assurance of new treatment studies for Hodgkin's lymphoma in children and adolescents, Karolinska universitetssjukhuset

STEFAN KARLSSON

Improved blood and marrow transplantation through regulation of stem cell activity, Lunds universitet

GÖRAN KARLSSON

High-throughput single cell methods for specification of normal and malignant hematopoietic stem cell, Lunds universitet

JULHASH UDDIN KAZI

Targeting PI3K/mTOR pathway in development of therapy against relapsed acute lymphoblastic leukemia, Lunds universitet

PER KOGNER

Novel clinical neuroblastoma therapy studies targeting tumor-promoting inflammation, Karolinska institutet

NBCNS - Neuroblastoma and CNS tumor network of Sweden, Karolinska institutet

Translational neuroblastoma research, Karolinska institutet

Omega-3 fatty acids for children with cancer, Karolinska institutet

GEORG KUHN

Exosome-mediated cell signaling in the recovery after pediatric radiation therapy, Göteborgs universitet

SONIA LAÍN

Rational combinations of new and potential drugs to treat childhood cancers, Karolinska institutet

BIRGITTA LANNERING

Improved diagnostics of pediatric CNS tumors based on DNA methylation classification, Göteborgs universitet

LARS-GUNNAR LARSSON

Identification and characterization of antagonists to the MYC oncoprotein in childhood tumors with deregulated MYC expression, Karolinska institutet

KATARINA LE BLANC

Experimental and clinical studies of adult mesenchymal stem cells, Karolinska institutet

JANNE LEHTIÖ

Genome wide discovery of novel coding regions and splice defects in childhood ALL, Karolinska institutet

JUSTYNA LEJA

Oncolytic viruses armed with an immunostimulatory peptide as a novel therapy for neuroblastoma, Uppsala universitet

ANDREAS LENNARTSSON

Epigenetic regulation and drug response in leukemic stem cells, Karolinska institutet

PER LINDAHL

A lentiviral CRISPR/Cas9 screen to develop pro-oxidant therapies in neuroblastoma and lung cancer, Göteborgs universitet

ANNIKA LINDAHL NORBERG

SibsCan - An Internet based psychosocial intervention for siblings of young persons with cancer, Karolinska institutet

STIG LINDER

Development of novel therapies for ALL and Ewings sarcoma based on proteasome inhibition, Karolinska institutet

HELENA LINGE

European expert pediatric oncology reference network for crossborder diagnostics, care and follow-up, Lunds universitet

KUI LIU

Preservation and recovery of fertility for girls undergoing chemotherapy, Göteborgs universitet

PER LJUNGMAN

Papillomavirus infection after allogeneic stem cell transplantation, Karolinska institutet

JOAKIM LUNDEBERG

Childhood cancer biomarkers addressed through spatial transcriptomics, Kungliga tekniska högskolan

ANDREAS LUNDQVIST

Toward a natural killer cell therapy against neuroblastoma, Karolinska institutet

MATTIAS MAGNUSSON

Identifying novel therapeutic targets for pediatric Acute Myeloid Leukemia, Lunds universitet

STEPHAN MAIER

Improved brain tumor diagnostik with advanced diffusion imaging, Göteborgs universitet

KARL-JOHAN MALMBERG

Harnessing adaptive natural killer cells for therapy against childhood acute leukemia, Karolinska institutet

BENGT MANNERVIK

Synergistic targeting of neuroblastoma by designed glutathione transferases and antibodies, Stockholms universitet

Novel therapeutic enzymes targeting CD22-expressing tumors, Stockholms universitet

ULLA MARTINSSON

International project on prospective analysis of radiotoxicity in childhood and adolescence (IPPARCA), Uppsala universitet

TOMMY MARTINSSON

The neuroblastoma genome: Stratification, biomarker identification and therapy targets, Göteborgs universitet

JONAS MATTSSON

Treatment of pediatric ALL with retroviral-based anti-CD19 chimeric antigen receptor technology, Karolinska institutet

KARIN MELLGREN

The pediatric oncology section, meetings, teaching and international representation, Göteborgs universitet

Nordic workinggroup for Non Hodgkin Lymphomas in pediatric patients, Göteborgs universitet

FREDRIK MERTENS

Genetic studies of soft tissue tumors in children, Lunds universitet

FELIX MITELMAN

Database of chromosome aberrations and gene fusions in cancer, Lunds universitet

INGA-LILL MÅRTENSSON

Mechanisms of chromosome aberrations in acute lymphoblastic leukaemia, Göteborgs universitet

OUTIMAIJA MÄKITIE

Bone health in children with cancer, Karolinska institutet

SVEN NELANDER

Genetic vulnerabilities of childhood neural cancers, Uppsala universitet

ANNA NILSSON

Clinical management of febrile infections in children with cancer, Karolinska institutet

Chemotherapy in children and its impact on long term B-cell immunity and gut microbiota, Karolinska institutet

KRISTINA NILSSON

Working group for quality assured pediatric radiotherapy in Sweden, Uppsala universitet

BJÖRN NILSSON

Systems biology of blood disorders: modeling and modulating marrow misbehavior, Lunds universitet

STEFAN NILSSON

The experiences of children and legal guardians when a child with cancer has a gastrostomy, Göteborgs universitet

MONICA NISTÉR

Pediatric brain tumors: molecular profiling, candidate gene analyses and experimental models, Karolinska institutet

MAGNUS NORDENSKJÖLD

Analysis of cell free tumor DNA in cerebrospinal fluid from children with cancer, Karolinska institutet

ANN NORDGREN

Molecular and epidemiological studies of prognostic and etiological factors in childhood cancer, Karolinska institutet

PÄR NORDLUND

Biomarkers for childhood acute lymphocytic leukemia therapy based on cellular thermal shift assay, Karolinska institutet

ULRIKA NORÉN NYSTRÖM

Central review and registration of cytogenetics of acute pediatric leukemias in the Nordic countries, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

TUFVE NYHOLM

MR guided radiotherapy for increased accuracy and reduced side effects, Uppsala universitet

SAM OKRET

Age and gender specific aspects on lymphoma development - a focus on sex hormones, Karolinska institutet

HÅKAN OLSSON

Genetic predisposition of childhood cancer - with and without adult tumours in the family, Lunds universitet

CAROLINE PALM APERGI

Development of a new treatment against pediatric leukemia by targeting Plk1, Karolinska institutet

RUTH PALMER

Investigation of the novel ALK ligands - FAM150A and FAM150B - in neuroblastoma, Göteborgs universitet

QIANG PAN-HAMMARSTROM

DNA repair, genome instability and early onset B cell malignancies, Karolinska institutet

KAJSA PAULSSON

Extra chromosomes in childhood acute lymphoblastic leukemia: mechanism and pathogenetic effects, Lunds universitet

PERNILLA PERGERT

NOPHO/NOBOS working group on ethics (WGE), Karolinska institutet
Moral stress and its relationship to the ethical climate in paediatric cancer care, Karolinska institutet

Evaluation of ethics support-What is the impact of moral case deliberations on pediatric oncology?, Karolinska institutet

PER PETERSSON

The function of working memory networks following irradiation to the growing brain, Lunds universitet

**ALEXANDER PIETRAS**

Characterization and therapeutic targeting of novel stem cell signaling pathways in pediatric glioma, Lunds universitet

CORNELIS PRONK

Haploidentical hematopoietic cell transplantation in pediatric leukemia – anti-tumor and immune acti, Lunds universitet

SVEN PÅHLMAN

Unbiased delineation of proteins regulating neuroblastoma HIF2A and MYCN transcription, Lunds universitet

HONG QIAN

Unveiling the role of bone marrow stromal cells in myeloid leukemia – a path to develop new treatment, Karolinska universitetssjukhuset

SUSANNA RANTA

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in children with leukemia, Karolinska institutet

OLOF RASK

Participation for pediatric oncology centers in an international multi center study – Ependymoma II, Skånes universitetssjukhus

ANDERS RINGNÉR

Information to parents of children with cancer – a person-centred intervention study, Umeå universitet

KENNY ALEXANDRA RODRIGUEZ-WALLBERG

A nationwide study of predictors of inter-individual organ toxicity of chemotherapy in young females, Karolinska institutet

PER RYDBERG

TailorDose – a novel technology for individualized dosing of cytostatic drugs, Karolinska institutet

OLLE SANGFELT

SCF ligases and substrates as novel cancer biomarkers and drug targets in childhood cancer, Karolinska institutet

STEFAN SCHEDING

Acoustophoresis-based label-free tumor cell purging of PBPC products from neuroblastoma patients, Lunds universitet

Phenotype and function of mesenchymal stroma stem cells (MSC) in pediatric hematologic malignancies, Lunds universitet

SUSANNE SCHLISIO

Mechanisms of chromosome 1p36 neuroblastoma tumor suppression, Karolinska institutet

The role of the 1p36 gene KIF1Bβ in neuroblastoma tumor suppression, Karolinska institutet

KJELD SCHMIEGELOW

Thiopurine enhanced ALL maintenance therapy – TEAM, Rigshospitalet, Copenhagen

JUSTIN SCHNEIDERMAN

Child MEG: A functional neuro-imaging system for children with brain tumors, Göteborgs universitet

STEFAN SCHWARTZ

Molecular pathogenesis and intervention of juvenile recurrent respiratory papillomatosis, Lunds universitet

PETER SIESJÖ

Targeting tumor-associated macrophages in combination with immuno- and chemotherapy of brain tumors, Lunds universitet

MIKAEL SIGVARDSSON

Exploration of leukemia associated changes in regulatory genetic networks, Linköpings universitet

STEFAN SKARE

New motion robust MR imaging method of the pediatric brain to avoid general anesthesia, Karolinska institutet

ÖRJAN SMEDBY

Improved treatment of brain tumours in children with novel image tools, Kungliga tekniska högskolan

MAJA SOHLIN

MRI-only workflow in pediatric photon and proton radiation therapy, Sahlgrenska universitetssjukhuset

MARGARETHA STENMARKER

Children with leukemia – implementation of patient-reported measures and health economic aspects, Futurum, Jönköping

STAFFAN STRÖMBLAD

Regulation of leukemia cell invasion and dissemination, Karolinska institutet

JAN-BERND STUKENBORG

Late effect infertility. Attempts to rescue future fertility in childhood cancer patients, Karolinska institutet

ANDERS STÅHLBERG

Cell-free DNA mutation analysis of peripheral blood plasma to monitor childhood sarcoma, Göteborgs universitet

MIKAEL SUNDIN

It's all about immunity – focusing on B-cells, myeloid cells and micronutrients to improve SCT, Karolinska institutet

MARIA SUNNERHAGEN

Mapping Myc Mates, Linköpings universitet

Molecular mapping of myc interactions – addressing critical complexes for therapy, Linköpings universitet

PETRA SVEDEBERG

Towards strengthening child participation in paediatric oncology care – through implementation of Sisom, Högskolan i Halmstad

JOSEFIN SVEEN

Loss of a child to cancer: grief and the effects of a sleep intervention, Ersta Sköndal högskola

FREDRIK SWARTLING

Targeting MYC proteins and identifying drivers of therapy resistance in medulloblastoma, Uppsala universitet

ANN-CHRISTINE SYVÄNEN

Functional genomics and epigenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) cells, Uppsala universitet

LARS SÄVENDAHL

Studies of negative effects of chemotherapy on longitudinal bone growth and how these can be prevented, Karolinska institutet

STEFAN SÖDERHÄLL

IntReALL 2010. Additional national financing of an EU proj: Relapse therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia, Karolinska universitetssjukhuset

JUSSI TAIPALE

Small molecule inhibitors of MYCN target genes, Karolinska institutet

JONAS TEGENFELDT

Mechanical properties of cancer cells as a marker for diagnosis and prognosis, Lunds universitet

JACEK TOPORSKI

Förberedelse till deltagande av svenska barnonkologiska centra i internationella multicenter randomiserade fas III studien ALL SCTped Forum 2012, Lunds universitet

MICHAEL UHLIN

Gamma Delta-T cells as a novel cancer-therapy and their development after allogeneic SCT, Karolinska institutet

LENE UHRBOM

Mechanisms of cell of origin-regulated phenotypes in pediatric high-grade glioma, Uppsala universitet

WOUTER VAN DER WIJNGAART

TheraCage: High-concentration targeted drug delivery using nanoporous core-shell microbeads, Kungliga tekniska högskolan

INGRID VAN'T HOOFT

Specifika neuropsykologiska profiler och dess konsekvenser i vården hos barn som är behandlade för hjärntumörer, Karolinska institutet

MARIA BJÖRK

Supporting everyday life in children who have ended treatment for brain tumor – An intervention study, Högskolan i Jönköping

KLAS BLOMGREN

Professor, Karolinska institutet

MALIN BLOMSTRAND

Characterization and modulation of cognitive deficits in children after cranial irradiation, Göteborgs universitet

MARTINA BOSTRÖM

Interplay between neural stem cells and the vasculature after irradiation to the young brain, Göteborgs universitet

SEBASTIAN BRAUN

Dangerous liaisons: Pericytes and the perivascular niche in glioma development, Lunds universitet

MATTIAS CARLSTEN

Genetic engineering of natural killer cells to improve the efficacy of antibody therapy of lymphoma, Karolinska institutet

MARION CHAPPELLIER

Identification of cytokines regulating leukemia stem cells, Lunds universitet

DONGFENG CHEN

Contribution of the pre-BCR to leukaemogenesis and therapeutic potential of CD27 for BCP-ALLs, Göteborgs universitet

THERESA VINCENT

A novel therapeutic opportunity to target invasive spread, Karolinska institutet

LOUISE VON ESSEN

Testing and evaluation of online self-help to young persons diagnosed with cancer during adolescence, Uppsala universitet

LISA WESTERBERG

Revealing how WASP stings in immunodeficiency with high incidence of tumors in children, Karolinska institutet

FREDRIK WESTERLUND

Direct visualisation of DNA damage: towards personalised chemotherapy, Chalmers tekniska högskola

LENA WETTERGREN

Fex-Can childhood, fertility and sexuality following cancer in childhood, Karolinska institutet

MALIN WICKSTRÖM NÄSMAN

Characterization of Wnt signaling in neuroblastoma in the search for novel therapies, Karolinska institutet

CAROLINE WIGERUP

Targeting aggressive neuroblastoma through inhibition of HIF-2, Lunds universitet

ANNA WIKMAN

Psychiatric outcomes among adolescent cancer survivors in Sweden: A nationwide registry-based study, Uppsala universitet

MARGARETA WILHELM

Exploring the role of p73-isoforms in childhood malignancies, Karolinska institutet

Using patient derived iPSC cells to model neuroblastoma and medulloblastoma, Karolinska institutet

KLAS WIMAN

Reactivation of nonsense mutant tumor suppressor genes TP53, RB1 and PTEN, Karolinska institutet

KARIN WÄRDELL

Fluorescence techniques for improved brain tumour resection in children, Linköpings universitet

PETER ZAPHIROPOULOS

Hedgehog signaling in pediatric tumors. Optimizing effective therapeutic approaches, Karolinska institutet

XING-MEI ZHANG

Myeloid cell therapy and combination therapy for treatment of glioblastoma multiforme, Karolinska institutet

BORIS ZHIVOTOVSKY

Targeting energy producing pathways as promising therapeutic strategy in neuroblastoma therapy, Karolinska institutet

CHANGLIAN ZHU

Prevention of irradiation-induced hypopituitarism, Göteborgs universitet

Targeting microglia to prevent radiation induced metabolic sequelae in child brain tumor survivors, Göteborgs universitet

LARS ÅHRLUND-RICHTER

Intra-tumour clonal heterogeneity of neuroblastoma, Karolinska institutet

Studies on chemotherapy resistance in neuroblastoma, Karolinska institutet

BJÖRN ÖNFELT

Single-cell assays and microdevices for cell therapy of children with resistant forms of leukaemia, Kungliga tekniska högskolan

INGRID ÖRA

INFORM – Individualized therapy for relapsed malignancies in childhood, Karolinska universitetssjukhuset

Inclusion of Swedish patients with neuroblastoma+/-opsoclonus syndrome in 2 European Clinical Trials, Skånes universitetssjukhus

A) Risk stratification & differentiation of neuroblastoma B) Ovarian function during & after cancer, Skånes universitetssjukhus

ROHIT CHOUGULE

Development of novel therapies for the treatment of acute leukemia, Lunds universitet

ROMINA CROCI

Targeting the core of hedgehog signaling in childhood medulloblastoma therapy, Karolinska institutet

ANNA DAHLIN

Pediatric Glioma – Studies of etiology and survival, Umeå universitet

JOHANNA DZIERAN

Estrogen & NGF signaling during pathogenesis and neural differentiation in MYCN driven neuroblastoma, Karolinska institutet

MONIKA EHNMAN

Studies on the impact of tumor stroma on prognosis and biology of pediatric rhabdomyosarcoma, Karolinska institutet

JUERGEN EIRICH

A workflow to examine regulatory interactions of proteins, DNA and RNA in neuroblastoma, Karolinska institutet

EVA-MARIE ERFURTH

Late complications of hypopituitarism and hypothalamic damage from radiotherapy or operations to the central nervous system in adult survivors of childhood cancer, Skånes universitetssjukhus

Pågående forskartjänster

JONAS ABRAHAMSSON

Development of methods for augmented diagnostics and improving chemotherapy in childhood acute leukemia, Sahlgrenska universitetssjukhuset

MARGARETA AF SANDEBERG

Moral stress and the ethical climate in in paediatric oncology in the Nordic countries, Karolinska universitetssjukhuset

MATTIAS AINE

Atypical pediatric hematologic malignancies: novel mutations and epigenetic therapies, Lunds universitet

ANNA ANDERSSON

Genome-wide and functional analyses of MLL-rearranged leukemia to identify novel therapeutic targets, Lunds universitet

DANIEL ANDERSSON

Ultrasensitive mutation analysis of cell-free tumor DNA in childhood sarcoma, Göteborgs universitet

GISELA BARBANY

Identification of genetics markers for childhood acute lymphoblastic leukemia, Karolinska institutet

NINIB BARYAWNO

Elucidating cancer resistance in medulloblastoma by single-cell RNA sequencing, Karolinska institutet

SIGRIDUR FJALLDAL

Late consequences of hypopituitarism and hypothalamic involvement in patients with craniopharyngioma, Skånes universitetssjukhus

LINDA FOGELSTRAND

Detection of minimal residual disease to improve survival in children with acute myeloid leukemia, Sahlgrenska universitetssjukhuset

CECILIA FOLLIN

Neurocognitive, neuroanatomical and psychosocial late complications in adult survivors of cranially irradiated childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), Lunds universitet

SUSANNE FRANSSON

Genetic studies as base for a therapeutic framework in neuroblastoma, Göteborgs universitet

BRITT-MARIE FROST

Vitamin D in children with cancer, Akademiska sjukhuset

Humanized childhood brain tumor models and targeted therapies as a complement to standard treatment, Akademiska sjukhuset

LINDA GEIRONSON ULFSSON

Defining bona fide stem cells critical for development and treatment of childhood leukemia, Lunds universitet

JIKUI GUAN

Discover ALK activation mechanisms and develop novel targeted therapeutics for ALK-positive NB, Göteborgs universitet

EVGENIA GUBANOVA

Zebrafish as an efficient model for initial in vivo tests of target genes in childhood neural tumors, Uppsala universitet

BRITT GUSTAFSSON

Studier av potentiella riskfaktorer och prognosfaktorer efter hematopoietisk stamcellstransplantation hos barn, Karolinska institutet

NINA GUSTAFSSON SHEPPARD

Characterizing a novel anticancer target in the folate metabolism in acute lymphoblastic leukemia, Karolinska institutet

FELIX HAGLUND

Molecular characterization of synovial sarcomas, Karolinska institutet

KAROLIN HANSÉN NORD

Dissecting signaling pathways in osteosarcoma, Lunds universitet

JENNY HANSSON

Proteomic programs that regulate normal and cancerous blood cell development in foetus and adult, Lunds universitet

ARIJA HARILA-SAARI

Quality of life in children treated according to the NOPHO ALL- protocol, and their parents, Karolinska institutet

Skeletal late effects in childhood cancer survivors, Karolinska universitetssjukhuset

Advances in diagnostics, biology, treatment and monitoring of severe histiocytic disorders, Karolinska universitetssjukhuset

ANDREAS HEDBLM

The role of bone marrow-derived myeloid cells in response to genotoxin and radiation-induced injury, Lunds universitet

KERSTIN HELLGREN

Novel ophthalmological assessments for detection of vision-threatening brain tumors and relapses in children, Karolinska institutet

SOFIA HENRIKSSON

Molecular characterization of MTH1 as a novel therapeutic target in neuroblastoma, Karolinska institutet

JAN-INGE HENTER

Professor, Karolinska institutet

NIKOLAS HEROLD

Improving AML survival by reducing chemotherapy resistance, Karolinska institutet

FRIDA HOLM

CD44 and its effect on Acute Lymphoblastic Leukemia Stem Cells, Karolinska institutet

LINDA HOLMFELDT (NÉE JOHANSSON)

Functional and genomic analyses of pediatric high-risk acute leukemia, Uppsala universitet

STEN EIRIK WAELGAARD JACOBSEN

Modeling of childhood ALL through targeting of ETV6-RUNX1 to fetal B cell progenitors, Karolinska institutet

ROZBEH JAFARI

Predictive therapeutic and resistance biomarkers in childhood leukemia using chemical proteomics, Karolinska institutet

KIRSI JAHNUKAINEN

Biomarkers for late morbidity after childhood cancer, Karolinska institutet

JOHN INGE JOHNSEN

Development of new therapeutic options for children with medulloblastoma and neuroblastoma/Utveckling av ny terapi för barn med medulloblastom och neuroblastom, Karolinska institutet

BERTRAND JOSEPH

Caspase signaling controls microglia activation and glioma invasion, Karolinska institutet

MARIE KALM

Preventing radiation therapy-induced injury in the young brain, Göteborgs universitet

ANNA-MARIA KATSORI

Molecular studies of somatic mutations in ATRX, DAXX and histone H3.3 in pediatric High Grade Glioma, Karolinska institutet

JULHASH UDDIN KAZI

Targeting PI3K/mTOR pathway in development of therapy against relapsed acute lymphoblastic leukemia, Lunds universitet

TERESIA KLING

Improved diagnostics of childhood CNS cancers based on epigenetic profiles of tumors and serum, Göteborgs universitet

PER KOGNER

Professor, Karolinska institutet

Omega-3 fatty acids - a complement to conventional childhood cancer treatment?, Karolinska institutet

SONIA LAIN

Rational combinations of new and potential drugs to treat childhood cancers, Karolinska institutet

CECILIA LANGENSKIÖLD

B-lymfocyternas funktion hos barn med cancer, Sahlgrenska universitetssjukhuset

BIRGITTA LANNERING

Kan fysisk aktivitet lindra skadliga effekter efter behandling för hjärntumör?, Karolinska institutet

ANDREAS LENNARTSSON

Epigenetic regulation of multi-potency in leukemic stem cells - with specific focus on enhancers, Karolinska institutet

SHUIIE LI

Characterization of the 1p36 gene KIF1Bbeta in neuroblastoma tumor suppression, Ludwiginstitutet för cancerforskning

OLLE LINDBERG

Reversing the role of detrimental microglia and macrophages in primary and recurrent brain tumors, Karolinska institutet

SANG LIU

Respiratory viral infections in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Karolinska institutet

GUSTAF LJUNGMAN

Diagnostik och behandling av smärta, psykosociala problem, solida tumörer och epidemiologi inom barncancer, Akademiska sjukhuset

ALLEGRA LORD

Modeling of infant leukemia through targeting of MLL fusions to distinct fetal progenitor cells, Karolinska institutet

MAGDALINI LOURDA

Identifiera orsaken till Langerhans cellhistiocytos och förbättra dess behandling, Karolinska institutet

CATARINA LUNDIN

Clinically important genetic changes in acute leukemia in Down syndrome or with single trisomies, Medicinsk service, Labmedicin Skåne

MALIN LÖNNERBLAD

Cognitive and academic profiles among childhood brain tumor survivors, Karolinska institutet

JOHAN MALMROS

Utvecklande av nytt behandlingsprotokoll för akut lymfatisk barnleukemi (ALL) i de nordiska länderna, Karolinska institutet

MARIE MEETHS

Kliniska, genetiska och funktionella studier av primära immundefekter och association med cancer, Karolinska institutet

KARIN MELLGREN

Immune reconstitution after treatment for mature aggressive B-cell lymphoma and leukemia, Sahlgrenska universitetssjukhuset

The role of epigenetics in the diagnosis and monitoring of treatment response in pediatric brain tum, Sahlgrenska universitetssjukhuset

SOFIE MOHLIN

Identification and targeting of genes critical for neuroblastoma oncogenesis, Lunds universitet

THOMAS MÅRTENSSON

Graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract in stem cell transplanted children, Karolinska institutet

OUTIMAJA MÄKITIE

Bone health in children with cancer, Karolinska institutet

ANNA NILSSON

Clinical management of febrile infections in children with cancer - predisposition and prevention in the individual child, Karolinska institutet

BJÖRN NILSSON

Systems biology of blood disorders: modeling and modulating marrow misbehavior, Lunds universitet

ANN NORDGREN

Molekylära studier av prognostiska och etiologiska faktorer vid akut lymfatisk leukemi, Karolinska institutet

ULRIKA NORÉN NYSTRÖM

Childhood acute lymphoblastic leukemia - retrospective analysis of prognostic factors, Umeå universitet

CAROLINE PALM APERGI

Development of a new treatment against acute lymphoblastic leukemia in children by targeting polo-like kinase 1, Karolinska institutet

PERNILLA PERGERT

Implementeringsforskning gällande klinisk etik och interkulturell omvårdnad i barncancer vården, Karolinska institutet

MAROULIO PERTESI

Novel methods to identify regulatory effects of leukemia-predisposing genetic variants, Lunds universitet

ALEXANDER PIETRAS

Characterization and Therapeutic Targeting of Novel Stem Cell Signaling Pathways in Pediatric Glioma, Lunds universitet

CORNELIS PRONK

Haploidentical hematopoietic cell transplantation (Haplo-HCT) in children - How, when and why?, Skånes universitetssjukhus

HONG QIAN

The role of bone marrow stromal cells in development of normal hematopoiesis and childhood leukemia, Karolinska institutet

SUSANNA RANTA

Retrospective analysis of adverse effects on children with Hodgkin lymphoma with focus on thrombosis, Karolinska institutet

JULIEN RECORD

How do mutations in the cell's cytoskeleton induce high risk of developing tumors in children?, Karolinska institutet

ALI RIHANI

Pharmacological reactivation of p53: a new strategy to combat neuroblastoma, Karolinska institutet

AIDA RODRIGUEZ GARCIA

Induction of neural differentiation as a therapeutic approach in childhood medulloblastoma, Karolinska institutet

EMMA RÖRBY

Identifying novel targets for therapy of drugresistant leukemic cells in pediatric AML, Linköpings universitet

EMIL SCHÜLER

A novel strategy for curative radiation therapy of childhood brain tumors, Stanford University

VALGARDUR SIGURDSSON

Protein quality control in childhood blood disorders and leukemia, Lunds universitet

JAN-BERND STUKENBORG

Late effect infertility. Attempts to rescue future fertility of childhood cancer patients, Karolinska institutet

REN SUN

Functional evaluation of mutations in Polycomb Repressive Complex 2, Uppsala universitet

EVELYN SUSANTO

Using patient-derived neuro epithelial stem cells to model familial medulloblastoma, Karolinska institutet

JOSEFIN SVEEN

Grief after the loss of a child - complicated grief and the effect of a sleep intervention, Ersta Sköndal högskola

RAM THAKUR

Defining hematopoietic stem cell-specific super-enhancers, Lunds universitet

JACEK TOPORSKI

Immunologic recovery after haploidentical stem cell transplantation in children with acute leukemia, Skånes universitetssjukhus

DIANA TREIS

Evaluation of WIP1 inhibitors for treatment of neuroblastoma - a translational PhD project, Karolinska institutet

CATARINA TRÅGER

Targeted therapy in neuroblastoma, Karolinska institutet

DOMINIK TURKIEWICZ

Cellular therapy to enhance the immunological recovery after haploidentical stemcell transplantation, Skånes universitetssjukhus

LENA UGGLA

Can music therapy improve the quality of life for children and adolescents with cancer?, Karolinska institutet

LENA WETTERGREN

Life interrupted - fertility and sexuality among adolescents and young adults, Karolinska institutet

MALIN WICKSTRÖM NÄSMAN

Characterization of Wnt signaling in neuroblastoma in the search for novel therapies, Karolinska institutet

CAROLINE WIGERUP

Targeting HIF-2 and tumor-initiating cells in aggressive neuroblastoma, Lunds universitet

MINJUN YANG

Pathogenesis of chromosomal gains in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia, Lunds universitet

VASILIOS ZACHARIADIS

Genetic and molecular studies of leukemia susceptibility, development and treatment response, Karolinska institutet

XING-MEI ZHANG

Myeloid cell therapy and combination therapy for treatment of glioblastoma multiforme, Karolinska institutet

INGRID ØRA

A) Risk stratifiering & differensiering av neuroblastoma B) Ovariets påverkan under och efter cancer, Region Skåne

VAD GÖR BARN-
CANCERFONDEN
FÖR ATT FLER
BARN SKA ÖVER-
LEVA – OCH FÅ
ETT BÄTTRE LIV?



SJUÅRIGE TAYM får vänta på att spela hockey igen. Han har fortfarande ett drygt halvår kvar av sin behandling mot ALL (akut lymfatisk leukemi) och familjen vill inte att han ska råka ut för skador. Dessutom tycker han att det är obehagligt om någon kommer åt port-a-cathen, venporten som sitter inopererad på bröstet.

**BARNCANCER-
FONDEN ÄR DEN
ENSKILT STÖRSTA
FINANSIÄREN
AV ALL BARN-
CANCERFORSK-
NING I SVERIGE.**



HÅRET HAR SNART VÄXT UT och kinderna är runda och rosiga. Liv Söderlind är 2 år gammal och färdigbehandlad för AML (akut myeloisk leukemi). På förskolan säger de att hon är som vilken annan tvååring som helst. Men mamma Sabina och pappa Daniel oroar sig för återfall. Risken är som störst ett år efter insjuknandet och de regelbundna kontrollerna skapar oro. Liv själv är upptagen med att leka i trädgården.

**2016 DELADE
BARNCANCER-
FONDEN UT
238 MILJONER
KRONOR TILL
FORSKNING
OCH UTBILDNING.**



ELSA BLOMQVIST, 6 år, går i förskoleklass och gillar sin balettkjol. Hon gillar också karuseller, att pyssla, leka med lego och gå till skolan. Men även att bada och leka med kompisar. Elsa blev sjuk hösten 2014 i ALL (akut lymfatisk leukemi) och är snart färdigbehandlad. På Barncancer galan - det svenska humorpriset träffade hon Lisa Deverén, 7 år.

**BARNCANCER-
FONDEN BIDROG
MED 37 MILJONER
KRONOR TILL
RÅD OCH STÖD
FÖR DRABBBADE
MED FAMILJER
UNDER 2016.**



ELVAÅRIGA KORNELIA LJUNG är galen i sushi och gillar Pokémon Go, precis som många andra elvaåringar. Men till skillnad från de flesta andra i samma ålder är hon inne på sin tredje behandling mot cancer. Kornelia har fått återfall i sin ALL (akut lymfatisk leukemi) och har också haft Hodgkins lymfom. "Jag är nog den enda som har tre supersnören", säger hon.

**HJÄLP OSS ATT
NÅ VÅR VISION
ATT UTROTA
BARNCANCER.**



Referenser

- KLAS BLOMGREN** 81
Zhou K, Xie C, Wickström M, Dolga AM, Zhang Y, Li T, Culmsee C, Kogner P, Zhu C and Blomgren K (2017) Lithium protects hippocampal progenitors, cognitive performance and hypothalamus-pituitary function after irradiation to the juvenile rat brain. *Oncotarget*. In press.
- Sabel M, Sjölund A, Broeren J, Arvidsson D, Saury J-M, Gillenstrand J, Emanuelson I, Blomgren K* and Lannergren B* (*equal contribution) (2016) Effects of physically active video gaming on cognition and activities of daily living in childhood brain tumor survivors: A randomized pilot study. *Neuro-Oncology Practice*. doi: 10.1093/nop/npw020.
- Naylor AS, Bull C, Nilsson M, Björk-Eriksson T, Eriksson PS, Blomgren K* and Kuhn HG* (*Equal contribution) (2008) Voluntary running rescues hippocampal neurogenesis after cranial irradiation in the young postnatal mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105:14632-7.
- MAGNUS ESSAND** 64
Ramachandran M, Yu D, Dyczynski M, Baskaran S, Nelander S, Zhang L, Lulla A, Lulla V, Saul S, Dimberg A, Merits A, Leja-Jarblad J, Essand M. Safe and effective treatment of experimental neuroblastoma and glioblastoma using systemically administered triple micro-RNA-detargeted oncolytic Semliki Forest virus. *Clinical Cancer Research*, Sept 16, 2016. [Epub ahead of print.]
- Yu D, Leja-Jarblad J, Loskog A, Hellman P, Giandomenico V, Oberg K, Essand M. Preclinical evaluation of AdVince, an oncolytic adenovirus adapted for treatment of liver metastases from neuroendocrine cancer. *Neuroendocrinology* 21 July, 2016. [Epub ahead of print.]
- Ramachandran M, Jin C, Yu D, Eriksson F, Essand M. Vector-encoded *Helicobacter pylori* neutrophil activating protein promotes maturation of dendritic cells with Th-1 polarization and improved migration. *J Immunol*, 193: 2287-2296, 2014.
- KARIN FORSBERG NILSSON** 74
Xiong A, Kundu S, Forsberg M, Xiong Y, Bergström T, Paavilainen T, Kjellén L, Li JP, Forsberg-Nilsson K. Heparanase confers a growth advantage to differentiating murine embryonic stem cells, and enhances oligodendrocyte formation. *Matrix Biol*. 2016 Nov 23. pii: S0945-053X(16)30252-9. doi: 10.1016/j.matbio.2016.11.007.
- Kundu S, Xiong A, Spyrou A, Wicher G, Marinescu VD, Edqvist PD, Zhang L, Essand M, Dimberg A, Smits A, Ilan N, Vlodavsky I, Li JP, Forsberg-Nilsson K. Heparanase promotes glioma progression and is inversely correlated with patient survival mol cancer res. 2016 Aug 26. pii: molcanres.0223.2016.
- Truvé K, Dickinson P, Xiong A, York D, Jayashankar K, Pielberg G, Koltookian M, Murén E, Fuxelius H-H, Weishaup H, Swartling F, Andersson G, Hedhammar Å, Bongcam-Rudloff E, Forsberg-Nilsson K, Bannasch D, Lindblad-Toh K, Utilizing the dog genome in search for novel candidate genes involved in glioma development - Genome wide associated mapping followed by targeted massive parallel sequencing identifies a strongly associated locus PLoS Genetics. 2016 May 12;12(5):e1006000. doi: 10.1371/journal.pgen.1006000.
- BENGT HALLBERG** 73
The ALK inhibitor PF-06463922 is effective as a single agent in neuroblastoma driven by expression of ALK and MYCN. Guan J, Tucker ER, Wan H, Chand D, Danielson LS, Ruuth K, El Wakil A, Witek B, Jamin Y, Umapathy G, Robinson SP, Johnson TW, Smeal T, Martinsson T, Chesler L, Palmer RH, Hallberg B. *Dis Model Mech*. 2016 Sep 1;9(9):941-52. doi: 10.1242/dmm.024448. Epub 2016 Jul 7.
- Brigatinib, an anaplastic lymphoma kinase inhibitor, abrogates activity and growth in ALK-positive neuroblastoma cells, *Drosophila* and mice. Siaw JT, Wan H, Pfeifer K, Rivera VM, Guan J, Palmer RH, Hallberg B. *Oncotarget*. 2016 May 17;7(20):29011-22. doi: 10.18632/oncotarget.8508.
- FAM150A and FAM150B are activating ligands for anaplastic lymphoma kinase. Guan J, Umapathy G, Yamazaki Y, Wolfstetter G, Mendoza P, Pfeifer K, Mohammed A, Hugosson F, Zhang H, Hsu AW, Halenbeck R, Hallberg B, Palmer RH. *Elife*. 2015 Sep 29;4:e09811. doi: 10.7554/eLife.09811.
- THOMAS HELLEDAY** 70
Gad H, Koolmeister T, Jemth A-S, Eshtad S, Jacques SA, Ström CE, Svensson LM, Einarsdóttir B, Schultz N, Lundbäck T, Saleh A, Gokturk C, Baranczewski P, Svensson R, Strömberg K, Bräutigam L, Jacques-Cordonnier M-C, Desroses M, Gustavsson A-L, Bernstsson RPA, Gustafsson R, Olofsson R, Vikingsson S, Johansson F, Loseva O, Sanjiv K, Johansson L, Höglund A, Hagenkort A, Pham T, Altun M, Gaugaz FZ, Evers B, Henriksson M, Vallin K, Wallner O, Hammarström LGJ, Wiita E, Almlöf I, Axelsson H, Häggblad M, Jeppsson F, Martens U, Lundin C, Lundgren B, Granelli I, Jenmalm Jensen A, Artursson P, Nilsson JA, Stenmark P, Scobie M, Warpman Berglund U, Helleday T (2014) MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool. *Nature*. 508(7495):215-21.
- Huber K, Salah E, Radic B, Gridling M, Elkins JM, Stukalov A, Jemth A-S, Gokturk C, Sanjiv K, Pham T, Warpman Berglund U, Colinge J, Bennett KL, Loizou J, Helleday T, Knapp S, Superti-Furga G (2014) Stereospecific targeting of the genome integrity protein MTH1 in Ras-dependent cancer with (S)-crizotinib *Nature*. 508(7495):222-7.
- Helleday T. (2015) Poisoning Cancer Cells with Oxidized Nucleosides. *N Engl J Med*. 373(16):1570-1.
- MARIA HENNINGSSON** 68
Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani P-L, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology* 2006;7:379-391.
- Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, Borkhardt A, Kontny U, Klingebiel T, Berthold F, Janka-Schaub G, Klein C, Kabickova E, Klapper W, Attarbaschi A, Schrappe M, Reiter A, Berlin-Frankfurt-Munster g. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3115-21.
- Kurokawa T, Hase M, Tokuman N, Yoshida T. Immune reconstitution of B-cell lymphoma patients receiving CHOP-based chemotherapy containing rituximab. *Hematol Oncol* 2011;29:5-9.
- JOHN INGE JOHNSEN** 69
Baryawno N, Sveinbjörnsson B, Eksborg S, Chen C-S, Kogner P, Johnsen JI. Small molecule inhibitors of PI3K/Akt signaling inhibit Wnt/ β -catenin pathway crosstalk and suppress medulloblastoma growth. *Cancer Res* 70:266-76. 2010.
- Wickström M, Dyberg C, Milosevic J, Einvik C, Calero R, Sveinbjörnsson B, Sandén E, Darabi A, Siesjö P, Kool M, Kogner P, Baryawno B, Johnsen JI. The Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates MGMT gene expression in tumor cells and inhibition of Wnt signaling prevents chemoresistance. *Nat. Commun*. Nov 25;6:8904. doi: 10.1038/ncom2015.
- Larsson K, Kock A, Idborg H, Arsenian-Henriksson M, Johnsen JI, Korotkova M, Kogner P, Jakobsson P-J. The COX/PGE2 pathway is activated in a subset of high-risk neuroblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112(26):8070-5. 2015.
- BERTRAND JOSEPH** 76
Shen X, Burguillos MA, Osman AM, Frijhoff J, Carrillo-Jiménez A, Kanatani S, Augsten M, Saidi D, Rodhe J, Kavanagh E, Rongvaux A, Rrakli V, Nyman U, Holmberg J, Östman A, Flavell RA, Barragan A, Venero JL, Blomgren K, Joseph B. Glioma-induced inhibition of caspase-3 in microglia promotes a tumor-supportive phenotype. *Nat Immunol*. 2016 Nov;17(11):1282-1290. PubMed PMID: 27618552.
- Burguillos MA, Svensson M, Schulte T, Boza-Serrano A, Garcia-Quintanilla A, Kavanagh E, Santiago M, Viceconte N, Oliva-Martin MJ, Osman AM, Salomonsson E, Amar L, Persson A, Blomgren K, Achour A, Englund E, Leffler H, Venero JL, Joseph B, Deierborg T. Microglia-Secreted Galectin-3 Acts as a Toll-like Receptor 4 Ligand and Contributes to Microglial Activation. *Cell Rep*. 2015 Mar 4. pii: S2211-1247(15)00140-0. PubMed PMID: 25753426.
- Burguillos MA, Deierborg T, Kavanagh E, Persson A, Hajji N, Garcia-Quintanilla A, Cano J, Brundin P, Englund E, Venero JL, Joseph B. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity. *Nature*. 2011 Apr 21;472(7343):319-24. PubMed PMID: 21389984.
- SONIA LAÍN** 72
Laín S, Hollick JJ, Campbell J, et al. Discovery, in vivo activity, and mechanism of action of a small-molecule p53 activator. *Cancer cell*. 2008;13(5-2):454-463. doi:10.1016/j.ccr.2008.03.004.
- Staples OD, Hollick JJ, Campbell J, et al. Characterization, chemical optimization and anti-tumour activity of a tubulin poison identified by a p53-based phenotypic screen. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2008;7(21):3417-3427.
- Li L, Osdal T, Ho Y, et al. SIRT1 Activation by a c-MYC oncogenic network promotes the maintenance and drug

resistance of human FLT3-ITD acute myeloid leukemia stem cells. *Cell stem cell*. 2014;15(4):431-446. doi:10.1016/j.stem.2014.08.001.

ANGELICA LOSKOG/GUNILLA ENBLAD 58
Karlsson H, Svensson E, Gigg C, Jarvius M, Ohlsson Stromberg U, Savoldo B, Dotti G, Loskog A. Evaluation of intracellular signaling downstream chimeric antigen receptors. *Plos One*. 2015, 10:e0144787.

Enblad G, Karlsson H, Loskog S I A. CAR-T-cell therapy – physical barriers and immunosuppression in lymphoma. *Human Gene Ther*. 2015, 26:498-505.

Karlsson H S C, Lindqvist C A, Fransson M, Paul Wetterberg G, Nilsson B, Essand M, Nilsson K, Frisk P, Jernberg-Wiklund H, Loskog, S I A. ABT-737 blockade of Bcl-2 family apoptosis inhibitors sensitizes B-cell tumors to CAR-T-cell killing. *Cancer Gene Ther*. 2013, 20:386-393.

ANDREAS LUNDQVIST 63
IL-15 activates mTOR and primes stress-activated gene expression leading to prolonged antitumor capacity of NK cells. Mao Y, van Hoef V, Zhang X, Wennerberg E, Lorent J, Witt K, Masvidal L, Liang S, Murray S, Larsson O, Kiessling R, Lundqvist A. *Blood*. 2016 Sep 15;128(11):1475-89. doi: 10.1182/blood-2016-02-698027.

Human anaplastic thyroid carcinoma cells are sensitive to NK cell-mediated lysis via ULBP2/5/6 and chemoattract NK cells. Wennerberg E, Pfefflerle A, Ekblad L, Yoshimoto Y, Kremer V, Kaminskyy VO, Juhlin CC, Höög A, Bodin I, Svjataoha V, Larsson C, Zedenius J, Wennerberg J, Lundqvist A. *Clin Cancer Res*. 2014 Nov 15;20(22):5733-44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0291.

Inhibition of tumor-derived prostaglandin-e2 blocks the induction of myeloid-derived suppressor cells and recovers natural killer cell activity. Mao Y, Sarhan D, Steven A, Seliger B, Kiessling R, Lundqvist A. *Clin Cancer Res*. 2014 Aug 1;20(15):4096-106. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0635.

KARL-JOHAN MALMBERG 62
Liu LL, Landskron J, Ask EH, Enqvist M, Sohlberg E, Traherne JA, Hammer Q, Goodridge JP, Larsson S, Jayaraman J, Oei VY, Schaffer M, Tasken K, Ljunggren HG, Romagnani C, Trowsdale J, Malmberg KJ*, Beziat V*. Critical Role of CD2 Co-stimulation in Adaptive Natural Killer Cell Responses Revealed in NKG2C-Deficient Humans. *Cell Rep*. (IF 7.9) 2016;15(5):1088-99. EndFragment * Shared last author.

Beziat V, Liu LL, Malmberg JA, Ivarsson MA, Sohlberg E, Bjorklund AT, Retiere C, Sverremark-Ekstrom E, Traherne J, Ljungman P, Schaffer M, Price DA, Trowsdale J, Michaelsson J, Ljunggren HG, Malmberg KJ. NK cell responses to cytomegalovirus infection lead to stable imprints in the human KIR repertoire and involve activating KIRs. *Blood*. (IF 11.8) 2013;121(14):2678-88.

Liu LL, Pfefflerle A, Yi Sheng VO, Bjorklund AT, Beziat V, Goodridge JP, Malmberg KJ. Harnessing adaptive natural killer cells in cancer immunotherapy. *Mol Oncol*. (IF 5.3) 2015.

JONAS MATSSON 56
CAR therapy: the CD19 paradigm. Sadelain M. *J Clin Invest*. 2015 Sep;125(9):3392-400. doi: 10.1172/JCI80010. Review.

CD19 CAR-therapy for acute lymphoblastic leukemia. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I, Park J. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e360-3. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e360. Review.

T-cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, Fry TJ, Orentas R, Sabatino M, Shah NN, Steinberg SM, Stronck D, Tschernia N, Yuan C, Zhang H, Zhang L, Rosenberg SA, Wayne AS, Mackall CL. *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):517-28.

KRISTINA NILSSON 82
Comparative proton and photon treatment planning in pediatric patients with various diagnoses. I Kristensen, K Nilsson, P Nilsson. *International Journal of Particle Therapy* 2015: Fall 2015, Vol. 2, No. 2, pp. 367-375.

It is tough and tiring but it works – children’s experiences of undergoing radiotherapy. Engvall G, Ångström-Brännström C, Mullaney T, Nilsson K, Wickart-Johansson G, Svärd AM, Nyholm T, Lindh J, Lindh V. *PLoS One*. 2016 Apr 7;11(4).

Practice patterns of photon and proton pediatric image guided radiation treatment: Results from an international pediatric research consortium. Alcorn SR, Chen MJ, Claude L, Dieckmann K, Ermoian RP, Ford EC, Malet C, MacDonald SM, Nechesnyuk AV, Nilsson K, Villar RC, Winey BA, Tryggstad EJ, Terezakis SA. *Pract Radiat Oncol*. 2014 Sep-Oct;4(5):336-41.

CORNELIS PRONK 65
C J Pronk, D Turkiewicz, K Vult von Steyern, MEhinger, J Dykes, J Toporski (2016). Transplantation of haploidentical TcRalphabeta-depleted hematopoietic cells allows for optimal timing and sustained correction of the metabolic defect in children with infantile osteopetrosis. *J Bone Miner Res*., jul 22. Doi 10.1002/jbmr.2921.

A Rundberg Nilsson, S Soneji, S Adolfsson, D Bryder, C J Pronk (2016). Human and murine hematopoietic stem cell aging is associated with functional impairments and intrinsic megakaryocytic/erythroid bias. *PLoS One*. 11:e0158369.

A Rundberg Nilsson, C J Pronk and D Bryder (2015). Probing hematopoietic stem cell function using serial transplantation; seeding characteristics and the impact of stem cell purification. *Journal of Experimental Hematology, Exp Hematol*. 2015 Sep;43(9):812-7.

SVEN PÅHLMAN 77
Holmquist-Mengelbier L*, Fredlund E*, Löfstedt T, Noguera R, Navarro S, Nilsson H, Pietras A, Vallon-Christersson J, Borg Å, Gradin K, Poellinger L, Pålman S. Recruitment of HIF-1 α and HIF-2 α to common target genes is differentially regulated by time and oxygen conditions in neuroblastoma – HIF-2 α promotes an aggressive neuroblastoma phenotype. *Cancer Cell* 10 (2006) 413-423. *Equal contribution.

Pietras A, Gisselsson D, Öra I, Noguera R, Beckman S, Navarro S and Pålman S: High levels of HIF-2 α highlight an immature neural crest-like neuroblastoma cell cohort located in a perivascular niche. *J Pathol* 214 (2008) 482-488.

Braekeveldt N, Wigerup C, Gisselsson D, Mohlin S, Merselius M, Beckman S, Jonson T, Börjesson A, Backman T, Tadeo I, Berbegall AP, Öra I, Navarro S, Noguera R, Pålman S and Bexell D. Neuroblastoma patient-derived orthotopic xenografts retain metastatic patterns and geno- and phenotypes of patient tumours. *Int J Cancer* (2015) Mar 1;136(5):E252-61. doi: 10.1002/ijc.29217. Epub 2014 Oct 7.

MICHAEL UHLIN 57
Quality of the hematopoietic stem cell graft affects the clinical outcome of allogeneic stem cell transplantation. Watz E, Remberger M, Ringden O, Ljungman P, Sundin M, Mattsson J, Uhlin M. *Transfusion*. 2015 May 13.

Alpha/beta T-cell depleted grafts as an immunological booster to treat graft failure after hematopoietic stem cell transplantation with HLA-matched related and unrelated donors. Rådestad E, Wikell H, Engström M, Watz E, Thunberg S, Sundberg B, Uzunel M, Mattsson J, Uhlin M. *J Immunol Res*. 2014;2014:578741.

Risk factors for Epstein Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Maeurer M, Ringden O, Winiarski J, Ljungman P, Remberger M, Mattsson J. *Haematologica*, 2014 Feb;99(2):346-52.

KARIN WÅRDELL 80
Haj-Hosseini N, Richter J, Hallbeck M, Wårdell K, Low dose 5-aminolevulinic acid: Implications in spectroscopic measurements during brain tumor surgery. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* (2015).

Rejmstad P, Åkesson G, Åneman O, Wårdell K, A laser doppler system for monitoring cerebral microcirculation: implementation and evaluation during neurosurgery. *Med Biol Eng Comput*. 2016 Jan;54(1):123-31.

Richter J, Haj-Hosseini N, Andersson-Engels S, Wårdell K, Fluorescence spectroscopy measurements in ultrasonic navigated resection of malignant brain tumors. *Lasers in Surgery and Medicine*, 43(1):8-14, 2011.

Richter J O, Neda Haj-Hosseini N, Hallbeck M, Wårdell K, Combination of hand-held probe and microscopy for fluorescence guided surgery in the brain tumor marginal zone, accepted, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2017.

Index

Forskare och kliniker som medverkar
i Barncancerrapporten 2017.

Klas Blomgren.....	26, 52, 81
Gabriele Escherich.....	84
Gunilla Enblad.....	58
Magnus Essand.....	64
Karin Forsberg Nilsson.....	74
Bengt Hallberg.....	73
Arja Harila Saari.....	67
Thomas Helleday.....	70
Maria Henningsson.....	68
Mats Heyman.....	82
John Inge Johnsen.....	69
Bertrand Joseph.....	76
Per Kogner.....	30
Sonia Laín.....	72
Gustaf Ljungman.....	79
Angelica Loskog.....	58
Andreas Lundqvist.....	63
Karl-Johan Malmberg.....	62
Jonas Mattsson.....	56
Karin Mellgren.....	45
Håkan Mellstedt.....	55
John Moppett.....	84
Kristina Nilsson.....	82
Cornelis Pronk.....	65
Sven Påhlman.....	77
Ulrika Sandvik.....	50
Michael Uhlin.....	57
Anne Uyttebroeck.....	84
Karin Wårdell.....	80

BARNCANCERRAPPORTEN 2017

Sedan 1970-talet har överlevnaden i barncancer ökat rejält. I dag blir omkring 80 procent fria från sin cancer, men de senaste åren har utvecklingen inte gått i samma takt. 80 procent räcker inte. Inget barn ska dö i cancer.

Och det finns hopp. Den nya generationens behandlingar av cancer – som är i fokus i Barncancerrapporten 2017 – kan bidra till det genombrott som behövs för att betydligt fler barn ska överleva.

Då gäller det samtidigt att forskarna får pengar och tid till sin forskning – och att de upptäckter som görs i laboratorierna prövas kliniskt på barn för att så småningom bli till nya behandlingar. I Barncancerrapporten 2017 förklarar vi varför majoriteten av nya cancerläkemedel inte testas på barn – och vad som krävs för en förändring.

Barncancerrapporten 2017
är producerad av Barncancerfonden
med PostkodLotteriet som medfinansör.



Barncancerfonden, Box 5408, 114 84 Stockholm. Besöksadress: Hälsingegatan 49

Telefon: 08-584 209 00 Pg: 90 20 90-0 Bg: 902-0900

e-post: info@barncancerfonden.se Internet: www.barncancerfonden.se