

# BARNCANCER FONDEN



*På tröskeln till en*  
**barncancer-  
revolution**

# Det här är Barncancerfonden

Sedan starten för mer än fyrtio år sedan har Barncancerfonden haft en tydlig uppgift – att bekämpa barncancer. Sprunget ur drabbade familjers gemensamma engagemang har vi skapat vår egen roll i samhället där vi arbetar hårt för bästa möjliga vård- och livssituation för de barn som blir sjuka. Barncancerfonden är idag den enskilt största svenska finansören av barncancerforskning.

Varje dag insjuknar ett barn i cancer. Trots forskningens framsteg så är barncancer den vanligaste dödsorsaken till följd av sjukdom hos barn. Dessutom har långt fler än varannan överlevare komplikationer livet ut, många med svåra besvär. Det kan vi inte acceptera. Därför erbjuder vi både akut och långsiktigt stöd för barn, familjer och överlevare tillsammans med våra sex regionala föreningar. Därför sprider vi kunskap och bedriver viktigt påverkansarbete för att förbättra förutsättningarna för alla barn och anhöriga som drabbas. Och därför fortsätter vi bidra till svensk barncancerforskning.

Totalt har Barncancerfonden bidragit med över 3,5 miljarder till världsledande forskning som gör behandlingarna elakare mot cancer och snällare mot barnen. Men inget hade varit möjligt utan våra givare. Barncancerfonden finansieras utslutande genom stöd från privata givare och företag, både stora och små. Att vi förvaltar våra medel så att varje insamlad krona gör så stor skillnad som möjligt är en av de viktigaste delarna i vårt uppdrag. ●

## Därför finns Barncancerfonden

- **350 barn drabbas** av barncancer varje år i snitt. Drygt 50 barn dör. Det kan vi inte acceptera.
- **50% till 85%**. För femtio år sedan överlevde bara hälften av de barn som drabbats av cancer, idag överlever sex av sju.
- **750–800 barn** är under cancerbehandling i Sverige. Det är barn och familjer som behöver akut och långsiktigt stöd.
- **12 000 barncanceröverlevare** har vi i Sverige. Men en cancerbehandling är tuff för växande barn och unga, och många lider av komplikationer livet ut.
- **7 av 10 barncanceröverlevare** drabbas av sena komplikationer efter avslutad behandling, varav 30% har svåra och potentiellt livshotande komplikationer.



Foto: Helena Kyök

## Redaktion

**SKRIBENT** Lisa Kirsebom  
**ART DIRECTOR** Malin Trotzig  
**OMSLAGSILLUSTRATION** Mia Nilsson  
**REDAKTÖR** Sofie Falkkloo  
**REDAKTÖR** Annakarin Svenningsson  
**FORSKNINGSSAMORDNARE** Monika Ehnman  
**TRYCK** Sib-Tryck, 2023

## Redaktionsråd

**JENS SCHOLLIN**, styrelseordförande  
 Barncancerfonden, senior professor,  
 Örebro universitet

**PER-ERIK SANDSTRÖM**, barnonkolog Umeå  
 universitetssjukhus, forskare, institutio-  
 nen för klinisk vetenskap,  
 Umeå universitet

**MATS HEYMAN**, barnonkolog och  
 överläkare Astrid Lindgrens barnsjukhus,  
 docent, universitetslektor, institutionen  
 för kvinnors och barns hälsa, Karolinska  
 Institutet

**PER KOGNER**, barnonkolog Astrid  
 Lindgrens Barnsjukhus, professor,  
 institutionen för kvinnors och barns  
 hälsa, Karolinska Institutet

**KARIN MELLGREN**, barnonkolog  
 Drottning Silvias Barnsjukhus,  
 professor, avdelningen för pediatrik,  
 Göteborgs universitet

**NINIB BARYAWNO**, senior forskare och  
 docent, institutionen för kvinnors och  
 barns hälsa, Karolinska Institutet

**PERNILLA PERGERT**, docent, senior  
 forskare, institutionen för kvinnors  
 och barns hälsa, Karolinska Institutet

**LINDA FOGELSTRAND**, universitetets-  
 lektor, avdelningen för laboratorie-  
 medicin, institutionen för biomedicin,  
 Göteborgs universitet

**ANNA HAGSTRÖM**, Universitetslektor,  
 Avdelningen för klinisk genetik, Lunds  
 Universitet

**BRITT-MARIE FROST**, forskningschef,  
 Barncancerfonden

**KERSTIN SOLLERBRANT**, senior expert,  
 Barncancerfonden

**LISA KIRSEBOM**, frilansskribent

# ”Var med oss och ta klivet”

**F**ör bara fem år sedan hade vi inte vågat påstå att vi står inför en barncancerrevolution. Det gör vi nu. De första stora kliven togs under 1970- och 80-talen då överlevnaden ökade kraftigt tack vare förbättrad användning av cytostatika. Decennierna som följde ökade överlevnaden ytterligare genom nya kombinationer av behandlingar, och framför allt förbättrad omvårdnad. Under 2000-talet nådde överlevnaden 85 procent och där är vi fortfarande.

En av orsakerna till stagnationen är bristen på nya behandlingar. Barncancer är inte vuxencancer utan ett samlingsnamn för ett hundratal sällsynta diagnoser som ofta helt saknar motsvarighet bland de vanligaste cancerformerna hos vuxna. Under de senaste tio åren har ungefär 150 nya läkemedel nått vuxenonkologin och förbättrat prognosen betydligt. Under samma tidsperiod har endast nio nya läkemedel blivit godkända för barn.

**Men nu har något hänt.** Nya tekniker har öppnat dörren för möjligheter vi inte vågat drömma om. De kvalitetsregister och biobanker som Sverige är internationellt känt för, och som Barncancerfonden finansierar, har nu visat sig innehålla det guld, i form av data, som behövs för att ta nästa steg inom barncancerforskning och omvårdnad.

Dessa framsteg gör att vi nu står på tröskeln till en barncancerrevolution. Vi kommer i framtiden i ännu högre grad kunna kombinera precisionsmedicin – mer skraddarsydd behandling utifrån exaktare diagnostik – med helt nya typer av läkemedel där AI kan bidra med en ytterligare dimension. Vi kan redan nu se hur barn som Vilfred och Noel överlevt tack vare forskningsframsteg i form av individuellt anpassade behandlingar som är elakare mot cancer och snällare mot barnen. Läs om barnen, och om forskarna och läkarna som revolutionerar behandlingarna.

**Nu krävs mer forskning** och innovation för att rädda fler barn till livet, och för att minska komplikationerna av de tuffa behandlingarna. Men en innovation är inte en framgång förrän den börjar användas – den måste tas i bruk för att rädda liv. Här kan inte forskningen ensam vara drivande, utan hela samhället såväl näringsliv, offentliga aktörer som civilsamhället måste bidra.

Steg över tröskeln är möjligt, med gemensamma krafter kan vi rädda fler liv. ●

Ola Mattsson, generalsekreterare Barncancerfonden



Ola Mattsson

Foto: Anna Schoni

”Nya tekniker har öppnat dörren för möjligheter vi inte vågat drömma om”



## Innehåll

### 3. LEDARE

På tröskeln till en barncancerrevolution

### 6. BARNONKOLOGISKA FRAMSTEG

Är vi på väg mot en barncancerrevolution?

### 10. KLINISK FORSKNING

Forskningen bär och driver barncancervården

### 16. IMMUNTERAPI

Innovativ CAR-T-forskning i Uppsala

### 18. DIAGNOSER

Barncancer är många olika sjukdomar

### 22. LEUKEMIER

Svensk forskning räddar fler barn med leukemi

### 28. INTERNATIONELLT

Nytt regelverk behövs för fler och nya behandlingar

### 30. SMÄRTA OCH OMVÅRDAD

Mer kunskap behövs om smärta och omvårdnad

### 32. GMS BARNCANCER

Genkartläggning för snabbare och säkrare diagnos

### 38. ÄRFTLIGHETSFORSKNING

Kunskapen växer om medfödd cancerrisk

### 40. PRECISIONSMEDICIN

"Vi tänkte bara på om han skulle överleva"

### 46. PRECISIONSMEDICIN

ALK-hämmarna – livräddare med färre biverkningar

### 50. STRÅLBEHANDLING

Modern strålbehandling med millimeterprecision

### 53. PONGGLIOM

Vägen till ökad överlevnad i ponggliom

### 54. OPERATION

Ny teknik vässar kirurgin

### 57. OPERATION

Bilderna avgörande för högriskoperation

### 58. FORSKNINGSFRASTRUKTUR

Svenska register och biobanker alltmer värdefulla

### 60. GENETISKA RISKFAKTORER

Nyfunnen genvariant ska ge kunskap om barns hjärntumörer



# s 46

Från dödligt sjuk av biverkningar till friskförklarad. Läs historien om Vilfred som tack vare genetisk diagnostik kunde få rätt behandling och som första neuroblastomdrabbade barn i Sverige bli hjälpt av ALK-hämmare.

### 62. PREKLINISK FORSKNING

"Kunskap om immunförsvaret kan ge nya läkemedel"

### 64. PALLIATIV VÅRD

Familjer får stöd att tala om det svåraste

### 66. PALLIATIV VÅRD

"Alla i personalen såg verkligen Allie"

### 70. SENA KOMPLIKATIONER

Ökat fokus på forskning om sena biverkningar

### 72. SENA KOMPLIKATIONER

Mer stöd behövs i fråga om sex och relationer

### 74. ORDLISTA

Foto: Magnus Liam Karlsson

# Är vi på väg mot en barncancerrevolution?

Barncancerforskningen har gjort enorma framsteg sedan 1940-talets tidiga upptäckter som banade väg för cytostatika. Nu kommer alltmer avancerade tekniker som möjliggör både förfinade diagnoser och mer individanpassade behandlingsstrategier. Precisionsmedicinen är här för att stanna.

**B**arnoncologin har sedan införandet av cytostatika i slutet av 40-talet sett ständigt förbättrade överlevnadssiffror. Men sedan millennieskiftet har de flesta överlevnadskurvorna stagnerat och en intensifiering av de konventionella behandlingsstrategierna verkar inte bidra till ökad överlevnad utan däremot öka risken för svåra biverkningar. Under de senaste åren har dock nytt hopp väckts: utvecklingen av molekylärgenetisk diagnostik och nya målstyrda läkemedel. Olika typer av biomarkörer är till hjälp när vi vill följa hur läkemedlen verkar, men också nya immunoterapier, som CAR-T-behandling, förväntas leda till att fler barn överlever samtidigt som de sena komplikationerna minskar. Nya metoder och möjligheter till uppföljning väcker också hoppet om att återfall kan förhindras eller upptäckas tidigare. ●

## 1940-talet

- Sedan 1930-talet var det känt att folsyra stimulerar tillväxten av lymfocyter. Ett av de första exemplen på klinisk läkemedelsutveckling inom barncancer var när patologen **Sidney Farber** vid Harvard Medical School testade olika folsyraantagonister mot lymfatisk leukemi. Hans tidiga upptäckter banade väg för dagens cytostatikabehandling.



## 1967

- **Svenska Barnleukemigruppen** bildas. Gruppen arbetar för att på nationell basis säkerställa högkvalitativ diagnostik och behandling av leukemi för att stärka behandlingsresultaten och minimera risken för sena komplikationer.

## 1970-talet

- Man har sedan slutet av 40-talet känt till att cytostatika angriper snabbt växande celler, att det finns olika klasser av cytostatika och att de verkar på olika sätt. Under 1970-talet börjar läkare kombinera cytostatika med olika verkningsmekanismer för att nå bättre behandlingseffekt.

## 1971

- De första bencmängstransplantationerna genomförs på barn med akut lymfatisk leukemi (ALL).

## 1974

- **Vårdplaneringsgruppen för solida tumörer hos barn** bildas. Här samlas specialister i barnoncologi (barnkirurgi, strålterapi, patologi och ortopedisk kirurgi) från alla landets barnoncologiska centra tillsammans med barnläkare från länssjukhusen.



## 1991

- Barncancerfonden anordnar sin första fortbildning i barnoncologi för läkare och sjuksköterskor.

## 1990

- Multiterapi, kombination av flera cytostatika, introduceras i skräddarsydda behandlingsprotokoll.



## 1987

- Första uppföljningsmottagningen för vuxna som har haft barncancer startar i Lund.

## 1985

- Alla universitetssjukhus får MR-kameror för hjärnundersökningar vilket förbättrar arbetet med att sätta diagnos.

## 1983

- Barncancerfonden inrättar den första forskningsnämnden för granskningar av ansökningar. Förutom specialister inkluderas två representanter från Barncancerfondens föreningar för att bevaka patienter och anhörigas intressen.

## 1982

- Den 1 januari bildas **Barncancerfonden**.
- **The Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology** bildas för ett ökat nordiskt samarbete mellan forskning och behandling.
- **Svenska barncancerregistret** startar. Syftet är att främja utvecklingen av barnoncologisk behandling.

## 1979

- Nordens första barncanceravdelning med 10 vårdplatser öppnar på Karolinska sjukhuset.

## 1993

- **Vårdplaneringsgruppen för CNS-tumörer**, tumörer i centrala nervsystemet bildas bestående av barnoncologer, barnneurologer, neurokirurger, radioterapeuter, neuropatologer samt konsultsjuksköterskor för barn med CNS-tumörer från Sveriges barnoncologiska centra.

## 1997

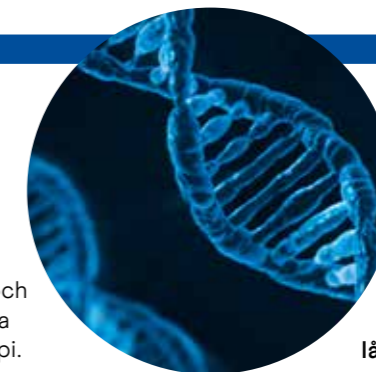
- Det nationella nätverket för konsultsjuksköterskor inom barncancervård bildas. Konsultsjuksköterskor fungerar som en länk mellan sjukhuset och samhället.

## 1998

- Den nordiska organisationen för barncancervård, **Nordic Society of Pediatric Oncology Nurses**, startar.

## 2000

- **Svenska barnradioterapigruppen** startar sin verksamhet. Gruppen består av onkologer som är kliniskt verksamma inom barnradioterapi och sjukhusfysiker från Sveriges alla sjukvårdsregioner. Målet är att verka för utbildning, kvalitetssäkring och riktlinjer för barnradioterapi i Sverige och att vara rådgivande organ i olika frågor kring barnradioterapi.



## 2002

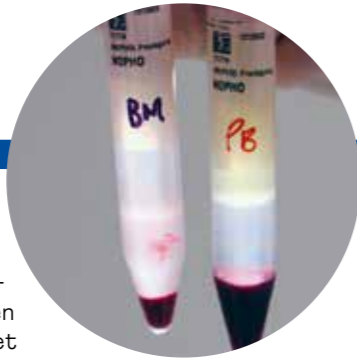
- Barncancerfonden firar 20 år. Bland annat genom att utlysa två professors-tjänster inom barnoncologi i samarbete med universiteten.
- **Svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning** bildas.

2003

• **HUGO-projektet** avslutas. Det innebär att alla mänskliga gener avkodats (sekvenserats). Det möjliggör i sin tur studier av den normala genuppställningen och ärftliga mutationer för cancerutveckling.

2006

• Barnonkologin blir en egen grenspecialitet inom barnmedicin efter ett förslag från Barncancerfonden.  
• Arbetet med att bygga **NOPHO Leukemia Biobank** inleds.  
• Fluorescerande ämnen införs vid operationer. De hjälper kirurgerna att operera gliom och ta bort mer av tumören och spara omgivande vävnad.



2007

• **Neuralt BarnCancerNätverk i Sverige** startar genom att Barncancerfonden genomför en riktad satsning på 100 miljoner kronor. NBCNS är ett nationellt forskningsnätverk som samordnar och stimulerar forskning gällande tumörer i centrala och perifera nervsystemet. Första prioritet var skapandet av en nationell tumörbiobank.

2010

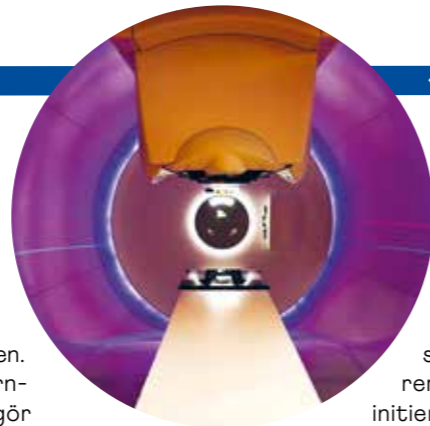
• **Barntumörbanken** startar sin verksamhet. I Barntumörbanken samlas vävnadsprover från barn som drabbats av hjärntumörer eller andra solida tumörer. Det första etikillståndet var för CNS-tumörer, perifera neurala tumörer och neuroblastom. 2015 fick man nytt etikillstånd och biobanksavtal för alla solida tumörer hos barn.



Foto: Martin Stenmark

2016

• **Enheten för tidiga kliniska studier HOPE** invigs som ett samarbete mellan Astrid Lindgrens Barnsjukhus och Karolinska Institutet tack vare ett föräldrainitiativ och Barncancerfonden.  
• Sverige ansluter sig till den internationella **INFORM-studien**. Helgenomsekvensering görs också via Barntumörbanken.  
• **WHO** presenterar ett nytt klassificeringssystem för hjärntumörer. I nya systemet ingår en genetisk tumörkarta som gör det möjligt att urskilja tumörer som svarar olika på behandling.



2015

• Barntumörbanken utökar sin vävnads-samling till att omfatta alla solida barntumörer i Sverige, och initierar helgenomsekvensering.

2014

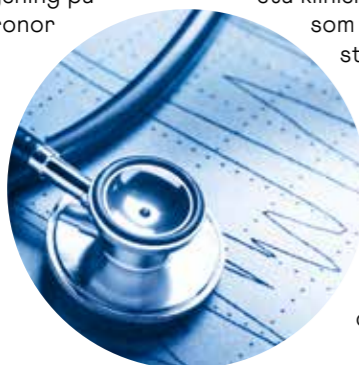
• **Skandionkliniken** i Uppsala, Nordens första anläggning för cancerbehandling med protonstrålning, startar sin verksamhet.  
• De första molekylärgenetiska analyserna av barncancerprover görs av **Barntumörbanken** i samarbete med SciLifeLab.

2012

• Den första **CAR-T-behandlingen** i världen ges till en 6-årig flicka med återfall i akut lymfatisk leukemi (ALL) i USA. CAR-T är en typ av immunterapi som går ut på att immunförsvarets T-celler (vita blodkroppar) omprogrammeras så att de mer effektivt kan identifiera och förgöra cancerceller.

2017

• **Barncancerfonden** och **Hjärt-Lungfonden** gör en gemensam utlysning på fem miljoner kronor för att främja forskning om kopplingen mellan barn-cancer och hjärtsjukdomar.



2018

• **Prövningsenhet barn** invigs i Göteborg. Det är Sveriges första kliniska prövningsenhet som inriktar sig på att stödja hela spektret av subspecialiteter inom barn som till exempel barnonkologi barnmedicin, barnkirurgi, barnkardiologi, barnanestesiologi och barn- och ungdomspsykiatri.

2019

• Barncancerfonden beslutar att finansiera projektet **Genomic Medicine Sweden Barncancer** (GMS Barncancer).  
• Första CAR T-terapierna för barn med akut lymfatisk leukemi (ALL) godkänns i Sverige.  
• Provtagning på pongliom, hjärnstamsgliom, blir möjligt. Genom ny teknik kan biopsier tas för att få tillgång till vävnad och möjliggöra forskning och utveckling av behandlingar för den idag obotliga sjukdomen.

2021

• För första gången får ett cancersjukt barn i Sverige ett precisionsläkemedel som ett resultat av GMS Barncancers analys.  
• Den första uppsättningen helgenomsekvenserade solida barntumörer görs tillgänglig för sekundär användning i ett externt forskningsprojekt av Barntumörbanken.  
• Den svenska ALK-gruppen bildas.



Foto: Sofia Sabel

2022

• Barncancerfondens nya finansieringsstrategi börjar gälla. Strategin har tagits fram med hjälp av forskare och internationella experter och innehåller fleråriga satsningar centrala för att fler cancerdrabbade barn ska överleva med så få komplikationer som möjligt. Strategin ska också bidra till bästa möjliga omvårdnad och omhändertagande efter genomgången cancersjukdom.  
• Helgenomsekvensering blir en del av rutindiagnostiken för alla barncancerpatienter i Sverige tack vare projektet GMS Barncancer.

# Forskning bär och driver barncancer-vården

Hundra nya patienter om året kommer till Göteborgs barncancercentrum. Här ges alla sorters behandling utom strålning, och nästan varje barn ingår i en forskningsstudie.

**V**id Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg finns Sveriges största barncancercentrum. Hit kommer hundra nyinsjuknade barn om året med alla typer av cancerdiagnoser, från hela Västsverige ända upp till Värmland och bort till Jönköping. Här genomförs operationer, cytostatikabehandlingar, stamcells-transplantationer och dessutom ges moderna precisionsbehandlingar, som CAR-T-celler och ALK-hämmare. Allt utom strålbehandling, som ges på Sahlgrenska universitetssjukhuset en kort bilresa bort.

Karin Mellgren är barnonkolog, adjungerad professor och överläkare, och har arbetat här sedan 1990-talet, de senaste fem åren som verksamhetschef. När vi möts berättar hon glatt att hon så sent som dagen före har avslutat det uppdraget och ska inleda en halv-

tidstjänst som forskare med finansiering från Barncancerfonden. Den andra halvan ska hon arbeta som klinisk läkare.

#### Del av arbetet att skapa trygghet

Hon talar med värme om sin arbetsplats och de skickliga kollegorna, hur jobbet är krävande men också givande för den som orkar ge av sig själv till patienterna. De familjer som kommer hit har just sett livet ta en omskakande vändning.

– I många fall har det bara gått några timmar sedan föräldrarna sökte vård för sitt barn på akutmottagning eller vårdcentral för något de kanske trodde var en svår förkylning. Nu är de hos oss för en stor utredning. Det är förstas otroligt omskakande och traumatiskt, säger Karin Mellgren.

Även den chockade familjen är en del av ►

Samarbete och kliniska studier är det som Karin Mellgren lyfter fram som viktigast för att barncancerforskningen och vården ska fortsätta att utvecklas.

Foto: Sofia Sabel



Foto: Sofia Sabel

► vardagen för personalen. De arbetar mycket med att skapa trygghet för de anhöriga, informera lagom men tydligt, utreda snabbt och säkra att det finns återkommande kontaktpersoner.

Så snart provsvaren ger besked om diagnosen har läkarna behandlingsprotokoll att utgå från som anger exempelvis typ och dos av cytostatika. Protokollen utarbetas och utvecklas kontinuerligt i internationella samarbeten. De innebär en viktig trygghet både för läkaren och patienten.

#### Hjärtat i barnonkologin

– Många barncancerformer är extremt ovanliga. Efter så många år på ett stort center är det fortfarande många sjukdomar som jag aldrig har sett, och flera som jag bara sett en eller två gånger. Självt har jag arbetat mycket med lymfomsorter som kanske drabbar ett barn i Norden varje år. Då skulle det vara väldigt svårt att välja behandling bara utifrån sin egen erfarenhet, säger Karin Mellgren.

Lösningen är att kombinera den egna erfarenheten med kunskapen i behandlingsprotokollen, och diskutera med kollegor. Dessutom utvärderas effekterna av varje behandling med hjälp av registerdata från både Sverige

Att skapa trygghet för anhöriga är viktigt för personalen. Det görs bland annat genom att utse kontaktpersoner, informera lagom men tydligt och utreda så snabbt som möjligt.

och grannländerna. När man lägger samman fler fall kan små variationer bli synliga, som att en viss genetisk mutation i tumören innebär högre risk för återfall och motiverar tyngre behandling. En majoritet av barnen som behandlas på Göteborgs barncancercenter ingår i forskningsstudier, så kallad protokollforskning, för att sådana uppföljningar ska kunna göras.

– Den sortens studier, där man testar i vilket sammanhang en behandling gör bäst nytta, är hjärtat i barnonkologin. Så har vi arbetat i fyrtio år, i stora samarbeten där läkarna gör exakt likadant vid centra i många länder. Utan det hade överlevnadssiffrorna varit mycket lägre, säger Karin Mellgren.

Det forskningsprojekt hon själv ska leda är av det slaget. Där jämförs olika förbehandlingsinför stamcellstransplantationer som ges till barn med svår leukemi.

#### Behandlingsval ofta komplicerade

Trots de tydliga protokollen är behandlingsvalen ofta komplicerade. Det är ingen självklarhet vad som ger maximal effekt utan onödigt stora biverkningsrisker. Om patienten inte svarar på den första behandlingen, eller återfaller, är det ännu svårare. Det betyder att

cancerformen är mer ovanlig än man trodde och det krävs ett mått av detektivarbete för att lista ut varför förstahandsvalet inte fungerade.

– I dag har vi dessutom alltmer kunskap om vad olika typer av behandlingar kan ge för effekter på lång sikt. Det betyder att vi kan behöva välja mellan en behandling vi vet är bra, men som vi också vet kan ge skador längre fram, och en annan som potentiellt är mindre skadlig – men som vi inte vet säkert om den är lika bra.

#### Forskning ger mycket extra arbete

Att forskning är en bärande del av barncancer vården innebär mycket pappersarbete. Patienter ska registreras i studier, insatser ska dokumenteras, samtycke inhämtas från familjen.

– När jag ska informera en familj om hur vi arbetar måste jag också komma med en hel packe forskningssamtycken. Jag lägger mycket av min arbetstid på att skriva och arkivera samtyckena. Det är ju lagligt och riktigt, och det har ökat säkerheten för patienterna, men det ställer krav på sjukvården som vi inte riktigt kan svara upp mot med vår bemanning och organisation. När arbetsbördan blir väldigt stor skulle man egentligen behöva kompensera genom att anställa fler läkare, säger Karin Mellgren.

Det händer också att barn vid Göteborgs barncancercenter ingår i forskningsstudier där de får prova en helt ny behandling. Det är möjligt tack vare att en av Sveriges två kliniska provningsenheter för barn finns här. Den andra är HOPE-kliniken vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm. Studierna är i allmänhet internationella, för att fallen ska bli tillräckligt många för att forskarna ska kunna dra säkra slutsatser.

#### Vill kunna flytta forskningen till barnet

Att inkludera barn i forskningsstudier medför en del etiska utmaningar. Mindre barn fattar inte beslut åt sig själva utan företräds av föräldrarna, vilket ställer extra höga krav på forskaren. Det gäller att väga in alla aspekter av barnets mående. En utmaning som Karin Mellgren lyfter fram är att forskningen bedrivs på några få centra, medan barnen bor i hela landet.

– Om en experimentell behandling ska ges i en fas där man inte har annat att erbjuda, ofta i livets slutskede – då är det klart diskutabelt om det är etiskt riktigt att låta barn resa hemifrån och ingå i en studie. Jag tror personligen att vi behöver jobba för att den typen av studier ska bedrivas hos barnet i stället. Det måste ju vara bättre att skicka en forsknings-sjuksköterska till Jukkasjärvi än barnet hit. Men det får vi inte i dag, regelverket är inte med oss riktigt.

*”För många barn med cancer är det mest etiska att vara med i en studie. Det vore tvärtom oetiskt att inte ge dem den chansen.”*

För barn som inte svarar på den första behandlingen och får prova något annat, där det finns gott hopp om bot, är situationen en annan. Då menar Karin Mellgren att det är bäst att inkluderas i en studie. Utan den ingår barnet inte i det stora nätverket av läkare som är knutna till studien från olika håll, och ingen lär sig något av effekten.

– För många barn med cancer är det mest etiska att vara med i en studie. Det vore tvärtom oetiskt att inte ge dem den chansen.

#### Ibland är vuxenbehandling en möjlighet

I en handfull fall händer det också att cancer-sjuka barn får tillgång till nya läkemedel genom så kallad *compassionate use*. Det innebär att läkarna förstår att barnet kan bli hjälpt av ett läkemedel som ännu bara är godkänt för vuxna, kanske för en annan cancerform. Så kan det till exempel vara om barnets cancer beror på en förändring i cellernas signalering, och man vet att samma förändring hos vuxna ger en annan cancer som det finns behandling mot. Då kan läkaren ta kontakt med bolaget som utvecklat läkemedlet, presentera sitt fall och få klartecken att använda behandlingen. I de fallen skänker bolaget medicinen mot att läkarna återrapporterar i detalj hur det går för patienten. Det här fenomenet, att läkemedel används till ett tillstånd som det formellt inte är godkänt för, kallas också off label-användning.

– De patienterna har oftast fått en mängd andra behandlingar innan som inte varit tillräckliga. Det här är ovanligt, men ändå lite vanligare än för tio år sedan eftersom det pågår en intensiv utveckling av nya cancerläkemedel för vuxna just nu, säger Karin Mellgren.

Direkt efter behandlingsstart är det ganska vanligt att barnet mår mycket sämre än när ►

## 150 nya läkemedel

Under senaste tio åren har ungefär 150 nya läkemedel nått vuxenonkologin och förbättrat prognosen betydligt. Under samma tidsperiod har endast nio nya läkemedel blivit godkända för barn.

► familjen sökte vård. Personalen på barncancercentrum vet att det är nödvändigt, men för familjen kan det vara en svår och skrämmande tid.

– Vi har ett stort ansvar för att förklara, beskriva vad man kan vänta sig, vad biverkningarna beror på och varför de är nödvändiga att ta sig igenom, säger Karin Mellgren.

Att ge familjen kontinuitet under den här tiden är en utmaning. Även om alla gör vad de kan är det i slutänden olika behov som krockar med varandra.

– Det här är svårare i dag än för tio, femton år sedan. Nu arbetar inte alla jämt, och alla arbetar inte heltid. Vi tar mer hänsyn till personalens behov än förr och det är ju rätt. Men det gör det naturligtvis svårare att skapa stabilitet för familjen.

Hon ler lite när hon minns ett besök hon gjorde på en fransk cancerklinik där två team sjuksköterskor turades om att jobba i en vecka i sträck, tolv timmar per pass.

– Det var ju jättebra för patienterna. Men inte lika bra för sjuksköterskorna.

#### Bättre överlevnad, men större vårdbehov

Karin Mellgren tror att sjukvårdspolitikerna och allmänheten inte riktigt förstår hur utvecklingen i barncancer vården ser ut i praktiken. Överlevnaden har förbättrats enormt på några decennier. Då är det lätt att tänka att allt ser bra ut och problemet är löst, menar hon.

– Självklart är det otroligt positivt att fler patienter överlever. Men det händer ju inte ”bara för att”. Det innebär fler dagar på sjukhus, tyngre behandlingar, fler komplikationer. Vi har fler patienter inläggande än förr, helt enkelt för att några då gick bort efter en kort tid. Den kategorin patienter som gjorde det kan vi rädda i dag, men det kräver ibland många månaders avancerad vård. Barncancer vårdens framsteg är fantastiska för familjen och för samhället. Men de har ett sjukvårdsmässigt högt pris.

#### Precisionsbehandlingar till ett fåtal

Ett av de senaste behandlingstillskotten är precisionsbehandlingarna, med exempelvis ALK-hämmare och CAR-T-celler. Hittills har sju barn i Sverige behandlats med CAR-T, varav två i Göteborg.

– Än så länge ges det bara till ett fåtal patienter men om fem, tio år tror jag att vi kommer använda det mycket mer, säger Karin Mellgren.

CAR-T-behandling är ett sätt att bearbeta en del av kroppens egna immunceller så att de angriper cancercellerna mer effektivt. Patientens blod förs genom en apparat som sällar ut de vita blodkroppar som man vill använda. De genmodifieras i laboratorium, en process som tar en till en och en halv månad, och injiceras sedan i patientens eget blod igen. Barn som



Foto: Sofia Sabel

Karin Mellgrens egen forskning handlar just nu om att jämföra olika förbehandlingar inför stamcellstransplantationer på barn med svår leukemi.

fått CAR-T får stanna ett par veckor på sjukhus för att övervakas. Under den tiden delar sig de modifierade cellerna i blodet och blir fler, och de attackerar cancercellerna. I bästa fall är processen så okomplicerad att patienten inte känner något. Det förekommer dock att immunreaktionen i kroppen ger effekter som feber, och i vissa fall en tillfällig förvirring och påverkan på hjärnan. Många av biverkningarna kan begränsas med antiinflammatoriska läkemedel om de upptäcks tidigt.

Om två veckor går utan biverkningar skickas patienten hem och får sedan komma på återkontroller antingen i Göteborg eller vid hemsjukhuset, med Göteborgsläkarna på videolänk.

– De patienter som jag sett behandlas med CAR-T har mått så bra! Det är verkligen en stor skillnad jämför med tidigare. I dag ger vi CAR-T enbart till barn med svårbehandlade leukemier, där vi inte har något annat att ge. Tidigare har de i det läget fått tung behandling och i många fall mått mycket dåligt, och de flesta har ändå inte klarat sig. Här har vi nu en behandling som erbjuder bot för många av dem. Det är fantastiskt.

#### Nya läkemedel ger försiktigt hopp

Samtidigt vill Karin Mellgren vara en smula försiktig i sin hoppfullhet. Än så länge är kunskapen liten om effekter på lång sikt, påpekar hon. Det finns fortfarande mycket att lära om

immunterapi och de nya riktade genetiska behandlingarna. Hon tror inte att det kommer att gå att bota varje cancer ”med ett litet piller”, utan att det kommer vara nödvändigt att kombinera metoder även i framtiden. Men hon ser för sig att det snart går att sätta in mer skonsamma och riktade läkemedel tidigare i förloppet.

– För tjugo år sedan visste vi inte allt det vi idag vet om biverkningar av den tidens behandlingar, så man måste komma ihåg att vi inte kan veta riktigt säkert vad effekterna blir av dagens mediciner. Men vi tror att vi kommer kunna bota lika många eller fler än i dag, med mindre biverkningar. Och det finns goda grunder att tro det. ●



# Innovativ CAR-T-forskning i Uppsala

Kirurgi, strålning och cytostatika har länge varit cancerbehandlingens tre ben. Nu finns två till: precisionsläkemedel och immunterapi, som CAR-T-celler. När tredje generationens CAR-T provades i patientstudier var Uppsala först i Europa.

**C**AR-T ingår i gruppen immunterapi, behandlingar som förstärker immunförsvarets förmåga att bekämpa cancer. En del av patientens T-celler tas ut och bearbetas i laboratoriet. De får en ny receptor kallad chimär antigen-receptor (CAR), som hjälper dem att känna igen ett protein på cancercellernas yta. Dit binder de in, och dödar cellerna. Cellerna förses också med molekyler som kallas co-stimulatorer som gör dem mer effektiva och livskraftiga.

– När jag tänker på att personer förhoppningsvis har kunnat bli friska på grund av en forskningsstudie som vi har gjort – den känslan är otrolig. Och jag tror att vi bara är i början av utvecklingen, säger Gunilla Enblad, professor i onkologi vid Uppsala universitet och överläkare vid Akademiska sjukhuset.

#### Utveckling av nya generationer

Hon och hennes kollega Hans Hagberg var de ansvariga läkarna när svenska patienter år 2014 var de första i Europa som i en forskningsstudie fick prova tredje generationens CAR-T-celler.

CAR-T-celler används i dag mot lymfom och ALL, akut lymfatisk leukemi. De godkändes i Sverige som klinisk behandling, alltså



Gunilla Enblad

inte bara för användning inom forskningsstudier, år 2019. Men vid den tiden utforskades sedan flera år tillbaka nya varianter av CAR-T-celler. Att Uppsala var så tidiga med att få tillgång till en ny generation berodde på att Angelica Loskog, professor i immunterapi vid Uppsala universitet, hade arbetat med CAR-T-celler vid Baylor College of Medicine i Houston, Texas. Genom sina kontakter där fick hon möjlighet att låta svenska patienter prova den nya behandlingen. Först ingick bara vuxna, men i en andra studie även barn.

– Man måste vara lite modig som läkare för att våga göra en första studie. Det finns alltid en oro för att skapa en biverkan som blir väldigt svår. Patienten som behandlas är så sjuk redan, och vi har provat allt annat. Det är som att du kastar ut din livboj till någon som är på väg att drunkna. Då måste man vara säker på att man inte ställer till det i stället, säger Gunilla Enblad.

#### Långtidseffekterna var oklara

De första veckorna kan patienten drabbas av bland annat feber, huvudvärk och illamående. Ett fåtal blir så påverkade att de behöver intensivvård, men för de flesta räcker det med skonsammare antiinflammatoriska behandlingar. Vissa får en tillfällig påverkan på hjärnan som kan ge talförlust. Gunilla Enblad konstaterar att det är obehagligt, men går över.

– Vi väntade med att prova på barn eftersom man inte var säker på långtidseffekterna. CAR-T-celler attackerar även kroppens B-celler och ingen visste hur länge den effekten skulle bestå. Men det har visat sig att CAR-T verkar fungera väldigt bra för barn med svårbehandlad ALL, säger Gunilla Enblad.

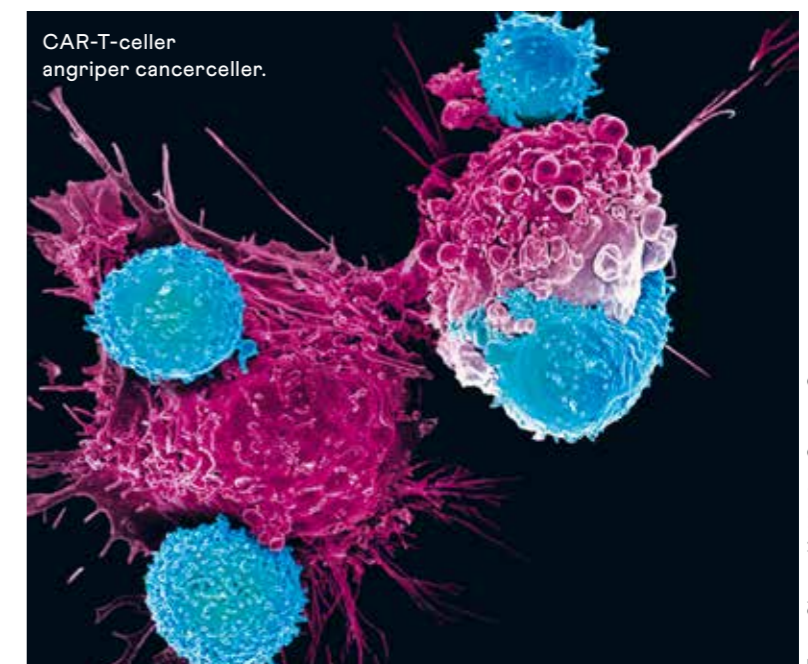
De första CAR-T-patienterna i världen

Vid CAR-T behandling så tas immunceller från patienten. Dessa modifieras genetiskt för att angripa tumörcellerna innan de ges tillbaka till patienten via dropp.

Foto: Istock

behandlades för mer än tio år sedan och några av dem är fortfarande cancerfria. Samtidigt får omkring hälften av de behandlade ingen effekt alls. Därför fortsätter forskningen, bland annat med försök att skapa CAR-T-celler med mer effektiva co-stimulatorer. En forskargrupp i Uppsala ledd av Magnus Essand, professor i genterapi, har konstruerat en ny CAR-T-cell mot lymfom som snart provas i patientstudier. Lymfom är ovanligt hos barn, och återigen är det först enbart vuxna i studien. Men forskarna har sökt tillstånd redan nu för att i nästa fas inkludera även barn.

– Någonstans i övre tonåren finns ingen väsentlig skillnad på kroppen jämfört med en ung vuxen och ibland är det faktiskt bara av slentrian som patienter under 18 år utesluts. Vi vill inte stå där med en 16-åring som skulle kunna räddas, men som inte får tillgång till behandlingen eftersom den inte tilläts ingå i studien. Det måste vara det medicinska tillståndet som avgör, tycker jag. Det här gäller ju livet, säger Gunilla Enblad. ●



CAR-T-celler angriper cancerceller.

Foto: Sloane Kettering Cancer Center



Mikko behandlades för levercancer (hepatoblastom) när han var fem månader gammal. Idag mår han bra, går upp i vikt och växer.

Foto: Sofia Sabel

## Leukemi

**LEUKEMI ÄR EN** cancersjukdom som uppstår i benmärgen och står för cirka 30 procent av alla cancerfall hos barn. Det finns olika typer av leukemier, men gemensamt är en okontrollerad tillväxt av omogna förstadier till vita blodkroppar i benmärgen. Leukemicellerna tränger ut den friska blodbildningen och så småningom även in i blodet och andra organ. Vanligast är akut lymfatisk leukemi, ALL, och akut myeloisk leukemi, AML. ALL behandlas mer eller mindre kontinuerligt med cytostatika under drygt två år och om högriskbehandling blir nödvändigt sker ofta en benmärgstransplantation. Hos ett fåtal barn som inte har svarat på annan behandling kan CAR-T-behandling fungera.

AML har en förhållandevis kort men intensiv behandlingstid med cytostatika mellan sex månader och ett år. Behandlingen delas in i standard- och högrisk, där högriskpatienterna kan behöva få en benmärgstransplantation. Tack vare bättre diagnostik och effektivare behandling överlever idag drygt 90 procent av barnen som drabbas av ALL och nästan 80 procent av de som drabbas av AML.

# Barncancer är många olika sjukdomar

**V**arje dag insjuknar ett barn i cancer. Trots forskningsframsteg så är barncancer den vanligaste dödsorsaken till följd av sjukdom hos barn. Av alla som drabbas så dör 15 procent, och inför vissa cancerformer är barn helt chanslösa. Dessutom har långt fler än varannan överlevare svåra komplikationer livet ut. Mer forskning behövs.

All cancerbehandling har sedan många år tillbaka stått på tre ben: kirurgi, strålbehandling och läkemedel – framför allt cytostatika. Med dessa behandlingar har överlevnaden ökat inom de flesta diagnoser och när teknikerna förfinas finns hopp för ytterligare framsteg inom både kirurgi och strålbehandling. Dagens läkemedelsutveckling har i sin tur ett stort fokus på mer individanpassad behandling

där precisionsmedicin är ledordet. Även om utvecklingen av barncancerläkemedel går långsammare än motsvarande läkemedelsutveckling för vuxencancer finns det flera lovande behandlingsalternativ som bygger på att cancercellerna känns igen och slås ut på ett mer riktat sätt.

Genom projektet GMS Barncancer, som finansieras av bland annat Barncancerfonden, erbjuds också alla barn som insjuknar i barncancer i Sverige en så kallad molekylärgenetisk profilering med helgenomsekvensering av sin tumör. Genom att på detta sätt kartlägga tumörens genetik blir diagnosen säkrare och mer målriktade behandlingar kan prövas när standardbehandlingen inte fungerar. Att ge varje cancerdrabbat barn rätt behandling vid rätt tillfälle kommer bli alltmer centralt i modern cancervård. ●

## Hjärntumörer

**TUMÖRER I HJÄRNA** och ryggmärg (CNS-tumörer) utgör nästan 30 procent av alla tumörer hos barn och ungdomar. Beroende på om tumören är godartad eller elakartad ser både behandling och prognos väldigt olika ut.

Kirurgi är generellt sett den viktigaste behandlingen, men en del tumörer sitter på så känsliga ställen i hjärnan att de inte går att operera bort.

Om ytterligare behandling ska ges efter en eventuell operation beror på diagnos, tumörens läge, hur mycket av tumören som finns kvar och barnets ålder. De flesta elakartade CNS-tumörerna, men även vissa godartade, kräver kompletterande strålbehandling eller cytostatika. Barn under tre år strålas oftast inte.

Även om vissa typer av hjärntumörer fortfarande saknar effektiv behandling har standarddiagnostiken för hjärntumörer generellt förbättrats de senaste åren, bl.a. genom kartläggning av tumörens DNA inom ramen för den helgenomsekvensering som utförs på barncancerdrabbade barn i Sverige. Precisionsmedicinen har även identifierat lovande målproteiner där det finns läkemedel att testa när andra behandlingsalternativ inte fungerar.

## Sarkom

**SARKOM KAN VÄXA** på flera olika ställen i kroppen och delas grovt in i skelettsarkom och mjukdelssarkom. Båda typer utgör var för sig cirka tre procent av all barncancer. Skandinaviska sarkomgruppen (SSG) i samarbete med vårdplaneringsgruppen för solida tumörer hos barn (VSTB) utvecklar behandlingsprotokollen där kirurgi fortfarande är en viktig del i dagens kombinationsbehandlingar med cytostatika och ofta även strålning.

När generell cytostatikabehandling ersatte amputationer som behandlingsmetod ökade överlevnaden väsentligt och femårsöverlevnaden ligger idag runt 80 procent för mjukdelssarkom och något lägre för skelettsarkom. Prognosen beror mycket på om tumören kan opereras bort eller om den redan har spritt sig vid diagnostillfället. Diagnosmöjligheterna har på senare år förfinats och drabbade barn kan därmed lättare delas in i riskgrupper och på sikt få mer anpassad behandling som beaktar risken för återfall och sena komplikationer. ▶

## Lymfom

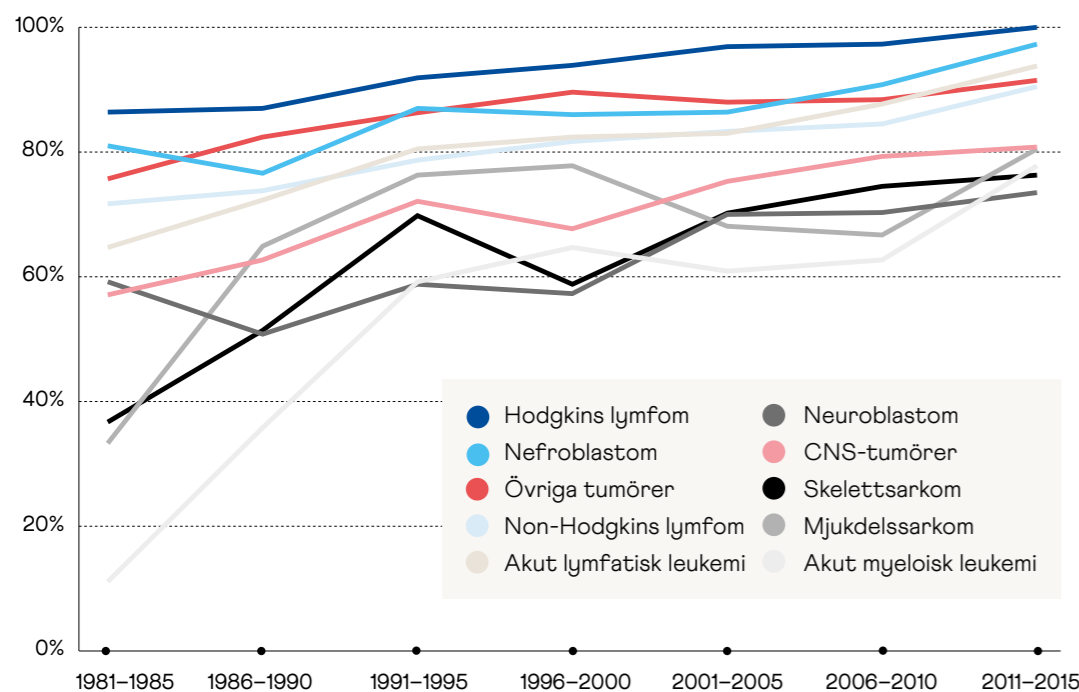
**LYMFOM (LYMFKÖRTELCANCER)** utgör knappt 10 procent av all barncancer och finns i olika typer. Under 90-talet infördes ett gemensamt behandlingsschema för hela Norden med en intensivare cytostatikabehandling och överlevnaden ökade. Behandlingen kan variera mellan två till sex månader för Hodgkins lymfom och ibland ges efterföljande strålbehandling. Femårsöverlevnaden hos de barn som drabbas av Hodgkins lymfom är idag glädjande nära 100 procent och de flesta barnen får inte tillbaka sin cancer. För non-Hodgkins lymfom beror prognosen i stor utsträckning på vilken sjukdomstypen är, men även här är femårsöverlevnaden hög, cirka 90 procent varav de allra flesta botas.



Foto: Sofia Sabel

Gustav 3 år behandlas för Akut lymfatisk leukemi (ALL) på Barncancercentrum, Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg.

## 5-årsöverlevnad (%)



**ÖVERLEVNADEN** efter barncancer ökade kraftigt under framför allt 1970- och 80-talet när effekten av cytostatika blev tydlig. Under de senaste decennierna har överlevnaden ökat ytterligare både genom förbättrad omvårdnad och mer effektiva behandlingar.

Överlevnad mäts i hur stor andel av barncancerpatienterna som är i livet 5 år efter diagnostillfället.

Källa: Svenska Barncancerregistret, SBCR

## Wilms tumör / Nefroblastom

**NJURCANCER, ELLER NEFROBLASTOM**, drabbar knappt 15 barn per år varav nio av tio blir av med sjukdomen. Cytostatikabehandling sätts först in för att krympa tumören innan den drabbade njuren tas bort med hjälp av kirurgi. Om båda njurarna är drabbade försöker man spara så mycket som möjligt av åtminstone den ena njuren. Cytostatika och ibland även strålbehandling kan sedan ges efter operationen för att minska risker för återfall.

Även spridd cancer kan ofta behandlas framgångsrikt och femårsöverlevnaden i nefroblastom har idag passerat 95 procent. Risken för sena komplikationer ökar bl.a. till följd av strålbehandling, men glädjande nog påverkas barnet inte så mycket av att bara ha en njure, eftersom den andra njuren hos ett litet barn kan växa till och till stor del kompensera för förlusten.



Foto: Shutterstock

## Neuroblastom

**CANCER I DET SYMPATISKA** nervsystemet, neuroblastom, är en småbarnssjukdom som är vanligast under två års ålder och ovanlig hos barn äldre än sju år. Nästan 20 barn om året insjuknar, men beroende på var tumören växer och typ av neuroblastom ser prognosen väldigt olika ut. I vissa fall kan sjukdomen gå tillbaka av sig själv, men ofta krävs både operation och cytostatikabehandling, ibland också strålbehandling. Högriskneuroblastom är en mer aggressiv form där risken för återfall är högre. Under 90-talet infördes en kombinerad och intensivare behandling med cytostatika, högdosbehandling med stamcellstransplantation, strålning och A-vitamin. Antikroppsbehandling används för att stärka immunförsvaret. Flera studier pågår inom neuroblastomforskningen där bl.a. målriktad behandling som känner igen cancercellerna är under utveckling. Idag är femårsöverlevnaden nästan 75 procent.

# Svensk forskning räddar fler barn med leukemi

Plötsligt steg överlevnaden i den svåraste formen av barnleukemi kraftigt. Ett viktigt skäl var en ny analysmetod som gör det möjligt att hitta mycket små mängder cancerceller, gömda i kroppen trots cytostatikabehandling.

**U**nder 1970- och 80-talet gick barnleukemi från att vara en dödsdom till att bli en sjukdom som allt fler kunde överleva. Men medan ALL, akut lymfatisk leukemi, tack vare nya cytostatikabehandlingar klättrade upp till omkring 90 procent överlevnad stannade AML, akut myeloisk leukemi, på 60 procent.

För tio år sedan började plötsligt överlevnadskurvan för AML stiga brant igen, och i dag överlever 80 procent av de barn som får sjukdomen. Förklaringen var ett nytt behandlingsprotokoll som kom 2012. Där infördes både nya rutiner för medicinering, och ett bättre sätt att skilja ut vilka barn som hade högst risk för återfall. Den nya riskindelningen blev möjlig tack vare ett forskningsprojekt på initiativ av Jonas Abrahamsson, överläkare i barnonkologi och ansvarig för behandlingsprotokollet. Projektet leddes av Linda Fogelstrand, överläkare i klinisk kemi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset som i dag har en halvtidstjänst som forskare finansierad av Barncancerfonden. I projektet provade hon och hennes kollegor en ny metod för att hitta cancerceller som blivit kvar trots cytostatikabehandling.

– Om barnen hade små mängder leukemi-celler kvar vid en viss punkt i behandlingen

såg vi att det hade oerhört stor betydelse för prognosen. De som hade det gick det jättdåligt för, de som inte hade det gick det bättre för, säger Linda Fogelstrand.

#### Från mikroskop till flödescytometri

Att undersöka hur många cancerceller som finns kvar kallas MRD-analys, *measurable residual disease*, på svenska "mätbar kvarvarande sjukdom". Tidigare gjordes analys av cancerceller helt enkelt genom att benmärgsprover från barnen studerades i mikroskop, och en biomedicinsk analytiker letade efter cancerceller bland de normala blodbildande cellerna. Linda Fogelstrands forskning visade att analysen gick att göra mycket mer exakt med hjälp av flödescytometri, en teknik som sedan länge används för att bland annat sortera och räkna celler. Med den kunde en enda AML-cell sällas fram bland tusen normala celler.

Om AML-celler finns kvar har cytostatikabehandlingen inte räckt – patienten är på väg att få ett återfall. I det läget krävs en stamcells-transplantation där alla blodbildande celler i benmärgen byts ut. Det är en farlig behandling, som dessutom kräver förbehandling som kan ge sena komplikationer. Därför ger man den bara när det är nödvändigt. MRD-analysen avgör vilka barn som måste transplanteras.

– Jag forskade inom ett helt annat fält innan jag blev involverad i det här, men jag är evigt tacksam att jag fick chans att arbeta med detta. När jag insåg att vår forskning verkligen kunde påverka behandlingen av barnen var det ju helt fantastiskt. Att se hur resultaten förbättrats och veta att MRD-analys med flödescytometri är del av det gör mig väldigt glad och stolt, säger Linda Fogelstrand.

I studien gjordes analyserna av ett fåtal personer, men när det stod klart hur bra metoden



Foto: Sofia Sabel

Linda Fogelstrand, överläkare i klinisk kemi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, forskar för att hitta ännu mer exakta metoder för att identifiera de barn med AML som kommer att få återfall.



Foto: Sofia Sabel



*”Dataanalysen kan ta en halv dag för en patient, upp till två dagar – det beror på hur erfaren analytikern är.”*

► fungerade så infördes den vid alla barncancercentra. Det blev en ny punkt i behandlingsprotokollet, som nu används i ytterligare elva länder som alla ingår i en gemensam behandlingsstudie. I övriga delar av världen gör man i stället genetiska analyser som skiljer ut AML-patienter med hög risk för återfall. Sveriges metod leder till färre stamcellstransplanterade, men lika många överlevande.

**Analysen kan ta två dagar för en patient**  
I laboriet på Klinisk kemi har Anastasia Soboli arbetat i nästan tretton år. Hon är en av de biomedicinska analytiker som tar hand om

prover som kommer in när läkarna misstänker barnleukemi, och sedan när patienterna följs upp.

Vid diagnostillfället slås fast om det handlar om AML eller ALL, som kräver helt olika behandlingar. Men det finns betydligt mer information än så som kan vara relevant för den behandlande läkaren.

– Dataanalysen kan ta en halv dag för en patient, upp till två dagar – det beror på hur erfaren analytikern är. MRD-analysen är den mest komplicerade. Att lära sig genomföra den tar minst ett halvår. Man måste först lära sig känna igen det friska mönstret innan man kan känna igen det sjuka. Det är utmanande, men också väldigt intressant, säger Anastasia Soboli.

#### Följer barnen genom deras prover

Mönstret skiljer sig inte bara mellan friskt och sjukt utan från patient till patient. När det är dags för uppföljning gör man en noggrann jämförelse med just den patientens data från diagnos och tidigare provtagningstillfällen.

– I vissa fall, vid ALL, handlar det om att vi kan hitta så små mängder som tio kvarvarande leukemiska celler på fem miljoner i ett ben-

märgsprov. Det är så häftigt att det är möjligt, och det vi gör ligger till direkt grund för läkarnas beslut om fortsatt behandling.

På sätt och vis lär de biomedicinska analytikerna känna patienterna, även om de inte träffar dem personligen utan bara som ett benmärgsprov vid varje uppföljning.

– Man sitter här och hejar på barnen, såklart. Vi ser ju i analyserna precis hur det går för dem, säger Anastasia Soboli.

När dataanalysen är klar skriver den biomedicinska analytikern ett förslag på svar till läkarna; Linda Fogelstrand och hennes kollegor. De gör en medicinsk bedömning utifrån analysen och lämnar svar till den onkolog som behandlar patienten.

#### Hoppas på fler markörer i framtiden

Varje förändring i behandlingsprotokollet påverkar analytikernas och läkarnas arbete. Under Anastasia Sobolis tid har det tillkommit flera nya proteinmarkörer som gör det möjligt att hitta rätt celler på ett ännu mer effektivt sätt. Då får hon och hennes kollegor lära sig att studera helt nya mönster på sina skärmar. Deras eget arbete bidrar dessutom till skiftena i protokollen, genom att de rapporterar in

## Flödescytometri

**DEN FLÖDESCYTOTMETRISKA ANALYSEN** börjar med att patientprovet blandas med antikroppar som är riktade mot specifika proteiner på cellernas yta. Antikroppen bär också på en fluorokrom, ett kemiskt ämne som blir självlysande när det utsätts för starkt ljus. I flödescytometern passerar cellerna en i taget genom en smal kanal där de bestrålas med tre olika lasrar som aktiverar fluorokromerna. Ljuset som då skickas ut detekteras av maskinen och sammanställs till en datafil som analyseras på datorns skärm. Varje cell syns som en prick i ett diagram, där celler med liknande egenskaper bildar kluster. Genom att studera klustren, cellernas storlek och proteinmönster och andelar av olika cellgrupper, kan den biomedicinska analytikern ge en detaljerad beskrivning av sjukdomen.

resultaten för varje patient i en nordisk databas som används för att utvärdera protokollen – och i vissa fall även genom att de själva arbetar med utvecklingen av analyser till nya protokoll.

– Det ständiga lärandet är något jag verk-



Foto: Sofia Sabel



► ligen gillar. Nu kommer dessutom precisionsbehandlingarna som innebär nya utmaningar. CAR-T-behandling vid ALL kan till exempel dölja en del av de markörer som vi använder vid MRD-analysen. Då får vi arbeta runt det och söka efter andra mönster än de vanliga. Det gäller att hänga med både i den tekniska utvecklingen och i behandlingsutvecklingen, för att förstå hur den påverkar våra analyser.

Men trots att flödescytometri-analysen är så känslig förekommer återfall hos barn vars prover verkat helt cancerfria.

– Kanske kan man hitta nya markörer som gör det möjligt att identifiera de barnen också, och ge dem behandling i tid. Det är något jag hoppas på i framtiden, säger Anastasia Soboli.

#### Jakten på fler viktiga mutationer

Just det är vad Linda Fogelstrands forskning handlar om. Hon vill hitta ännu mer exakta metoder för att identifiera de barn med AML som kommer att få ett återfall, så att varje patient kan få exakt rätt behandling vid rätt tid. Centralt är en ny genetisk analysmetod som kallas djupsekvensering. Det innebär en noggrann kartläggning av arvsmassan i

Som biomedicinsk analytiker är Anastasia Soboli en av de som tar hand om proverna som kommer in för att diagnostisera barnleukemi, och även sedan, när patienterna följs upp.

områden där man vet att det finns mutationer som är unika för patientens cancerceller. DNA-sekvensen just där kartläggs i detalj, baspar för baspar, i tiotusentals celler. Målet för Linda Fogelstrand och hennes forskarkolleger är att utforma en MRD-analys byggd på djupsekvensering.

Om man kan vara säker på att närvaro av en viss mutation i patientens prover är detsamma som närvaro av cancerceller, skulle detta kunna bli en ännu mer exakt metod än flödescytometri för att hitta patienter som behöver mer behandling för att inte få ett återfall.

I en av Linda Fogelstrands forskningsstudier fick patienter lämna blodprov varje månad efter avslutad behandling, när de med dagens analyser tycktes cancerfria. Proverna placerades i en biobank. En tredjedel av patienterna återföll och deras biobankade prover från månaderna före återfallet togs då fram för analys.

– Med djupsekvensering kunde vi då hitta leukemimutationer hos de flesta av dem. Nu måste vi gå vidare och undersöka fler patienter för att bestämma om den här analysen kan användas i vården av barn och vuxna med AML.

#### Dagens vapen räcker inte

De senaste åren har leukemiforskning generellt handlat mycket om att kartlägga genetiska förändringar kopplade till sjukdomen. En sådan mutation kan exempelvis få cellerna att tillverka ett felaktigt protein som signalerar till dem att dela sig obegränsat. Då kan det vara möjligt att utveckla ett läkemedel som hämmar proteinet.

– AML är en otäck sjukdom som fortfarande är väldigt svårbehandlad. Under många år har vi bara haft cytostatika, och så stamcells transplantation som det kraftigaste vapnet. Det räcker inte. Det finns stor potential för riktade läkemedel, men vart och ett kommer antagligen bara vara användbart för en liten del av patienterna. Vi behöver en mängd olika möjligheter att välja på, och där är vi absolut inte i dag, säger Linda Fogelstrand.

Att hon som läkare har specialiserat sig inom klinisk kemi betyder att hon precis som Anastasia Soboli bara träffar sina patienter i provrören. Men hon hade inte velat ha det annorlunda.

– Den sorts analyser vi arbetar med är en väldigt stor del av behandlingen av leukemier i dag. Mitt engagemang i både det kliniska

## Forskning förbättrar även vid ALL

**AV DE TVÅ** barncancerformerna AML och ALL är AML, som Linda Fogelstrands forskning handlar om, den mest svårbehandlade. Men även ALL-behandlingen behöver förbättras genom forskning. Sedan 2020 provar fjorton europeiska länder ett nytt behandlingsprotokoll kallat ALLTogether. Det ska bättre skilja ut de barn med ALL som behöver mer intensiv behandling, och undvika att överbehandla övriga. Andelen patienter som får högriskbehandling minskar jämfört med det tidigare protokollet från 15 till 3 procent. Det är viktigt eftersom den kraftigaste behandlingen kan ge svåra biverkningar både akut och på lång sikt. ALLTogether är grund för flera forskningsstudier och har utformats i internationellt samarbete. Barnonkologen Mats Heyman vid Karolinska Institutet är medicinskt ansvarig och Barncancerfonden är en av finansierarna.

arbetet och forskningen gör att jag känner att jag verkligen kan påverka utvecklingen. Genom nya upptäckter förstås, men också genom att gradvis förändra behandlingsprotokollen. Det hade jag inte kunnat göra om jag enbart varit forskare, eller enbart läkare. ●

# Nytt regelverk behövs för fler och nya behandlingar

2007 kom EU-lagstiftningen som skulle driva fram fler läkemedel för barn. Men inom barnonkologin har den inte haft önskad effekt. Nu är reviderade lagar på väg, som förhoppningsvis kan göra skillnad.

**V**arje år dör 6 000 barn i Europa av cancer. Det är den sjukdom som dödar flest barn i vår del av världen och nya behandlingar behövs verkligen. Men EU:s regelverk från 2007 är inte anpassat för barncancer, säger Gilles Vassal. Han är barnonkolog vid Gustave Roussy cancercentrum i Paris och ordförande för den internationella organisationen Accelerate som han också var med och grundade. Accelerate samlar universitetsforskare, föräldrar, representanter för läkemedelsindustrin och för regulatoriska myndigheter, som gemensamt arbetar för att öka utvecklingen av nya cancerläkemedel för barn och säkra att alla barn i Europa har tillgång till modern cancerbehandling.

**Olika diagnoser hos barn och vuxna**  
Problemet med *The European Pediatric Medicine Regulation* från 2007, förklarar Gilles Vassal, är att den slår fast att läkemedelsföretag är skyldiga att anpassa sina vuxenprodukter till barn, men bara när behandlingarna har tagits fram för en diagnos som också drabbar barn – vilket lät som en helt rimlig avgränsning 2007. I dag är situationen annorlunda. Inom onkologin utvecklas nu en rad precisionsläkemedel riktade mot molekylära förändringar som är kopplade till en viss typ av cancer hos vuxna, men som kan vara kopp-

lade till en helt annan typ av cancer hos barn. Ett exempel är de så kallade ALK-hämmarna som utvecklades för behandling av lungcancer (som inte drabbar barn) men som också visade sig ha god effekt på vissa former av neuroblastom och lymfom hos barn.

Om behandlingen i grunden utvecklas för en diagnos som inte förekommer hos barn, kan företaget ansöka om ett undantag.

– Vi vet att det har gjorts många sådana undantag de senaste femton åren för hela klasser av cancerläkemedel som i praktiken hade kunnat hjälpa barn, säger Gilles Vassal.

Nu pågår sedan 2020 en stor översyn av barnmedicinlagstiftningen i Europa, och Gilles Vassal är optimistisk.

– Förändringar i regelverken är på väg, och de kommer att bli mycket viktiga. Vi vill se en reglering som fokuserar på behandlingens molekylära mål, i stället för på diagnoserna, och som verkligen riktar sig till stora medicinska behov hos barn. Om samma mål är relevant i barn, ska företaget vara skyldigt att utveckla sin behandling även för dem, säger Gilles Vassal.

## Förbättring inte en effekt av reglerna

I en artikel i den vetenskapliga tidskriften *Lancet* i januari 2023 granskade Gilles Vassal och två kollegor från Accelerate lanseringen av barncancerläkemedel åren 1995 till 2022, och jämförde tiden före och efter 2007. Sedan de nya lagarna trädde i kraft har sexton läkemedel godkänts för barn med cancer. Det innebar en ökning i absoluta tal, men om man i stället såg till hur stor andel av alla nya cancerläkemedel som riktades till barn syntes ingen förändring. Nio av läkemedlen hade godkänts för vuxna och barn samtidigt, sju hade godkänts för barn flera år efter godkännandet för vuxna. Tre av medicinerna gällde dessutom



Foto: Gustave Roussy

*”Vi vill se en reglering som fokuserar på behandlingens molekylära mål, i stället för på diagnoserna, och som verkligen riktar sig till stora medicinska behov hos barn.”*

melanom och sköldkörtelcancer, två cancerformer som är mycket ovanliga hos barn.

Artikelförfattarna drog slutsatsen att det ökade antalet barncancerläkemedel efter 2007 är en effekt av att antalet cancerläkemedel för vuxna har ökat kraftigt, inte en effekt av de nya reglerna. De nya läkemedlen riktades dessutom inte mot de svåraste barncancerformerna där behovet av nya behandlingar är som störst.

– Redan 2012, vid en första utvärdering av lagstiftningen, kunde vi se att utvecklingen var otillräcklig. Nu är det 2023 och en reviderad reglering är äntligen på väg. Det är klart att jag tycker att det har gått för långsamt, och det kommer dessutom ta flera år innan förändringarna genomförs. Samtidigt har vissa företag gjort förändringar på frivillig basis – de vill verkligen arbeta med oss för att lösa problemen, säger Gilles Vassal.

## Ojämnt i Europa

Accelerate arbetar också för att jämna ut skillnaderna mellan olika länder i Europa. Ojämligheten är stor både vad gäller vilka behandlingar barnen får tillgång till, och vilka

Gilles Vassal är barnonkolog och ordförande för den internationella organisationen Accelerate som arbetar för att öka utvecklingen av nya cancerläkemedel för barn i Europa.

möjligheter de har att delta i forskningsstudier. För studier kring nya behandlingar krävs särskilda centra specialiserade på tidig klinisk forskning på barn, vilket exempelvis finns på två platser i Sverige (Göteborg och Stockholm), elva platser i Storbritannien och tolv i Tyskland och Frankrike – men ingenstans i Slovakien eller Portugal.

Enligt Accelerate bör alla barncancerpatienter ha rätt till en molekylär kartläggning av cancer senast vid ett första återfall, något som krävs för att kunna välja bäst behandling. Dessutom bör de få en kartläggning av den medfödda arvsmassan. Det gör att läkare och forskare kan hitta medfödda avvikelser som påverkar sjukdomen och behandlingen. En sådan kartläggning erbjuds redan svenska barn genom GMS Barncancer, men det saknas i många andra länder.

– Vi behöver verkligen stötta alla länder i att följa med när barnonkologin förändras, och vi behöver göra ordentliga investeringar i nya läkemedel för barn med cancer. Det är nödvändigt för att kunna bota fler barn, bota dem bättre, och bekämpa ojämlikheterna, säger Gilles Vassal. ●

**400**  
tusent barn

Så många insjuknar varje år i cancer i världen.

# Mer kunskap behövs om smärta och oro

De botande behandlingarna blir allt fler – men även omvårdnaden måste hänga med. När vården blir mer komplex gäller det att både personal och teknik finns redo för att stötta barnet och utvärdera måendet.

**P**å 1960-talet dog mellan 20 och 40 procent av de barn som drabbades av cancer i Sverige – idag överlever 85 procent. Det var framför allt under 1970- och 1980-talet som överlevnadssiffrorna sköt i höjden tack vare nya behandlingar. Gustaf Ljungman, överläkare i barnonkologi vid Akademiska barnsjukhuset i Uppsala och professor i pediatrik vid Uppsala universitet, började sitt arbete med cancersjuka barn på 1990-talet just då kurvan börjat plana ut. Ändå har han fått uppleva ständiga förbättringar.

– Att överlevnaden ökar hela tiden är helt fantastiskt, och det är förstås det allra viktigaste. Men man får inte glömma att det finns andra saker som också är viktiga, säger Gustaf Ljungman.

## Tung vård pressar omvårdnaden

Fastän barncancer vården är en framgångs saga finns det utmaningar, påpekar han. I dag är behandlingarna ofta tuffa med akuta biverkningar som gör att barnen kan behöva sjukhusvård även mellan behandlingsomgångarna.

– Just genom att vi gör så mycket fler åt-



Gustaf Ljungman



Ulrika Kreibergs

gärder så blir vårdpersonalen mer uppbunden rent tekniskt. Det är en utmaning att också hålla sig på topp vad gäller patientkontakt, för på golvet har man nog mindre tid för omvårdnadsåtgärder än på 1990-talet när jag började.

Samma sak säger Ulrika Kreibergs, professor i palliativ vård för barn och unga vid Marie Cederschiöld högskola i Stockholm, som själv kom till en barnonkologisk avdelning på 1980-talet som nyutbildad sjuksköterska.

– Vi var färre på avdelningarna då. Ändå kändes det som att vi hade mer tid att sitta vid sängkanten hos barnen. Idag är barncancer vården nästan som en intensivvård, som kräver mycket mer av personalen. Till det kommer all dokumentation. Det blir mindre tid över för mötet med familjen, säger Ulrika Kreibergs.

Gustaf Ljungman betonar att omvårdnadspersonalen gör ett fantastiskt jobb, men han skulle vilja se mer tid till att prata om bekymmer, oro och psykosociala frågor. Själv har han varit involverad i ett flertal forskningsprojekt som på olika sätt hanterar patienternas upplevelse. Bland annat är han bihandledare för ett doktorandprojekt som utvärderar ett dataspel som ska hjälpa barn att förbereda sig för strålbehandling. Spelet har utvecklats i samarbete med barn, föräldrar och vårdpersonal.

## Smärta får för lite uppmärksamhet

Dessutom engagerar Gustaf Ljungman sig i smärtbehandling. Han ingick i en internationell forskargrupp som för tidskriften *The Lancet Child and Adolescent Health* skrev en rapport 2021 om att barn och unga med smärta ofta underbehandlas.

– Frågan har inte alltid fått den uppmärksamhet den förtjänar, antagligen för att smärta ofta går över när orsaken läker. Man underskattar värdet av att behandla tufft för att bli av med svår smärta, säger Gustaf Ljungman.

För akut smärta är kunskapen god och vården aktiv, men långvarig smärta och smärta som en sen komplikation är mer utmanande.

– Långvarig smärta är ofta svår att få bort med läkemedel. Det ska definitivt provas, men ibland går det inte och då ska läkemedlen sättas ut. Ofta är den viktigaste personen i behandlingen en psykolog som arbetar med KBT. Terapi bör påbörjas samtidigt med läkemedelsbehandlingen – men psykologer är tyvärr också en bristvara.

Gustaf Ljungman vill se utökad undervisning om smärta på vårdutbildningarna. Med djupare kunskap tror han att personalen skulle bli ännu mer lyhörd för behovet av smärtlindring, och genomföra fler smärt-skattningar.

## Fler borde smärtskattas

I Göteborg och Lund forskar sjuksköterskan Stefan Nilsson på nya metoder för att barn själva ska kunna skatta smärta och mående. Han såg ett behov av nya och innovativa sätt för att kommunicera med barn och unga, inte minst genom de digitala redskap som nu finns i varje patients hand.

– Fortfarande smärtskattas mindre än 30 procent av barnen på kliniken, men om man frågar patienterna så vill de ofta skattas och prata om sina symtom. Utmaningen ligger snarare hos oss i personalen. Smärta kan smyga sig på, komma och gå över tid, när ska man mäta egentligen? Nu utvecklar vi en app där barnen själva kan skatta sitt mående när de behöver.

Bland annat används en nyutvecklad skala med färger och emojis. Den har validerats i ett eget forskningsprojekt, och visat sig stämma väl överens med de smärtskalor som i dag används.

Den viktigaste potentialen ligger enligt Stefan Nilsson i en bättre dialog mellan patient och vårdpersonal, och makt till barnen att skatta sina symtom när de vill – en makt som i dag ligger hos sjuksköterskan, som dessutom kan känna sig som "slav under siffrorna" som Stefan Nilsson säger.

– Vi i vården har sett skattningsskalorna som behandlingsstyrande. Jag hoppas att appen mer ska bli en vägledning, ett dialogverktyg. Om barnen vill prata om sin ångest kan det här bli ett sätt att starta samtalet.

I framtiden hoppas han också att appen ska ge möjligheter till egenvård och stöd i hemmet. Men än så länge är de bara ett



Foto: Sofia Sabel

Flera olika projekt och studier pågår nu för att lindra smärta och oro.

## PicPecc

**APPEN FÖR ATT** skatta måendet är del av forskningsprojektet PicPecc (Pictorial support in person-centred care for children). Där utvecklar och testar Stefan Nilsson med kollegor digitala metoder för att med bilder kommunicera kring symtom och behandling. Barn, föräldrar och vårdpersonal har intervjuats och sju områden lyfts fram som viktiga: smärta, illamående, aptit, sömn, rädsla, ångest och dagens känslor i allmänhet.



Stefan Nilsson

forskningsprojekt. Att ta steget in i klinisk användning är inte enkelt.

– Tröskeln mellan forskning och vård är ofta hög, med olika system i olika regioner och generellt ganska outvecklade digitala redskap. Så vi har en bit kvar. ●



# Genkartläggning för snabbare och säkrare diagnos

I det unika projektet **GMS Barncancer** erbjuds alla cancersjuka barn i Sverige en genetisk kartläggning. Exakt information om sjukdomen hjälper läkarna att välja rätt behandling. Med tiden blir kartläggningarna också en viktig resurs för forskning. ILLUSTRATION: Mia Nilsson

**N**är David Gisselsson Nord började sitt arbete som patolog inom barncancer 2008 studerade han mest celler i mikroskop. Cellernas form talade om vilken typ av cancer det var och det styrde behandlingen; val av cytostatika, sedan operation, och så kanske strålning. I dag, femton år senare, är granskningen i mikroskop bara en del av jobbet. Genom att titta på cancercellernas gensekvens kan diagnosen ringas in mycket mer exakt.

– Vi vet mycket mer om cancermutationer nu, men vi har också kommit till en punkt där vi rent tekniskt kan ta fram informationen för varje patient på ett sätt som passar in i sjukvården. Och för att kunna få bästa nytta av dagens nya behandlingar ►



► måste vi vara mycket noga med vilken cancer-typ det rör sig om. För allt fler patienter spelar det här en livsavgörande roll.

Att vara patolog är lite som att vara under-rättelseanalytiker i de spionromaner han själv älskar att läsa. Det gäller att ta fram komplexa data, sammanställa och presentera dem på ett översiktligt sätt för den som ska agera. I böckerna är det en politiker eller militär – i hans värld är det barnonkologen.

– När patologin blir alltmer komplicerad är det vår sak att filtrera informationen så att onkologerna inte får onödig eller osäker information. Vi måste arbeta jättenära varandra för att jag ska förstå precis vad de behöver veta.

#### Projektet i grunden kliniskt

I dag är David Gisselsson Nord professor i molekylär patologi vid Lunds universitet och överläkare vid Klinisk patologi i Region Skåne. Han är koordinator för GMS Barncancer, finansierat till stor del av Barncancerfonden men även genom en direkt satsning från regeringen. Genom projektet – del av det nationella initiativet Genomic Medicine Sweden – erbjuds alla cancersjuka barn i Sverige en helgenomsekvensering, en genetisk kartläggning av cancercellerna.

I grunden är det ett kliniskt projekt, ett sätt för läkarna att få information som hjälper dem att välja bästa behandling för varje barn. I dag finns mycket kunskap om hur en cancerform skiljer sig genetiskt från en annan och hur stor återfallsrisken är, vilket styr hur intensiv behandling som ges.

– I enstaka fall kan vi också koppla mutationer hos barnet till målstyrda behandlingar, det som kallas precisionsmedicin.



Gustaf Ljungman

*”Ingen annanstans erbjuds alla cancersjuka barn i ett helt land helgenomsekvensering.”*

GMS Barncancer är världsunik. Ingen annanstans erbjuds alla cancersjuka barn i ett helt land helgenomsekvensering. Kartläggningar av cancergenom görs i flera länder, men då bara för de svårast sjuka barnen.

– I Sverige började en grupp från den onkologiska vården diskutera med Barncancerfonden; vad händer egentligen om man sekvenserar alla diagnoser, vad får vi för effekt? Och fonden vågade göra den satsningen. Än så länge är det bara en minoritet av patienterna som har behov av detta för sin behandling. Men med tiden blir sekvensering säkert obligatoriskt för att ställa diagnos. Så GMS Barncancer är en investering för framtiden, säger David Gisselsson Nord.

GMS Barncancer drivs i samarbete med Barntumörbanken och Barnleukemibanken. Det gör det möjligt att utforma forskningsprojekt som kombinerar gensekvenserna med material från de två biobankerna. Tillsammans med data från andra länder kan antalet sjukdomsfall bli tillräckligt många för att dra säkra slutsatser och göra nya upptäckter. Det skulle vara svårt om man höll sig inom landets gränser – de 350 barn i Sverige som får cancer på ett år har i praktiken omkring 70 olika diagnoser.

#### Bättre diagnostik minskar risken för biverkningar

Gustaf Ljungman, överläkare i barnonkologi vid Akademiska Barnsjukhuset i Uppsala och professor i pediatrik vid Uppsala universitet, var en av initiativtagarna till GMS Barncancer. Han ser redan hur sekvenseringarna gör diagnostiken mer exakt.

– Framför allt vid hjärntumör får man högre precision i diagnosen. Då kan vi gruppera patienterna så att de får bättre behandlingseffekt och mindre biverkningar. Att sekvenseringen leder direkt till en målstyrd precisionsbehandling är mer ovanligt, men det förekommer. Framöver blir det nog vanligare, vilket jag tror och hoppas eftersom även det minskar risken för allvarliga biverkningar, säger Gustaf Ljungman.

Han konstaterar att de flesta barn i dag överlever sin cancer, och att just den positiva utvecklingen har gjort det extremt viktigt att få bukt med svåra komplikationer och sena biverkningar som drabbar en stor andel av de som behandlats. Det kan handla om kognitiv påverkan, hjärt-kärlsjukdomar, hormonrubbningar och cancerrisk senare i livet.

#### Viktig information

När ett barn i Sverige får en cancerdiagnos har barnets familj rätt att tacka ja eller nej till en helgenomsekvensering, och till om vävnadsproverna och den genetiska informationen ska

Foto: Johan Bäckman

Sekvensering kommer att bli en obligatorisk del i arbetet med att ställa diagnos menar David Gisselsson Nord, professor och överläkare vid Lunds universitet.

göras tillgängliga även för forskning. Processen där familjen informeras och ger sitt samtycke är en viktig del av arbetet, men också en utmaning. Gustaf Ljungman var en av de ansvariga för utformningen av informationsmaterialet och konstaterar att läkaren måste närma sig familjen med frågorna mitt i en svår tid.

– Det är kaosartat för föräldrarna, allt är upp och ner, hur ska man få ihop tillvaron, kanske med andra barn där hemma? Då önskar jag att de här formulärens inte behövde vara så krångliga som de är. Det är inte bara en fråga om språket, utan också om mängden information och behovet av flera olika samtycken. Vi gjorde ett försök att skapa en gemensam process för GMS Barncancer och Barntumörbanken, men Etikprövningsmyndigheten sa nej. De förstod nog poängen i att inte belasta familjerna så mycket, men det gick ändå inte, säger Gustaf Ljungman.

#### Nästan alla tackar ja

I slutändan tackar nästan alla ja. Men vissa nöjer sig med den muntliga information de får från sin läkare, en förenklad version av det skrivna. Då är det extra viktigt att poängtera att familjen alltid har rätt att dra tillbaka sitt samtycke senare om de vill, påpekar Gustaf Ljungman. Men han har inte varit med om att det har hänt.

– Gentemot familjen måste vi också vara tydliga med att det inte är säkert att barnets prov innehåller tillräckligt med tumörceller

för en analys. Det är dessutom inte säkert att detta kommer just deras barn till godo – men om inte, så är det andra som får nytta av den ökade kunskapen. Det är väldigt viktigt att föräldrarna inte får falska eller orealistiska förhoppningar, säger Gustaf Ljungman.

#### Provtagningen en utmaning

Vävnadsprovet som behövs för gensekvenseringen är litet, men det är ändå en avancerad uppgift att få rätt material i rätt mängd i samband med den första provtagningen. David Gisselsson Nord tillbringade mycket tid i operationsalar inför starten av GMS Barncancer för att diskutera med kirurgerna hur man på bästa sätt kunde ta provet. Om det uppstår en blödning i tumören kan man behöva avbryta innan man fått tillräckligt med material för sekvenseringen.

– När man väl sövt barnet blir allt så oerhört viktigt – det är då allt ska hända, det är den chansen man har att skaffa sin information. För mig är det här också det enda tillfället då jag träffar patienterna, när de sover. Ibland vinkar jag lite till föräldrarna.

Den största praktiska effekten av projektet för honom som patolog är att inte behöva ”skicka runt sina mikroskopglas över halva världen” när resultatet är osäkert. Det händer ►

70

olika diagnoser

Barncancer är inte en enda sjukdom. De 350 barn om året som drabbas av cancer har omkring 70 olika diagnoser.

## GMS Barncancer

**ALLA BARN SOM INSJUKNAR** i cancer i Sverige erbjuds en helgenomsekvansering, en analys av hela arvmassan i cancercellerna. Projektet är igång vid alla barnonkologiska centra i landet sedan 2021. Den genetiska informationen lagras i samarbete med Barntumörbanken. Målet är en mer exakt diagnostik som gör det möjligt att välja rätt behandling, men också mer kunskap om varför barncancer uppstår och hur den kan bekämpas. På längre sikt kan projektet också ge kunskap om hur liknande analyser skulle kunna utföras vid cancersjukdom i andra åldrar. I dag görs genetiska analyser även på vuxna cancerpatienter, men då för utvalda delar av arvmassan i cancercellerna.

▶ påtagligt sällan nu, säger han. Varje cancer-typ har sin egen molekylära identitet och det räcker att se den genetiska profilen för att bli trygg med diagnosen.

### Komplex diagnostik blev snabbare

Analyserna för tumörer görs i Lund, Stockholm och Göteborg, och för leukemier även i Uppsala.

– Det tar två till tre veckor att få patientens genprofil från labbet. Det kan låta som lång tid, men förr om jag hade ett komplicerat prov kunde det hända att jag visade det för tio personer i Lund, ett par i Stockholm, någon i USA... Det tog ju månader. Så vi får inte bara en säkrare diagnos nu, utan faktiskt också en snabbare. Och risken för felbehandling minskar.

Det är ett speciellt filter att se sina patienter genom, säger David Gisselsson Nord. Å ena sidan träffar han aldrig barnet bakom cellprovet eller gensekvensen. Å andra sidan följer han det så noga och nära.

– Våra patienter är inte många, så vi får en rätt personlig relation till dem, märkligt nog. Man lär känna ett barns cancer och sjukdomshistoria, och när någon får ett återfall är det jättetråkiskt. Vi blir ofta tårögda här på patologen. Många av oss har själva små barn hemma.

I framtiden ser han potential för att utveckla GMS Barncancer på flera fronter. Framför allt handlar det om precisionsmedicin; läkemedel och behandlingar som tas fram för att slå mot exempelvis felaktiga proteiner som blir resultatet av mutationer i cancer-cellerna, eller för att modifiera kroppens immunförsvar så att det med exakthet bekämpar cancer.

Genom att studera barnens mutationer och cellförändringar kan forskare hitta likheter mellan barncancer och vuxnas sjukdomar som gör det möjligt att införa precisionsbehandlingarna även på barnens område.

David Gisselsson Nord ser också GMS Barncancer som en möjlighet att locka internationella läkemedelsstudier till Sverige.

– Här finns en möjlig ingång för läkemedelsföretagen som de inte har annars. Vi kommer att få en datarikedom som verkligen gör oss attraktiva som prövningsland, och det kan betyda fler läkemedelsstudier som inkluderar barn.

### AI kan bli del av genetiska forskningen

Sekvenseringen lägger grunden för ny forskning om både dagens och morgondagens behandlingar. Själv driver David Gisselsson Nord ett projekt som ska bygga ett slags släkträd för cancerutveckling. Målet är att lägga grund för behandlingar med mindre risk för resistensutveckling. Precis som bakterier kan utveckla resistens mot antibiotika, kan nämligen cancerceller utveckla resistens mot cytostatika. Han studerar vilka mutationer som är viktiga i det avseendet, för att identifiera vilka punkter i cancerens utvecklingskedja som läkemedel bör rikta in sig mot för att få maximal effekt.

Den genetiska informationen kan också kombineras med artificiell intelligens och maskininlärning. Företag och forskare på området har redan tagit kontakt med David Gisselsson Nord om GMS Barncancer, och han beskriver det som en intressant utmaning att identifiera vilka samarbeten som kommer fungera bäst. Men han är övertygad om att detta blir en väg framåt.

– När den genetiska informationen kombineras med bildmaterial från röntgen och patologi så blir datamängden så omfattande att man måste ha maskininlärning för att bedriva

*”Det vi gör är så extremt meningsfullt, och när man upplever att man behövs så blir det väldigt svårt att gå hem.”*

forskning på den. Ingen människa kan riktigt överblicka materialet.

Genom GMS Barncancer har kunskapsutbytet och samverkan kring barn med cancer blivit ännu tätare i Sverige.

– Inom barnonkologin har vi en lång tradition av tätt samarbete. Ändå har det varit fantastiskt att se hur vi i det här projektet kommit närmare patologerna och de kliniska genetikerna i arbetet kring själva diagnosen, säger Gustaf Ljungman.

### Sammanhållningen viktig

Enligt David Gisselsson Nord studerar han och kollegorna på andra sjukhus nu mycket oftare prover från varandras patienter. Att skapa en social sammanhållning över landet har varit en viktig faktor för att kunna skala upp projektet, som i praktiken utförs av ett hundratal personer parallellt med deras vanliga arbete.

– För mig har det här varit ett fritidsjobb i flera år och så tror jag att det är för de flesta. Inom barnonkologin är det ingen som tjafsar om det. Det vi gör är så extremt meningsfullt, och när man upplever att man behövs så blir det väldigt svårt att gå hem.

För att projektet skulle fungera behövde flera barnonkologiska centra ändra sättet de tog, lagrade och skickade sina prover på.



**2–3**  
veckor

Så lång tid tar det att ta fram och tolka en patients genetiska profil.

# Kunskapen växer om medfödd cancerrisk

Barncancer uppstår oftast genom spontana genetiska mutationer, men vissa barn har burit sin mutation sedan födseln. Ny forskning ska leda till bättre diagnostik och mer individanpassad behandling och uppföljning.

**N**är cancerceller bildas beror det på genetiska förändringar, mutationer, i vissa celler som förändrar deras tillväxt och ämnesomsättning. Vid barncancer är detta oftast något som sker av en slump under barndomen. För inte så länge sedan trodde man att all barncancer uppstod så, slumpartat. Nu vet man att minst vart tionde cancersjukt barn har burit på en eller flera cancerframkallande mutationer ända sedan födseln. Mutationerna kan ha uppstått hos barnet eller vara ärvda från föräldrarna.

## Del av GMS Barncancer

Ann Nordgren, professor i klinisk genetik vid Göteborgs universitet och adjungerad professor vid Karolinska institutet, forskar på barn med medfödd risk för att utveckla cancer. Nu samordnar hon ett stort delprojekt inom GMS Barncancer, finansierat av Barncancerfonden. GMS Barncancer erbjuder alla barn i Sverige som drabbas av cancer en helgenomsekvensering av cancercellernas arvs massa. Detta styr i vissa fall vilken behandling läkarna väljer, men det gör det också möjligt att driva forskning om orsakerna till barncancer. I den gren av GMS Barncancer som Ann Nordgren



Ann Nordgren

ansvarar för studeras även barnens normala arvs massa.

– Det är fantastiskt att få driva detta viktiga projekt tillsammans med kollegor i hela Sverige, och det kommer absolut få betydelse för cancer vården inom en snar framtid, säger Ann Nordgren.

## Över 12 procent hade betydelsefull medfödd mutation

En barnonkolog eller genetiker informerar varje familj om ärftlighetsstudien innan de beslutar om de vill delta. Enligt Ann Nordgren säger nästan alla ja. Barnonkologen får fylla i ett frågeformulär om barnets sjukdomshistoria och föräldrarna ett om bland annat cancerfall i familjen. Från barnet samlas friska celler och tumörceller in för analys och kartläggning av kända riskmutationer. Hos barn med tumörer tas de friska cellerna från blodet, hos barn med blodcancer från huden. Blodprov från föräldrarna tas och sekvenseras om det behövs för analysen av barnets arvs massa.

Informationen från frågeformulären vägs samman med analysresultatet och om barnet bedöms ha hög medfödd cancer risk, så kallad cancerpredisposition, görs en större utredning. Målet är att ge läkarna bättre metoder för mer precis diagnostik och screening, och mer individanpassad behandling och uppföljning.

– Vi gjorde en beräkning när 280 barn hade analyserats. Av dem hade 35 barn en medfödd cancerpredisponerande mutation, varav 25 varit okända tills barnet blev sjukt i cancer. Att känna till förändringarna gav



Foto: Freepik

Ett av målen för Ann Nordgrens forskning är att hitta medfödda förändringar så tidigt som möjligt då de kan påverka vilken behandling barnet ska få.

direkt nytta. Det påverkade på olika sätt behandling, uppföljningar och kontroller. Hos några barn fann vi ärftliga diagnoser som var jätteviktiga att känna till eftersom vi kunde erbjuda barnets syskon och andra släktingar genetiska kontroller. Men i de allra flesta fall så finns ingen ökad risk för att syskon ska insjukna i cancer, säger Ann Nordgren.

## Kan hjälpa både barnet och syskonen

I dag är nära tvåhundra medfödda genetiska tillstånd kända för att påverka utvecklingen av barncancer och kunskapen ökar hela tiden. Vissa av tillstånden innebär en generellt förhöjd cancer risk. Då behöver barnet följas upp extra noga efter avslutad behandling. Andra mutationer kan innebära ökad risk för att skadas av viss behandling, antingen genom akuta eller sena biverkningar. Genom att känna till sådana riskmutationer kan det till och med gå att undvika nya cancerfall genom att läkarna

avstår från en viss behandling som i sig ökar risken för ny cancer vid just det tillståndet. I ytterligare andra fall kan det handla om att upptäcka mutationer som även bärs av syskon och andra familjemedlemmar, och erbjuda dem att ingå i kontrollprogram för tidig upptäckt av cancer.

Att barnet har en medfödd mutation innebär inte alltid att den är ärvd av föräldrarna – men det innebär alltid att den är ärftlig, alltså att den kommer gå vidare till barnets egna barn, om det får några. Det innebär dock inte att alla som ärver mutationen får cancer.

– Varje diagnos är unik, och det krävs mycket kunskap för att veta hur man ska hantera varje specifik cancerpredispositionsdiagnos. I framtiden tror jag att analys av medfött DNA kommer att ingå som en del av utredningen av alla barn med cancer. På så vis kommer man hitta en del medfödda diagnoser som behöver en precisionsmedicinsk behandling, säger Ann Nordgren.

En av hennes doktorander, Katja Ekholm, driver ett forskningsprojekt om familjernas upplevelse av den genetiska utredningen. Det ska ge information om vad som oroar dem, vad som fungerat bra eller dåligt i kontakten med vården, och vad som kunde göras bättre.

## Personalen tvekade, men inte föräldrarna

Att få igång studien om familjens upplevelse innebär dock vissa utmaningar. Föräldrarna skulle erbjudas ett frågeformulär för att kunna delta i studien om de ville. Efter hand visade det sig att inte alla barnonkologiska centra delade ut formulären. Ann Nordgren fick klart för sig att personalen tvekade. De uppfattade att det skulle vara jobbigt för föräldrarna med frågor om exempelvis oro för att syskon skulle drabbas av cancer.

– Jag tycker egentligen inte att det är konstigt att det blev så här, och det är bra att vårdpersonalen reflekterar. Samtidigt är det viktigt att få föräldrarnas synpunkter för att kunna förbättra omhändertagandet när vi nu inför en helt ny typ av utredning. Det har också visat sig att föräldrarna själva inte upplever undersökningen som belastande. Det här är saker som de tänker på i alla fall, och många tycker att det är skönt att någon frågar om det.

Ann Nordgren har också sett att det för vissa föräldrar innebär en lättnad att få en förklaring till varför deras barn drabbats av cancer. Vissa grubblar nämligen över om sjukdomen orsakats av någon yttre omständighet som hade kunnat undvikas.

– Varje möte är unikt – det kan vara mycket förtröstan, och mycket förtvivlan. Och i vissa fall en väldigt lättnad. Så är det till exempel i de fall där vi kan tala om att det inte är någon risk för syskonens del. ●



”Vi tänkte bara på om han skulle överleva”

I mars 2022 avslutades Noels cancerbehandling. Då hade han varit sjuk i hela sitt liv.  
Foto: Linus Sundahl-Djerf

Noel fick en aggressiv form av neuroblastom när han var två månader. Cytostatika hjälpte bara tillfälligt – men en ny precisionsmedicin tog bort alla metastaser. Efter tre år kunde behandlingen avslutas.

*”Redan innan de visste vilken typ av cancer han hade började de med cytostatika. De kunde inte vänta, canceren var så aggressiv och spred sig i hela kroppen. Han hade tumörer i huvudet, i skelettet, i huden...”*

**N**oel kryper runt bland småbilarna på golvet och ordnar dem i prydliga rader. Tre röda bilar, två gula, en röd, och så ambulansen. Han älskar att leka med sina bilar. Helst sover han med dem i sängen också.

I mars 2022 avslutades Noels cancerbehandling. Då hade han varit sjuk i hela sitt liv.

– När läkarna sa vad han hade för sjukdom trodde jag att de tagit fel. Jag visste inte ens att en så liten bebis kunde få cancer, säger Noels mamma Flogerta Sina.

Hon är född i Albanien, liksom pappa Madrit. De flyttade ihop i Grekland eftersom Madrit arbetade där sedan flera år och i juni 2018 föddes Noel efter en okomplicerad graviditet.

#### Trodde inte att det var allvarligt

Ett par månader senare, dagarna efter att han fått vaccinationssprutor, fick han stora blåmärken på ena armen och magen. Flogerta tog honom till sjukhuset där läkarna tog blodprover. Sedan skickades familjen vidare till ett annat sjukhus, men Flogerta trodde fortfarande inte att det var något allvarligt. Hon förstod inte att de hade kommit till en barncanceravdelning. Hennes grekiska var inte så bra och när hon insåg vad läkarna försökte säga blev hon chockad.

– Redan innan de visste vilken typ av cancer han hade började de med cytostatika. De kunde inte vänta, canceren var så aggressiv och spred sig i hela kroppen. Han hade tumörer i huvudet, i skelettet, i huden...

#### Prover skickades till Norge

Läkarna tog blodprover, gjorde magnetkameraundersökningar och skickade biopsier till Norge för undersökning. De bytte medicin, Noel var så sjuk att han inte längre kunde ammas. Han bara kräktes och grät, sov dåligt. Hans hår föll av. Han fick näringsdropp och mediciner genom en central venkateter.

I flera månader fick Noel kur efter kur

av cytostatika. Han hade en aggressiv form av neuroblastom, och medicinen gav ingen långvarig effekt. Madrit och Flogerta tänkte mycket på att Noels prover hade skickats till Norge, de fick intrycket att läkarna i Skandinavien kunde mer om sjukdomen. Madrit hade arbetat som elektriker i Sverige några år tidigare och hade planerat att återvända med familjen när Noel blev äldre. Nu kändes det plötsligt akut. Noels föräldrar sa till läkarna att de ville flytta till Sverige för att fortsätta hans behandling där. Läkarna sa nej, pojken var för sjuk för att flyga.

#### Kaotiska första dagar

När Noel hunnit bli sex månader var han lite stabilare. Föräldrarna fick skriva på ett intyg att de själva tog ansvaret för att flytta sonen. När de steg ombord på planet till Sverige visste de att Noel måste ha medicin igen inom några dagar, och att hans venkateter snart skulle behöva rengöras.

De första dagarna i det nya landet blev kaotiska, men snart kunde Noel börja behandlas på Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Stockholm. Barnonkolog Kleopatra Georgantzi konstaterar att situationen var ovanlig.

– Vi visste från undersökningarna i Grekland att Noel hade högriskneuroblastom. Men vi visste inget om tumörernas biologi, som vi skulle gjort om vi haft patienten hos oss från början. Den måste kartläggas, samtidigt som vi inte kunde förlora någon tid eftersom det gått ett par veckor sedan han senast fick behandling, säger Kleopatra Georgantzi.

Så under tiden som analyserna gjordes fick Noel ännu mer cytostatika för att hålla tumörerna i schack.

#### Mutation öppnade för annan behandling

Om Noel hade börjat sin behandling i dag hade han erbjudits en helgenomsekvensering, en kartläggning av tumörens DNA, genom projektet GMS Barncancer. Men det projektet fanns inte ännu. Däremot kunde mer avgrän-



Foto: Linus Sundahl-Djerf

sade genetiska analyser göras, och särskilt en sågs som intressant. Neuroblastom börjar ofta med en tumör i ena binjuren. Men Noel hade tumörer i båda binjurerna, vilket främst förekommer hos barn vars neuroblastom beror på en mutation i den så kallade ALK-genen. Barn med den mutationen utvecklar dessutom cancer mycket tidigt.

Efter drygt en månad kom svaret: Noel hade mycket riktigt en mutation i den gen som kodar för receptorproteinet ALK. Receptorn är normalt bara aktiv under fosterutvecklingen, men mutationen gör den konstant aktiv, vilket är den direkta orsaken till cancer. I dag finns flera läkemedel som blockerar receptorns aktivitet, så kallade ALK-hämmare. De är utvecklade för vuxna, men ett fåtal barn i Sverige har ändå kunnat få behandlingen och läkarna började undersöka om det fanns någon lämplig variant för Noel.

#### Första barnet i Sverige

Varje måndag håller alla barncancercentra i Sverige en så kallad nationell rond. Läkare från de sex enheterna kopplar upp sig i ett digitalt möte där de diskuterar extra komplicerade fall. För Noels del enades rondens om

att det bästa alternativet verkade vara en ny generation ALK-hämmare, som hade förmåga att tränga in även i hjärnan och centrala nervsystemet. Noel hade tumörer där också.

Men inget barn i Sverige hade fått den nya generationens hämmare innan. Och den fanns egentligen bara för vuxna, i tablettform. Noels läkare behövde ta kontakt med företaget som tillverkade läkemedlet och undersöka om det fanns en lättlöslig variant av tablettarna, och om Noel kunde få dem genom så kallad *compassionate use*. Då skänker företaget läkemedlet mot att läkarna rapporterar hur det går för patienten.

#### Svårt att lita på tabletter

Företaget sa ja, och Läkemedelsverket gav det specialgodkännande som krävdes. Till Stockholm kom tabletter som kunde lösas upp och ges till Noel genom en sond i näsan, direkt ner i magsäcken.

Flogerta hade först svårt att acceptera den nya behandlingen.

– Han hade haft så mycket mediciner, i flaskor och dropp... kunde det verkligen räcka med bara en enda medicin, en liten tablett?

Hon var orolig att canceren skulle börja

Noel älskar att ordna med sina bilar.

**50**  
procent

Idag överlever bara hälften av alla barn som drabbas av högriskvarianten av neuroblastom.

Foto: Linus Sundahl-Djerf



► växa igen, men tänkte att hon måste lita på läkarna. När Noel var nio månader började han behandlas med ALK-hämmare, och efter en första vecka på sjukhus kunde föräldrarna fortsätta ge honom medicinen hemma.

Den första tiden var sonden det stora problemet. Han slet ofta ut den, flera gånger i veckan fick de åka till sjukhuset och få hjälp att sätta tillbaka den i näsan. En gång i veckan togs blodprover för att läkarna skulle kunna kontrollera om cancern hölls i schack. Det gjorde den.

Men snart stod det klart att Noels ämnesomsättning påverkades. Han var ständigt hungrig. I månad efter månad bråkade och grät han förtvivlat när han inte fick något att äta. Snart gick han över från flaska till riktig mat, och då gick det att få i honom tablettorna med lite bröd eller en sked soppa. Han slapp sonden i näsan. Det var skönt, men i övrigt var matfrågan ett ständigt litet krig. Noel verkade bottenlös. Om Flogerta och Madrit inte stoppade honom kunde han äta tallrik efter tallrik med ris och pasta, så mycket så han kräktes.

#### Metastaserna försvann

Men medicinen gjorde vad den skulle. Alla metastaserna i Noels kropp försvann, och till sist var det bara små tumörer kvar i binjurarna. Hösten 2019 opererades de bort. Då var Noel ett och ett halvt och när han återhämtat sig efter operationen började han på förskolan, några timmar i taget. Flogerta får tårar i ögonen när hon berättar.

– Det var så svårt att lämna honom där. Jag hade varit med honom dygnet runt i hela hans liv. Men hans läkare sa att det var för hans bästa. Han hade ju inte fått träffa några friska barn tidigare, knappt några människor utanför sjukhuset.

För Noel var förskolan ibland skrämmande och frustrerande, ibland spännande. Han kunde inte sådant som de andra barnen kunde. Han visste inte hur man lekte på gården, eller vad man gjorde i parken. Han fascinerades av andra barns långa hår – han hade knappt sett barn med hår förut. Att gå på gräs var märkligt, för han hade alltid suttit på en filt för att inte bli smutsig.

– Personalen var så uppmärksam hela tiden. De visste att de behövde se honom mer som en bebis än som ett litet barn, säger Flogerta.

För att Noel ska öva upp koordinationen spelar familjen boll och leker mycket ute.

#### Höga blodfetter motades med kosten

Ämnesomsättningen förblev problematisk så länge som Noel fick medicinen. Vid två års ålder vägde han 25 kilo. Benen krokade under honom och blodfetterna låg farligt högt. Läkarna ville inte ge ett så litet barn blodfettssänkande läkemedel. I stället pausade de behandlingen med ALK-hämmare i korta perioder, och Flogerta och Madrit fick kostråd för Noel. De serverade ingen ost, inga ägg, inget kött utom kyckling. Inget socker. Han hade ständigt ett äpple eller en morot i handen medan han lekte. I köket gömde de maten så att han inte skulle se den.

Månaderna gick och blev till år, och cancern kom inte tillbaka. Våren 2022 avslutades behandlingen.

– Läkarna sa till sist att det nog är dags att sluta nu, han har fått medicinen i tre år. Men det var svårt. Jag hade hellre velat att Noel tog medicin hela livet än ta risken att sjukdomen kommer tillbaka igen, säger Flogerta.

#### Noels fall blir kunskap för hela världen

Hon är mer orolig än Madrit. Han gör vad han kan för att lugna henne, påpekar att allt ju ser bra ut. Var tredje månad görs en magnetkameraundersökning, varje månad tas blodprover. Flogerta kontrollerar Noels kropp när hon duschar honom, syns det några ovanliga blåmärken? Men hittills ingenting.



Kleopatra Georgantzi och hennes kollegor har vid det här laget hunnit ge samma behandling till ytterligare sju barn. Alla har fått den nya ALK-hämmaren som monoterapi, alltså inte i kombination med andra preparat, och med god effekt. De hade alla fått andra behandlingar innan som inte fungerat. De svenska fallen sammanställs i en rapport som ska vara fritt tillgänglig för barnonkologer i hela världen.

– Att alla kan ta del av våra erfarenheter är väldigt viktigt, barnonkologin bygger på att vi delar med oss till varandra, säger Kleopatra Georgantzi.

#### Sover och rör sig bra, men pratar bara lite

Sommaren 2023 fyller Noel fem år. Hans våldsamma hunger är borta sedan länge, vikten och blodfetterna är normala. När han slapp medicinen började han sova hela nätterna för första gången. Familjen spelar boll och leker ute för att han ska öva upp koordinationen. Han älskar att hjälpa mamma laga mat, helst pasta. Tårta är också roligt. Nästan all mat är populär, utom äggula, som han inte fick äta när han var sjuk.

Men Noel pratar fortfarande inte mycket. Han låter som bilarna, som djuren, och är tydligt intresserad av kontakt, men använder färre ord än vad barn i den åldern brukar göra. Vad det beror på är inte så lätt att veta, konstaterar barnonkolog Kleopatra Georgantzi:

– Vi vet inte vem han varit om han inte blivit sjuk. Han var ju bara nio månader när han började behandlas med ALK-hämmare. Läkemedlet kan ha påverkat hans utveckling, men också tumören som han hade i hjärnan. Nu ser både föräldrarna och jag att han har förbättrats mycket sedan vi avslutade behandlingen. Vi får se hur det blir i framtiden.

#### ”Så glada att han mår bra”

Madrit arbetar som elektriker i egen firma, Flogerta läser på barn- och fritidsprogrammet och arbetar som modersmåls lärare för albaniska barn. Hemma pratar familjen albanska, på Noels förskola är det svenska som gäller.

– Innan tänkte vi bara på om han skulle överleva. Vi har inte alltid vetat vad andra barn gör i hans ålder. Nu provar vi olika metoder för att få honom att prata bättre, som att läsa för honom. Fortfarande behöver han mycket hjälp. Men vi är så glada att han mår bra, säger Flogerta.

När hon tar Noel till köket för att hämta lite kaka, säger Madrit:

– Det är klart att vi tänker mycket på det här med språket. Men läkarna säger att det kan bli bättre. Nu kan han springa och är glad, han äter och sover normalt, vi har den här lägenheten och våra arbeten... Jag vågade aldrig tro att det skulle bli så här bra. Att Noel skulle få leva. ●

Noels ämnesomsättning påverkades av medicinen och han var under en period ständigt hungrig. Efter avslutad behandling är hans aptit normal, liksom vikt och blodfetter.

# ALK-hämmarna – livräddare med färre biverkningar

Från dödligt sjuk av biverkningar till friskförklarad. När det första barnet behandlades med ALK-hämmare på Astrid Lindgrens barnsjukhus var det som ett mirakel. Nu tror barnonkolog Per Kogner på en framtid där nästan alla barn räddas, och där biverkningarna är mycket lindrigare.

**U**nder 2014 kom en drygt ettårig pojke in till Astrid Lindgrens barnsjukhus. Undersökningar visade att han hade aggressiv, spridd cancer av typen neuroblastom. Det är en ovanlig cancerform som kan uppstå i sympatiska nervsystemet hos små barn. Pojken hade den allvarligaste formen, som bara varannan drabbad överlever.

Genast inleddes en tuff cytostatikabehandling. Föräldrarna fick höra att han skulle må dåligt av medicinen, men snart återhämta sig efter varje behandlingsomgång. Det gjorde han inte. Vilfred blev bara sämre och sämre. Efter den tredje cytostatikadosen på en månad blev han dödligt sjuk, och i nästan ett halvår flyttades han fram och tillbaka mellan barncanceravdelningen och intensivvårdsavdelningen. I flera månader behövde han blodtransfusioner varje dag.

– Om du frågar personalen på avdelningen kommer de att säga att de aldrig har haft en så svårt sjuk patient. Det är ju sånt man kan säga ibland. Men i det här fallet är det verkligen sant, säger Per Kogner.

Han är professor vid Karolinska Institutet och överläkare i barnonkologi. Det var tydligt för honom och kollegorna att det var något annorlunda med Vilfred. Man beslöt att göra en helgenomsekvensering, en kartläggning av arvmassan i cancercellerna. I dag görs det för alla barn som får en cancerdiagnos, men 2014 gjordes det bara i vissa fall. I det här fallet hade läkarna börjat misstänka att Vilfreds cancer berodde på genetiska mutationer som kunde behandlas med ett helt annat läkemedel.

## En avgörande mutation

Neuroblastom beror alltid på förändringar i vissa cellers DNA som förvandlar dem till cancerceller, men det är inte samma förändringar hos alla patienter. När svaret kom från Vilfreds analys var beskedet både allvarligt och hoppgivande. Vilfred hade ett genetiskt tillstånd kallat Fanconis anemi, som gör att kroppen är sämre än normalt på att reparera skador på arvmassan. Det betyder att risken för cancer ökar, men också att patienten blir väldigt känslig för cytostatikabehandling eftersom den ofta verkar just genom att angripa DNA i snabbväxande celler. Vilfred tålde helt enkelt inte sin medicin.

Analysen visade också något annat: en mutation i genen för ett protein kallat ALK. Det betydde att det fanns en helt annan typ av behandling, ett nytt precisionsläkemedel, som kanske kunde vara räddningen.

Förkortningen ALK står för anaplastiskt lymfomkinas. Det är en molekyl som går genom ytan i nervceller och fungerar som receptor för en molekyl utanför. När den binder in till ALK startas en process inuti cellen. Processen är viktig vid utvecklingen av nervsystemet,



Foto: Magnus Liam Karlsson

Barnonkolog Per Kogner var ansvarig för Vilfreds behandling. Nu planerar han för det svenska deltagandet i en europeisk studie som innebär att alla barn som har en ALK-mutation ska få ALK-hämmare utan föregående cytostatikabehandling.

och normalt är ALK bara aktiv under en del av fosterutvecklingen. Men vid mitten av 1990-talet upptäcktes att molekylen också spelade en viktig roll i flera cancerformer, bland annat lymfom (därav namnet). Mutationer i genen som kodar för ALK kan leda till att receptorn är ständigt aktiv, vilket kraftigt stimulerar tillväxten och får cellen att förvandlas till en tumörcell.

– Det är som en gaspedal för cellen. En ALK-mutation kan till exempel få receptorn att ändra form på cellens utsida så att den kopplar ihop sig med en annan molekyl som felaktigt aktiverar den. En annan mutation kan göra så att ALK aktiveras utan att binda till något alls. Beroende på typ av mutation kan man säga att gaspedalen låser sig olika hårt, säger Per Kogner.

**Läkemedel mot lungcancer blev räddningen** 2008 upptäckte två forskargrupper i världen, bland annat en i Sverige där Per Kogner och genetikprofessorn Tommy Martinsson ingick, att en till cancertyp kunde uppstå vid ALK-mutationer: neuroblastom.

En cancerform som beror på onormal aktivitet hos en receptor bör kunna behandlas med läkemedel som blockerar receptorn. Men

att driva utvecklingen av läkemedel särskilt riktade mot barncancer är utmanande eftersom patienterna är så få. I Sverige får 350 barn per år cancer, omkring 6 procent av dem får neuroblastom, och knappt 10 procent av neuroblastopatientserna har en ALK-mutation.

När kopplingen mellan ALK och neuroblastom upptäcktes 2008 var medicinutvecklingen dock redan i full gång för en helt annan och mycket större patientgrupp. 2011 kom den första ALK-hämmaren för patienter med icke-småcellig lungcancer. Läkemedlet blockerar ALK-receptorernas tillgång till ATP, en molekyl som förser cellens processer med energi. Utan energin upphör ALK-aktiviteten och cellerna omformas till vanliga, friska celler.

2014, när Vilfred låg inlagd på Astrid Lindgrens barnsjukhus, fanns redan en andra generation ALK-hämmare på marknaden. Men de hade ytterst sällan använts på barn, och inte på några barn alls i Sverige. Per Kogner startade den komplicerade process som krävdes för att få tillgång till behandlingen, och rätt att ge den till en pojke som dessutom var så sjuk att han nätt och jämnt mötte läkemedelsföretagets kriterier för behandling.

Till sist gick det. Då hade alla tillstånd sökts, en mängd tester gjorts, och i Göteborg hade ►





Foto: Magnus Liam Karlsson

Vid fem års ålder sövdes Vilfred var tredje månad för att läkarna ska kunna genomföra magnetrontgen och ta ryggmärgsprov för att kontrollera att det inte fanns någon ny tumörtillväxt i den lilla kroppen.

*”Som försiktig forskare skulle jag säga att vi har lovande resultat. Som blödig läkare skulle jag kalla dem fantastiska.”*

– Som försiktig forskare skulle jag säga att vi har lovande resultat. Som blödig läkare skulle jag kalla dem fantastiska. I min värld är det här det allra bästa exemplet på precisionsmedicin, säger Per Kogner.

Nästa steg är att ge ALK-hämmare som första linjens behandling, alltså som allra första alternativ. Patienter från svenska sjukhus kommer att ingå i en europeisk studie där alla barn med nydiagnostiserat neuroblastom får genomgå en helgenomsekvensering – något som redan görs i Sverige. De som visar sig bära en ALK-mutation ska sedan få ALK-hämmare utan föregående cytostatika.

**Fler räddade liv, mindre biverkningar**

På sikt räknar Per Kogner med att precisionsmedicin ska rädda i stort sett alla cancersjuka barn. Över 99 procent, har han vågat säga. Han ser också en stor potential för lindrigare behandlingar i stället för de av dagens terapier som är effektiva, men plågsamma.

– De 85 procent som redan botas ska ju ha inga eller rimliga biverkningar. En del har verkligen orimliga biverkningar, eftersom dagens behandlingar slår mot alla celler som delar sig. Ju mer spetsig den moderna behandlingen blir desto bättre, för då slipper man det. Barn ska inte behöva tappa håret eller förlora tarmslemhinnan.

Men det blir dyrt, konstaterar Per Kogner. Sjukvården kommer att kosta mer i framtiden. Det tycker han det är värt, med tanke på hur många levnadsår man räddar när ett litet barn klarar sig igenom sin cancersjukdom.

– Eller så kan man låta bli att räkna och bara känna efter, säger Per Kogner och ler lite. För att nå fram behövs ännu mer grundforskning, ännu fler läkemedel, och fler läkemedelsstudier där barn ingår.

– De kommande stegen måste vi nästan ta ett barn i taget. Det är komplicerade lös, men vi smider nya nycklar hela tiden. Jag är övertygad om att det kommer att fungera. ●

Foto: Magnus Liam Karlsson



**ALK-genen och Svenska ALK-gruppen**

**ALK, ANAPLASTISKT LYMFOMKINAS**, är en receptormolekyl i nervceller som är aktiv i foster när nervsystemet utvecklas. Mutationer i genen för ALK kan göra den aktiv senare i livet och orsaka cancer, bland annat neuroblastom hos barn.

Sverige har flera framstående forskare inom ALK-biologi och ALK-driven cancer och 2021 bildades Svenska ALK-gruppen. Syftet var att skapa ett forum för utbyte av kunskap och erfarenheter för ALK-forskare och de läkare som behandlar neuroblastom. Gruppen har bland annat sammanställt kliniska och genetiska data om resultaten av behandling med ALK-inhibitorer i Sverige och presenterat den på flera vetenskapliga konferenser.

► neuroblastomforskaren Bengt Hallberg i sitt laboratorium skapat genmodifierade celler med samma mutation som Vilfred hade, för att kontrollera att läkemedlet verkade blockera just den sortens aktivering.

När Vilfred började få regelbundna injektioner med ALK-hämmare minskade storleken på hans tumörer gradvis, tills de blev möjliga att operera. Cancercellerna i nervsystemet mognade ut till friska celler. Biverkningarna var minimala, lite magproblem bara.

**”Han mår bra nu”**

Per Kogner minns ett återbesök då han på grund av fullbokade rum på mottagningen istället behövde ta emot Vilfred och hans föräldrar i ett litet rum på vårdavdelningen där pojken tidigare hade legat. Medan samtalet pågick därinne spred sig ryktet bland personalen: Vilfred är här i dag!

– När vi kom ut ur rummet stod hela personalen på rad bara för att få titta på honom. Då visste de: ”Vilfred har fått ny medicin. Och han mår bra nu.” Jag blir rörd när jag minns känslan.

En tid senare beslöt Per Kogner och hans kollegor att avsluta behandlingen. På avdel-

ningen är det tradition när en behandling avslutas och ett barn ska hem att ringa i en klocka för att fira. Vilfred ville inte ringa själv, men satt i mammas famn och såg på när pappa gjorde det. Per Kogner stod bredvid.

– ”Tänk att vi kom till den här punkten”, tänkte jag då.

När den här artikeln skrivs har det gått fyra år, och Vilfred är fortfarande fri från cancer.

**Varje fall ger ny kunskap**

Dagens precisionsmedicinska behandlingar bygger på många års grundforskning kring cellers signalsystem och människans genetik. ALK-hämmare har hittills getts till omkring femton barn i Sverige, så få att varje behandling fortfarande ger nya kunskaper och leder till vetenskapliga artiklar. Per Kogner och hans kollegor har nyligen levererat en om de fem första barnen i Sverige som fått ALK-hämmare som monoterapi. Det betyder att hämmaren gavs som enda behandling, inte i kombination med exempelvis strålning eller cytostatika. Alla de fem fick hämmare antingen för att de återfallit i sin sjukdom, eller för att vanlig cytostatikabehandling inte hjälpte. Alla svarade på den nya behandlingen.



Per Kogner

# Modern strålbehandling med millimeterprecision

Förbättrad bildteknik, strålnings teknik och datorkraft har revolutionerat strålterapi – och nya kunskaper om bland annat genetik gör det möjligt att skilja på tumörer med hög och låg risk. Men det finns mycket kvar att förbättra vad gäller långtidseffekter.

Ungefär en fjärdedel av de barn som insjuknar i cancer behöver strålbehandling. I Sverige betyder det att någonstans mellan 80 och 100 barn om året behandlas antingen med fotonstrålning på något av de sex universitetssjukhus som strålbehandlar barn, eller med protonstrålning på Skandionkliniken i Uppsala. Medan fotonstrålning går djupare, kan protonstrålen stoppas i ett bestämt läge vilket gör det lättare att skona organen omkring tumören. Men protoner är långtifrån alltid bäst.

– Det händer att föräldrar blir besvikna för att det inte blir protonstrålning. De tror att det saknas resurser för att behandla alla barn med protoner. Men vi väljer alltid den stråltyp som passar bäst i varje enskilt fall, säger Ulla Martinsson, som nyligen gått i pension från arbetet som överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

## Modern avbildning visar tumören tydligare

De senaste decennierna har allt fler barn cancerpatienter kunnat botas. Det är en fantastisk utveckling, men när allt fler barn började överleva blev det också tydligt att behandlingarna kunde ge allvarliga konsekvenser. Det gällde inte minst strålningen.

– I och med att barnen har flera decennier kvar att leva kan de få biverkningar på ett annat sätt än vuxna. Det har vi med tiden lärt oss mycket mer om, och nu arbetar vi på att



Jacob Engellau



Ulla Martinsson

begränsa konsekvenserna, säger Jacob Engellau, överläkare vid Skånes universitetssjukhus i Lund och docent i strålterapi vid Lunds universitet.

Han har arbetat med cancersjuka barn i 25 år och beskriver stora framsteg inom strål-onkologin. Till att börja med gör moderna avbildningsmetoder att det går att se tumören mycket tydligare. Vid MRT, magnetisk resonans-tomografi, används starka magnetfält för att skapa bilder av kroppens mjukdelar. PET, positronemissionstomografi, visar med hjälp av radioaktiva spårämnen var i kroppen tumörceller finns. Vid CT, datortomografi, används en roterande röntgenapparat som tillsammans med avancerad datorbearbetning ger tvärsnittsbilder av kroppen. Ett av de senaste tillskotten är så kallad 4D-CT, fyrdimensionell datortomografi, som fångar både plats och rörelse. På så vis kan man kartlägga exempelvis hur en tumör rör sig med patientens andning och beräkna hur strålningen behöver riktas för att skadorna på vävnad omkring tumören ska minimeras.

## Genetik bidrar till planering av strålningen

Med hjälp av de olika avbildningsmetoderna kartläggs canceren noga innan behandlingsteamet lägger upp en så kallad dosplan. Den slår fast strålningstyp, dosering och exakt vilket område omkring tumören som får bestrålas för att man ska skona närliggande organ så mycket som möjligt.

– Allt vi gör i dag är datorstyrt och en modern strålbehandlingsmaskin kan göra helt otroliga saker. Förr var strålfälten stora och vi gav höga doser. Nu sker allt med millimeterprecision, strålfälten anpassas från mikrosekund till mikrosekund, i rörelse. Vi kan verkligen forma stråldosen kring det vi vill behandla och dosbadet, alltså strålningen till organen runtomkring, blir mycket lägre, säger Jacob Engellau.



Val av strålterapi görs alltid utifrån vad som passar bäst i varje enskilt fall. Fotonstrålning ges vid sex universitetssjukhus och protonstrålning vid Skandionkliniken i Uppsala.

Foto: Akademiska sjukhuset

## Två sorters strålbehandling

**DEN TRADITIONELLA** strålbehandlingen, fotonstrålning, kan ges till barn vid sex universitetssjukhus i Sverige. Tekniken är inte så känslig för små variationer, som tarmrörelser eller luft inuti kroppen. Omgivande frisk vävnad får dock alltid en viss strålningsdos som ofta är låg.

Protonstrålning ges endast vid Skandionkliniken i Uppsala. Den kan ges med samma precision till tumören utan att ge den låga, spridda dosen till omgivande vävnad. Dock har den en bredare så kallad randzon omkring målet för strålningen, vilket kan göra den mindre lämplig om känsliga organ finns nära tumören. Protonstrålning är också mycket mer känslig för rörelser och varierande luft i området som bestrålas.

Även de senaste decenniernas forskning inom cancernetik har spelat roll för strålbehandlingarna. Idag kartläggs hela arvsmassan hos alla barn i Sverige som drabbas av cancer inom projektet GMS Barncancer.

– Förr visste vi inget om cancerns genetik och då behandlades alla med en tumörtyp på samma sätt. Nu får vi genom genetiska analyser mycket mer information både om sjukdomens spridning och hur aggressiv den är. Det betyder att vi kan välja behandlingens intensitet utifrån risken för återfall, säger Jacob Engellau.

## Mer kunskap behövs om effekterna

Behandlingsprotokollen, instruktionerna för hur strålning ska ges, är detaljerade. De tas fram i internationella samarbeten med grund ▶



Protonresan förbereder barnen och deras familjer inför behandlingen på Skandionkliniken.

Foto: IVAR Studios

► i den senaste forskningen. I Sverige är det knappt ett dussin strålonkologer totalt som behandlar cancersjuka barn. De möts två gånger i månaden digitalt, i Svenska barnradioterapigruppen där Jacob Engellau är ordförande. På mötena går man alltid igenom dosplanen för varje enskilt barn. Det ger en unik möjlighet att kvalitetssäkra arbetet, utbilda, och stärka nätverket mellan de få som arbetar på området.

– Vi har jättemycket nytta av det. Självklart har var och en ansvar för sina patienter, men vi kan lära mycket av varandra, säger Ulla Martinsson.

Hon har inte längre egna patienter, men driver ett forskningsprojekt som ska kartlägga biverkningar av protonstrålebehandling. Fortfarande behövs mycket mer forskning om effekter av olika strålningstyper, och på olika personer.

– Vi har för lite kunskap om kopplingen mellan dos och biverkningsrisk. Exempelvis skulle vi behöva veta mer om hjärnan för att kunna differentiera vilken vävnad vi ska spara och vilken vi kan offra, för ibland kan vi rent teknisk göra sådana val. Var blir konsekvensen av strålning minst? Vi behöver samverka med neuropsykiatriker för att utvärdera effekterna av det vi gör, säger Jacob Engellau.

Det finns stora individuella skillnader i strålkänslighet mellan patienter, precis som vi är olika känsliga för solens strålning eller för andra miljöfaktorer. Men det finns i dag inget sätt att utvärdera den känsligheten.

– Det vore jätteintressant om forskningen kunde ge oss ett bredare batteri av tester för att bedöma risknivåer så vi kunde anpassa teknik och behandling efter det, säger Jacob Engellau.

#### Nya tekniker kan minska obehag och öka effekt

Dessutom vill Jacob Engellau se studier som utvärderar hur de nya, precisionsmedicinska läkemedlen påverkar känsligheten för strålbehandling. Han ser också fram emot ännu mer teknisk utveckling. Med snabbare och mer flexibla strålmeter kanske behovet minskar av att fixera patienten, något som är nödvändigt idag för att kroppen måste vara helt stilla. Det är särskilt skrämmande för de minsta barnen och innebär att många barncancerpatienter sövs, ibland ett stort antal gånger.

Jacob Engellau ser också nya metoder inom strålbehandlingen som idag bara provas på vuxna patienter, bland annat så kallad *flash*

### Filmserie ska minska oron

**ATT BEHANDLAS MED STRÅLNING** kan uppfattas som skrämmande, inte minst för barn. För att förbereda barnen och deras familjer och minska oron har sju filmer producerats i ett nära samarbete mellan Skandionkliniken, Akademiska barnsjukhuset i Uppsala, Ronald McDonald Hus och Barncancerfonden. Filmerna kallas Protonresan, och de kan ses både på skärm och i VR-glasögon som finns vid alla Sveriges barnonkologiska centra.

*radiotherapy* med extremt höga men kortvariga doser.

– Det finns behandlingar som barn skulle kunna ha ännu mer glädje av än vuxna. Men inga behandlingar tas ju fram enkom för barnen, eftersom de är så få, säger Jacob Engellau.

Han berättar också att det traditionellt har varit svårare att få medel för strålforskning än exempelvis läkemedelsutveckling.

– En strålmaskin är svindyr, men själva behandlingen är oerhört billig jämfört med de flesta läkemedel. Men det finns inte samma kommersiella underliggande drivkrafter för att förbättra strålbehandlingen.

#### Prestigelöst samarbete

Fast även med det som redan är känt kan strålonkologin förbättras, menar Jacob Engellau, och han ser också att det sker. Samarbetet mellan strålonkologerna är prestigelöst och nära, och gör det möjligt att sprida kunskap och erfarenhet.

– Historiskt har barnonkologi setts som ett oerhört tungt område inom barnsjukvården, men egentligen är det ju inte så längre. I dag botar vi omkring 85 procent av alla barn. Det är en enormt ljus fond att jobba mot, säger Jacob Engellau. ●

# Vägen till ökad överlevnad i ponsgliom

Hjärntumören ponsgliom är en barncancerform som i dag är obotlig. Endast 10 procent av de barn som drabbas överlever mer än två år efter diagnos.

**P**onsgliom sitter i ett område i och runt hjärnstammen, vilket gör den till en av de mest svårbehandlade formerna av barncancer. Ingen av de traditionella behandlingsformerna operation, cytostatika eller strålning är effektiva mot ponsgliom.

Tack vare internationella forskningssamarbeten har Sverige deltagit i en stor klinisk studie, BIOMEDE, där ett läkemedel framtaget för en annan cancerform visade sig vara effektivt för att hämma tillväxten av ponsgliom. Detta läkemedel, everolimus, används nu som komplement till standardbehandlingen vid ponsgliom.

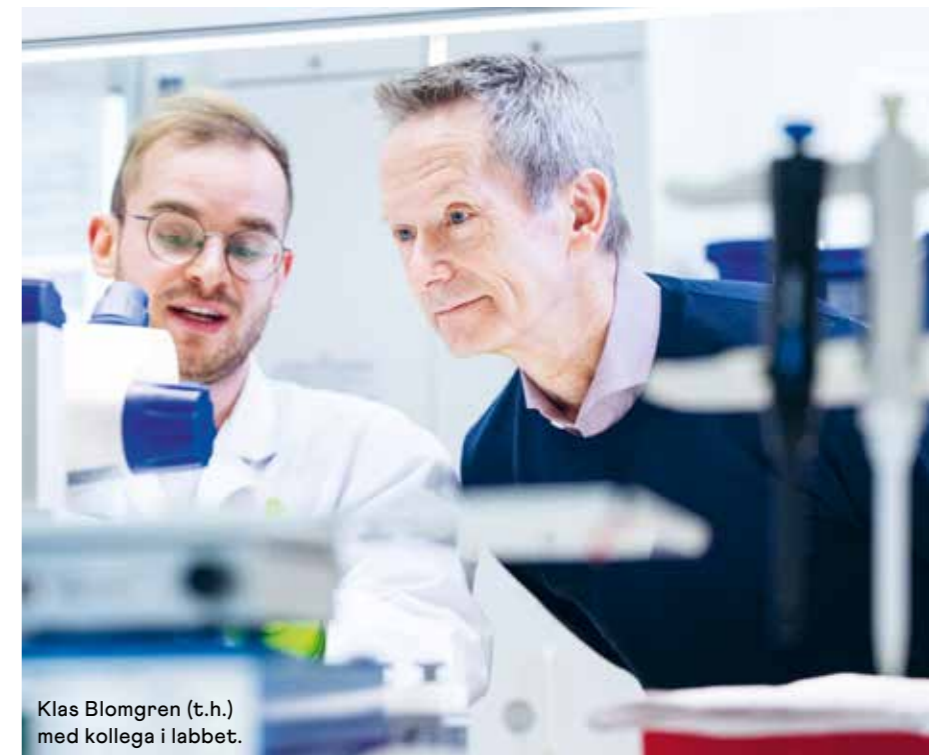
En uppföljande studie, BIOMEDE 2.0, ska testa ytterligare ett nytt läkemedel och jämföra det med everolimus. Det kallas ONC 201 och är även det ursprungligen framtaget för andra cancerformer.

#### Flera olika terapier behövs

– Vi vet ännu inte riktigt hur och varför ONC 201 fungerar, eller hur effektiv den är för att hämma cancertilväxten vid ponsgliom. Tidiga resultat har varit lovande, så vi hoppas på sikt att den kan leda till ökad femårsöverlevnad, säger forskaren och barnonkologen Klas Blomgren, som leder den svenska delen av BIOMEDE 2.0 vid Karolinska Institutet.

För många andra barncancerformer finns det redan i dag flera olika typer av läkemedel och behandlingsformer som kan kombineras och individanpassas. Men så är det ännu inte för ponsgliom, vilket gör forskning om hur just den här cancerformen fungerar och hur den kan behandlas oerhört viktig.

– Med hjälp av forskning hoppas vi få fram en verktygslåda av flera olika läkemedel och behandlingsalternativ som vi kan använda i behandlingen av de barn som drabbas av ponsgliom, säger Klas Blomgren. ●



Klas Blomgren (t.h.) med kollega i labbet.

Foto: Jonas Billberg

## Fyra forskningsspår om ponsgliom som Barncancerfonden finansierar

- 1. BIOMEDE 2.0** Internationell studie där substansen ONC 201, som kan hämma cancerens tillväxt, testas. (ITCC-klinikerna i Stockholm och Göteborg.)
- 2. MYC-HÄMMARE.** MYC-gener har regulatoriska funktioner i cellerna, men hos barn med ponsgliom kan de fungera felaktigt och i stället bidra till cancertilväxt. MYC-hämmare skulle kunna vara ett spår för nya läkemedel. (Uppsala universitet)
- 3. GRUNDFORSKNING OM MIKROGLIACELLER.** Mikroglia-celler är en del av nervsystemet och ingår i kroppens eget immunförsvar, men hos barn med ponsgliom kan de fungera felaktigt och i stället skydda cancercellerna. Mer kunskap om hur de fungerar kan leda till nya spår för behandling. (Karolinska institutet)
- 4. MEDICINTEKNIK.** Blod-hjärnbarriären gör det svårt att behandla ponsgliom med läkemedel. Ett instrument som administrerar läkemedel direkt in i tumören kan vara en väg framåt. (Karolinska institutet)

# Ny teknik vässar kirurgin

Teknisk utveckling gör barncancerkirurgin mer exakt och välplanerad än någonsin. Men för att bli en riktigt skicklig kirurg krävs också mycket träning – en utmaning i ett litet land med få fall.

**K**irurgi har alltid varit en central del av cancerbehandlingar. Oftast görs en operation efter inledande cytostatikabehandling när tumören har krympt så mycket som möjligt. Det är modertumören och närliggande lymfkörtlar som opereras bort, och ibland även metastaser som finns kvar efter behandling.

– Det vi gör är att kontrollera sjukdomen lokalt, rena ett område i kroppen från cancer, och det är i vissa fall avgörande för patientens överlevnad. Det finns tumörer som inte svarar bra på cytostatika och då blir kirurgin särskilt viktig. En annan uppgift som blivit allt mer betydelsefull är att ta provmaterial för analys så att behandlingen ska kunna skräddarsys för patienten, säger Jakob Stenman, barncancerkirurg vid Astrid Lindgrens barnsjukhus och forskare vid Karolinska Institutet.

#### Radiologins utveckling viktig

Den tekniska utvecklingen inom kirurgin de senaste decennierna har bland annat gjort det enklare att minimera och stoppa blödningar med moderna operationsinstrument och olika typer av vävnadslim. Men utvecklingen inom radiologi har spelat minst lika stor roll för kirurgerna.

– Där har hänt vansinnigt mycket. Röntgenbilder som förr var tvådimensionella och svartvita är numera i färg och tredimensionella. Vi kan vrida och vända på dem när vi planerar kirurgin och vi har stora skärmar i operationssalen, så radiologin finns mitt framför oss när vi opererar. ▶



Ny teknik skapar nya möjligheter inom kirurgin. Bland annat kan VR-system visa bildmaterial i form av hologram som kirurgen kan vrida med händerna under pågående operation.

Foto: Anna Svenningsson

”... det kommer snart att vara möjligt att visualisera till exempel kärl i eller i anslutning till en tumör.”

► I dag förekommer det också att kirurgerna 3D-printar en modell av den vävnad som ska opereras för att kunna studera den i detalj före operationen. Det finns dessutom VR-system som visar bildmaterialet i form av hologram som läkarna kan vrida med händerna och bläddra mellan under pågående operation, utan att behöva röra vid ett tangentbord.

#### VR och AR kommer att bli vanligare

VR-systemen är huvudsakligen testversioner, berättar Jakob Stenman, men han räknar med att de snart blir vanligare i operationssalarna. Ortopedkirurger använder redan ännu mer avancerade versioner än cancerkirurgerna – där är det inte bara VR (virtual reality) utan AR, augmented reality, då bilderna kombineras med verkligheten. Genom AR-glasögon kan kirurgen se det medicinska bildmaterialet exponerat på och i patientens kropp och urskilja strukturer som egentligen döljs under ytan, som benstrukturer vid skoliosoperationer.

– AR finns inte för mjukdelskirurgi ännu, men det kommer snart att vara möjligt att visualisera till exempel kärl i eller i anslutning till en tumör. De här teknikerna utvecklas inom spelindustrin med så stora pengar att vi aldrig skulle haft tillgång till dem enbart för medicinsk utveckling, säger Jakob Stenman.

Kunskap och erfarenhet är en framgångsfaktor i sig, betonar Jakob Stenman. Han konstaterar att man inom många medicinska specialiteter kan bli väldigt duktig genom att läsa mycket, men kirurgi är annorlunda.

– Det är som en idrott. Det spelar ingen roll hur mycket jag läser på – om jag bara får spela tio matcher per år blir jag ingen ny Zlatan.

Av den anledningen tycker Jakob Stenman att det är problematiskt att barn med cancer opereras på fyra olika sjukhus i Sverige. Han berättar om Prinses Máxima Centrum, det sjukhus i Nederländerna som behandlar alla landets cancersjuka barn. De enskilda kirur-



Foto: Anna Svenningsson

gerna där har inte fler fall vardera om året än han själv har på Karolinska, men som team får de en betydligt större erfarenhet.

#### Bättre samordning behövs

Ett enda opererande centrum tror han inte vore optimalt för Sverige, men han anser att fyra är för mycket. I nationella digitala möten diskuteras komplicerade fall, men det finns en gräns för hur väl digitala hjälpmedel kan ersätta fysisk närvaro och kompetens i operationssalen.

– Våra volymer är för små och vi skulle behöva en bättre samordning inom svensk barncancerkirurgi för att kunna hålla den högsta internationella nivån. Det är där vi måste vara, för ingen förälder ska behöva känna att deras barn kunde fått en bättre kirurgisk behandling någon annanstans. Regionala cancercentra har drivit frågor om centralisering ganska hårt inom vuxenoncologin, men för barncancer hör jag inget motsvarande. Jag tycker att det är en fråga som måste lyftas. ●

Behovet av att ta provmaterial för analys har ökat för att behandlingen ska kunna skraddarsys för patienten, berättar Jakob Stenman.



Foto: Region Skåne

Bättre bildmaterial öppnar nu upp för mer komplicerade operationer.

## Bilderna avgörande för högriskoperation

En flicka med högriskneuroblastom hade en mycket stor tumör som sträckte sig från buken upp runt ryggraden och omslöt aorta bakom hjärtat. Här var det detaljerade bildmaterialet avgörande för att den ovanligt svåra operationen kunde genomföras.

**D**et var förra året som Jakob Stenman, barncancerkirurg vid Astrid Lindgrens barnsjukhus och forskare vid Karolinska Institutet, och hans kollegor ställdes inför det ovanligt svåra barncancerfallet. Till en början var de inte säkra på om tumören ens var möjlig att operera bort. De konsulterade barncancerkirurger i Europa, avråddes av vissa men rekommenderades av andra att försöka. Det kunde gå, men det var också väldigt mycket som kunde gå fel. Patienten kunde bli förlamad eller i värsta fall förblöda, och det var långtifrån säkert att hon skulle bli tumörfri trots den stora operationen.

Om de stora kärlen i anslutning till hjärtat eller aortan skadades skulle det bli nödvändigt att börja använda hjärt-lungmaskin under på-

gående operation, och den möjligheten finns inte på Astrid Lindgrens barnsjukhus. Patienten fick resa till Skånes universitetssjukhus i Lund, tillsammans med Jakob Stenman och två kärlkirurger från Karolinska som på plats i Lund fick arbeta med två hjärtkirurger och en barnkirurg. Allt var förberett för att ersätta aorta med en protes om nödvändigt, och för att stoppa hjärtat och driva patientens cirkulation med hjärt-lungmaskin. Inget av det behövdes, men förberedelserna skapade en trygghet som var nödvändig.

#### Lyckad operation tack vare bildmaterial

Operationen tog tolv timmar och hela tumören avlägsnades. Flickan återhämtade sig väl och har efteråt fått protonstrålning och behandling med antikroppar. Om hon blir botad eller ej är för tidigt att säga, konstaterar Jakob Stenman. Men själva operationen gick bättre än läkarna hade vågat hoppas.

– Bildmaterialet vi hade var helt avgörande, utan det hade vi inte kunnat planera något så komplicerat. Men det hade inte heller gått utan samarbetet mellan de olika medicinska kompetenserna. Utan den back-up jag fick hade riskerna varit alldeles för stora. Goda kontakter med andra specialiteter är barncancerkirurgens mest värdefulla tillgång. ●

# Svenska register och biobanker allt mer värdefulla

Överlevnaden är högre än någonsin, men fortfarande dör barn i cancer och många får sena biverkningar. Svenska register och biobanker lägger grunden för bättre behandlingar i framtiden.

**B**ritt-Marie Frost har arbetat med barncancer i 30 år, som överläkare, sektionschef för blod- och tumörsjukdomar vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och docent vid Uppsala universitet. Våren 2022 blev hon Barncancerfondens forskningschef, med uppdraget att driva och utveckla fondens forskningsstrategi.

– Strategin ska hjälpa oss att nå våra två mål: att fler överlever barncancer, och att de som klarar sig får bättre överlevnadsvillkor, säger Britt-Marie Frost.

I strategin ingår bland annat särskilda satsningar på barncancerformer med hög dödlighet, som hjärntumören ponggliom och vissa typer av svårbehandlade leukemier. Nya vapen kommer i form av precisionsbehandlingar som nu utvecklas i allt högre takt. Det kan handla om att få kroppens immunceller att mer effektivt bekämpa cancer, eller nya läkemedel som angriper felaktiga proteiner eller signalvägar i cancercellerna. Vacciner för att förebygga cancersjukdom eller återfall är också under utveckling.

**GMS Barncancer – förbättrar för alla**  
Än så länge utvecklas precisionsbehandlingar huvudsakligen för vuxna, eftersom barncancerpatienterna är så få. För att behandlingarna ska komma dem till godo krävs detaljkunskap om genetiken bakom barncancer. I Sverige byggs den kunskapen i hög grad genom projektet **GMS Barncancer** som erbjuder alla cancersjuka barn genetisk kartläggning. Projektet finansieras till stor del av Barncancerfonden.



Britt-Marie Frost

– Man kan säga att satsningen på **GMS Barncancer** är ett sätt att förbättra utfallet vid alla barncancerdiagnoser. Genom det har Sverige en fantastisk möjlighet att bidra till det internationella arbetet för att ta fram rätt läkemedel till rätt patient.

En annan viktig uppgift för Barncancerfonden är att säkra att svenska barn med cancer får tillgång till de bästa och nya läkemedlen.

– Det låter som en självklarhet, men det är något vi måste bevaka, säger Britt-Marie Frost.

De allra nyaste behandlingarna ges nämligen ofta inom ramen för forskningsstudier. Eftersom Sverige har en så liten befolkning, och därmed ytterst få fall av varje barncancerdiagnos, så blir det dyrt och komplicerat för läkemedelsföretagen att driva studier här. De senaste åren har situationen dock förbättrats. Två svenska centra har inrättats för kliniska studier på barn, ett i Göteborg och ett i Stockholm. Båda är del av den europeiska organisationen **ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer)** vilket öppnar för internationella samarbeten.

– Barncancer är inte en sjukdom, utan många. De drabbade i varje diagnosgrupp är få, och den sista lilla gruppen som inte överlever i dag och som vi måste hitta bot för är mycket liten. Då är internationellt samarbete helt nödvändigt.

#### Bättre samspel mellan register

En grundbult för forskningen är forskningsregister och biobanker. Barncancerfonden är en stor finansör av flera av dem, bland annat Barncancerregistret och kvalitetsregistret **SALUB** som dokumenterar sena biverkningar. Barnonkologin har en lång tradition av noggrann registrering och dokumentation av varje sjukdomsfall.

– I dag arbetar vi med att få ett bättre samspel mellan de olika registren, biologiska prover och andra data, som bilder från röntgenundersökningar och magnetkamera.



Foto: Martin Stenmark

När man kombinerar all den här informationen med kunskap om hur det går för patienten så kan det i förlängningen leda till bättre behandlingar.

**Leukemibank började som doktorandprojekt**  
Sveriges äldsta biobank för barncancer är banken för leukemi, som idag har namnet **NOPHO Leukemia Biobank** och finansieras av Barncancerfonden. Den var Britt-Marie Frost själv med om att starta.

Som doktorand vid Uppsala universitet i början av 1990-talet skulle hon utforska en ny metod för att testa cytostatika på cancerceller i labbet, och via registerdata följa hur det gick för patienterna som cellerna kom från. För att få provmaterial vände hon sig till **NOPHO**, den nordiska organisationen för barnonkologer som då hade funnits i tio år.

– Vi var liksom en familj redan, annars hade det aldrig gått. Man skickar inte sina patientprover till vem som helst. Men jag reste runt till 27 olika behandlingscentra i Norden och bad

att de skulle skicka färska prover från alla nydiagnostiserade leukemipatienter till oss.

#### Gemensam nordisk tillgång

Så blev det. Och när studien avslutades efter några år insåg Britt-Marie Frost och hennes kollegor att de hade byggt en fantastisk resurs för både forskning och klinisk utveckling.

– Sjukhusen fortsatte att skicka prover till oss av bara farten, och till sist hade vi flera tusen patienters benmärgsceller nedfrysta som kunde tinas för senare studier.

Biobanken i Uppsala skänktes till **NOPHO** som en gemensam resurs och har funnits i sin nuvarande form sedan 2006. Britt-Marie Frost var chef för den fram till nyåret 2021, då hon lämnade för att kunna ta sig an uppdraget för Barncancerfonden. Provsamlingen förvaras i Uppsala biobank.

– Det är lite unikt att Barnleukemibanken har så många år på nacken, och det är fint att det är hela Nordens gemensamma guldgruva för forskning, säger Britt-Marie Frost. ●

Barntumörbanken är också en del av satsningen **GMS Barncancer** där hela det cancerdrabbade barnets arvsmassa helgenomsekvenseras. Ett första steg mot införandet av precisionsmedicin inom svensk barnonkologi.

# Nyfunnen genvariant ska ge kunskap om barns hjärntumörer

Flera decennier gamla blodprover ur PKU-registret ska ge ledtrådar till hur hjärncancer uppstår hos barn. Med dagens DNA-analyser går det att i ett enda prov utläsa miljontals variationer i arvsmassan.

**H**ur kan man urskilja genetiska riskfaktorer för att utveckla hjärntumör hos barn? Till exempel genom att jämföra variationer i DNA-kedjan hos personer som utvecklar hjärntumör, med variationer hos personer som inte gör det. Men eftersom cancer är ovanligt hos barn och arvsmassan innehåller en mängd ofarliga variationer behövs ett mycket stort material för att få statistiskt pålitliga resultat.

För 20 år sedan fick Beatrice Melin, överläkare och professor vid Umeå universitet, en idé om hur en sådan forskningsstudie skulle kunna genomföras. Att använda genetiskt material ur PKU-registret, den biobank som innehåller tester för medfödda sjukdomar som görs direkt efter födseln.

– Från 1973 och framåt finns en blodprick för så gott som varje person född i Sverige, samlade i en enda biobank. Med ett så stort material så kommer ju ganska många att ha utvecklat hjärntumör som barn, tänkte jag. Så jag tog kontakt med dåvarande chefen för PKU-registret för att se om vi kunde få tillgång till proverna, säger Beatrice Melin.



Anna Dahlin



Beatrice Melin

## Den långsamma starten hade fördelar

Ingen hade tidigare gjort ett storskaligt projekt med utgångspunkt i PKU-registret. Det tog flera år att få allt på plats innan några genetiska analyser kunde göras. Under den tiden sökte Beatrice Melins grupp etiska tillstånd och sedan samtycke från alla som skulle inkluderas i studien, vilket krävde en omfattande logistik. Blodproven har i många fall tagits innan barnet tilldelats ett personnummer och därför länkats till mammans personnummer. Det innebar att barnet först måste identifieras innan man kunde söka samtycke. I Barncancerregistret framgick vilka av de provtagna barnen som senare behandlats för hjärntumör. Men det fanns en fördel med att förberedelserna tog så lång tid: analysmöjligheterna hann bli mycket bättre.

– När vi inledde projektet tänkte vi att vi skulle kunna undersöka några få gener. När vi väl hade blodprickarna i vår hand och finansiering på plats så hade en forskare i Köpenhamn lyckats göra en miljon analyser från ett enda PKU-prov. Vi talar alltså om 40 år gamla prover som ofta inte ens legat i frysen, säger Beatrice Melin.

## Stor variation kräver stort material

Resultatet överträffade vad hon hade vågat hoppas på. Genom att stansa ut papperscirkular med en diameter på tre millimeter, kunde forskarna i det torkade blodet som bäst identifiera 2,5 miljoner variationer, alltså olikheter i DNA-kedjan.

Den största utmaningen blev att hitta till-

räckligt många friska personer som tackade ja till att ingå som kontrollgrupp, vars prover förstas behövde vara i tillräckligt gott skick för analysen. Den stora naturliga variationen i materialet gjorde att det krävdes väldigt många kontroller för att kunna säga med rimlig säkerhet att en viss variant verkligen är vanligare bland de som utvecklar cancer.

Med tiden kunde Beatrice Melin och hennes grupp publicera en del resultat där de identifierat gener som tycktes betydelsefulla.

– Ändå var vi oroliga – spelade just de här variationerna roll på riktigt?

## Har hittat betydelsefulla variationer

I dag drivs projektet vidare av Anna Dahlin, forskare i onkologi vid Umeå universitet, med finansiering av Barncancerfonden. Tidigt 2023 kunde man i den vetenskapliga tidskriften Neuro-Oncology publicera det mest stabila resultatet hittills: ett område inom en gen där vissa variationer är vanligare hos dem som utvecklar hjärntumör som barn.

Den aktuella genen ligger nära två redan kända så kallade tumörsuppressorgener. Det är gener som kodar för proteiner som verkar minska risken för cancer. Materialet från Sverige har kombinerats med liknande material från Danmark och USA, och samma resultat syns i alla grupperna. Totalt ingår 4 069 fall av hjärncancer, varav 352 från Sverige.

Utmaningen nu, konstaterar Anna Dahlin, är att förstå vad variationerna faktiskt betyder.

– Något i de här generna gör att man har en viss ökad risk för att utveckla tumörformen gliom som barn. Vi kan ännu inte säga varför, men resultatet är väldigt tydligt så vi tror mycket på de variationer vi funnit, säger Anna Dahlin.

## Viktigt förstå mer om tumörers uppkomst

Ett viktigt skäl till att det är svårt att gå från statistisk koppling till faktisk förklaring av sambandet är att ”riskvarianten” är vanlig även i kontrollgruppen. Den ger alltså en något förhöjd risk för cancer, men sambandet är långt ifrån absolut.

– Mer än hälften av oss i befolkningen bär den här varianten, så det är inget som går att använda i något screeningprogram för att identifiera personer med risk. Projektet handlar om preklinisk forskning, det är inget som kan leda till förändringar just nu i vård och behandling. Men ju mer vi förstår om varför tumörer uppkommer, desto bättre chans får vi att hitta sätt att attackera dem på sikt, säger Anna Dahlin.

Nu går hon vidare, med studier av material ur Barntumörbanken och försök att kartlägga vilken roll de identifierade variationerna har i utvecklingen av flera cancerformer.

– Barntumörbanken är en fantastisk resurs för oss. Nu behöver vi formulera en tydlig hypotes om vad den här genens aktivitet kan betyda. Sedan vill jag försöka bevisa hypotesen i experimentella studier i laboratoriet, säger Anna Dahlin. ●

Foto: Freepik

# 1973

Från det året finns genetiskt material från så gott som varje person född i Sverige samlat i en biobank.

# ”Kunskap om immunförsvaret kan ge nya läkemedel”

Fortfarande saknas bot för drygt vart tionde barn som drabbas av cancer. Den prekliniska forskningen är avgörande för att ändra på det.

**I**mmunterapi har funnits länge, men det är först det senaste decenniet som det har blivit en etablerad behandlingsmetod för många cancerformer. Fortfarande finns mycket kvar som vi behöver förstå, säger Andreas Lundqvist, professor i onkologisk immunterapi på Karolinska Institutet.

Han är biolog, och hans forskning är trans-lationell. Det innebär att prover från patienter analyseras i provröret, odlingskålen, datorn eller i en mätapparat. Andreas Lundqvist och hans forskarlag studerar immunförsvarets celler för att se hur de påverkas hos patienter med cancer och hur cellerna reagerar på immunpåverkande cancerbehandlingar – inte minst för att förstå varför vissa patienter kan svara bra på en behandling samtidigt som andra inte gör det.

Ett av hans mål är att identifiera biomarkörer, alltså kroppsegna ämnen som genom att förändras eller varierar kan tala om ifall en patient kommer att bli hjälpt av viss behandling eller inte.

## Vill göra cellerna starkare

Forskningen handlar om såväl vuxen- som barncancer. I fokus står lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, och deras roll vid bland annat sarkom.

– Lymfocyterna kan vara olika aktiva i att bekämpa cancer. Vi försöker förstå vilka genetiska styrsystem som gör så att en lymfocyt blir högaktiv, och vad som gör den bra på att känna igen och infiltrera tumörer. Förhoppningsvis kan det hjälpa oss att identifiera och förstärka rätt typ av lymfocyter, vilket skulle kunna bli en behandling mot cancer, säger Andreas Lundqvist.



Foto: Martin Stenmark

Målet är alltså att hitta sätt att bearbeta en patients immunceller utanför kroppen så att de blir ännu mer effektiva, innan man återför dem (på liknande sätt som med CAR-T-cellerna). Men för att lista ut hur cellerna ska bli mer effektiva börjar Andreas Lundqvists grupp i andra änden – de försöker förstå vad som begränsar cellernas effekt.

## Osynliga cancerceller

Inom immunologin kallar man det *immune escape* när sjukdomsframkallande komponenter



Andreas Lundqvist

ter som virus eller cancerceller lyckas undvika immunförsvarets vapen. Det kan handla om att de gör sig osynliga för immuncellerna, eller gör dem svagare.

– Om vi kan se vilka mekanismer som hämmar immunförsvaret kan vi förhoppningsvis hitta sätt att slå mot de mekanismerna. Vi vill kunna ta ut immunceller som infiltrerat en tumör, stimulera dem så att de blir mer reaktiva, och så skicka tillbaka dem. Det här har redan gjorts för en del andra tumörsjukdomar, så vi behöver ju inte uppfinna hjulet igen. Jag är hoppfull om att vi ska klara det inom fem år, kanske ännu kortare tid, säger Andreas Lundqvist.

## Behandlingar påverkar immunsystemet

Ett annat spår i Andreas Lundqvists forskning gäller hur dagens behandlingar, både cytostatika och precisionsmedicin, påverkar immunsystemets egen förmåga att bekämpa cancer. Här studerar han både sarkom och neuroblastom. Tumörceller exponeras i laboratoriet för de substanser som brukar användas i behandlingen, och forskarna undersöker om det påverkar lymfocytens förmåga att känna igen och attackera cancercellerna.

– I dag vet vi inte om de godkända behandlingarna försämrar eller förbättrar immunförsvarets förutsättningar. Det är också tänkbart att behandlingar som i dag inte alls används vid just sarkom eller neuroblastom egentligen kunde vara användbara, helt enkelt för att de gör tumörerna mer mottagliga för immunförsvarets attacker.

Andreas Lundqvist hade under några år en postdoktorjänt vid National Institutes of Health i USA. Där envisades hans handledare med att inför varje planerat experiment ställa frågan: ”Vad har patienten för nytta av det här?”. I dag försöker Andreas Lundqvist göra samma sak i sin forskargrupp.

– Vi ska alltid komma ihåg hur viktigt vårt arbete är för patienterna. Men jag tycker dessutom att det vi gör är jättespännande. Jag har forskat på immunförsvaret i tjugofem år, ändå är jag långt ifrån fullärd. ●

## AI-projekt för bättre diagnos av hjärntumörer hos barn

**I ETT PROJEKT VID** Linköpings universitet ska forskarna utveckla AI-metoder för att diagnostisera tumörer i centrala nervsystemet hos barn och ungdomar. Diagnos av hjärntumörer samt utvärdering under och efter behandling baseras på tillgången till medicinska bilder. Genom AI-analys av stora mängder bilder från magnetresonanstomografi (MRT) och histopatologi ska forskarna optimera AI-baserad icke-invasiv diagnostisering av hjärntumörer som i sin tur kan ge förutsättningar för mer individanpassad och skräddarsydd behandling. Projektet leds av Neda Haj-Hosseini, universitetslektor och docent inom medicinsk teknik vid Linköpings universitet. Forskargruppen samarbetar med Children’s Brain Tumor Network (CBTN) i USA samt svenska Barn-tumörbanken (BTB).

## Nya behandlingar mot cancer i nervsystemet

**MEDULLOBLASTOM, NEUROBLASTOM** och höggradigt gliom utgör en betydande andel av cancer hos barn. Genetiska studier har gett god kunskap om vilka mutationer som ligger bakom dessa cancerformer men målinriktade läkemedel saknas. Professor Sven Nelander ska tillsammans med sin forskargrupp i Uppsala genomföra en kombination av statistiska analyser av biobanker med en experimentell analys av olika läkemedels totala verkan på cellen (s.k. DRUG-seq) för att identifiera behandlingar som sedan ska testas på celler från patienter och i humaniserade zebrafiskmodeller. Målet är att bygga en atlas som visar hur relevanta läkemedel påverkar cellernas cancerdrivande egenskaper som kan bidra till skräddarsydda behandlingsstrategier för barn med högriskvarianter av tumörer i nervsystemet.

## Modellsystem för nya behandlingar av ALK-positiva neuroblastom

**RUTH PALMER, PROFESSOR** vid Göteborgs universitet, leder en grupp som studerar ALK-genen (anaplastisk lymfomkinas) som ger upphov till svårbotad neuroblastom hos barn. Gruppen studerar normal reglering och funktion hos ALK, men också den patologiska processen när ALK blir en onkogen. Flera ALK-positiva modellsystem för neuroblastom finns nu på plats, bl.a. nya ALK-drivna musmodeller. Målet är att maximera användningen av ALK-hämmare i kombinations-terapi för att förbättra behandlingen av neuroblastom-drabbade barn. Utöver sökandet efter läkemedelskandidater vill forskargruppen också utveckla metoder för att studera ALK-signaleringsaktivitet i tumörvävnad för att kunna identifiera fler patienter som kan ha nytta av ALK-riktade terapeutiska strategier.



# Familjer får stöd att tala om det svåraste

Det är en utmaning för vårdpersonalen att hitta de familjer som behöver hjälp att samtala om barnets sjukdom, och om risken för att dö. Fortfarande finns föräldrar som efteråt ångrar det som inte blev sagt.

**N**är Ulrika Kreicbergs som ung sjuksköterska kom till en barnonkologisk avdelning på 1980-talet var det omtumlande. Vid den tiden var det inte ovanligt att barnen dog.

– Jag såg de här svårt sjuka barnen som väntade på döden, föräldrarna väntade på döden... Men vi pratade inte om det. Jag tänkte: ”Det kan inte vara rätt. Ska vi spela den här teatern för varandra?”

Hennes upplevelser la grunden för många års forskning om förlusten av ett barn, och om lindrande vård för svårt sjuka barn. Sedan 2014 är Ulrika Kreicbergs professor i palliativ vård av barn och unga, vid Marie Cederschiöld högskola i Stockholm och har just övertagit en professur i samma ämne vid Great Ormond Street Institute of Child Health, vid University College London.

## Att fråga om sorgen mötte motstånd

När hon började planera sitt första forskningsprojekt, om föräldrar som förlorat ett barn i cancer, var motståndet massivt bland de läkare och psykologer hon arbetade med. Man skulle inte riva i såren, inte påminna föräldrarna om deras förlust. Men vid ett möte arrangerat av Barncancerfonden mötte Ulrika föräldrar som mist ett barn, och förstod att de visst ville prata.

Inför en första pilotstudie sökte hon kon-

takt med föräldrar i Stockholmsområdet till tio barn som gått bort tio år tidigare. Två av föräldrarna hade tagit sitt liv.

– Då förstår man vilken stark kraft sorgen är. Vi måste försöka hitta faktorer som går att påverka eller undvika, för att förhindra ännu fler dödsfall i samma familj.

## Uppmärksam studie

Sedan 1980-talet har kunskapen om palliativ vård och intresset för området växt. Men förändringen går långsamt. I början av 2000-talet gjorde Ulrika Kreicbergs en undersökning där drygt 400 föräldrar som mist ett barn fick svara på om de hade pratat med barnet om döden. En tredjedel hade gjort det, och ingen av dem ångrade sig. Men av dem som inte hade pratat med barnet var det en tredjedel som ångrade sig. Oftast för att de insett att barnet förstått att det skulle dö. Studien fick mycket uppmärksamhet, men när den gjordes om efter femton år blev resultatet precis detsamma.

– Fastän de första resultaten blev en världsnöhet har de haft så liten klinisk inverkan. Vi i vården har inte blivit bättre på de här svåra samtalen. Men jag tror att de är jätteviktiga, säger Ulrika Kreicbergs.

Hon är noga med att påpeka att två tredjedelar av de föräldrar som inte hade talat med sitt barn om döden faktiskt var tillfreds efteråt. Målet är förstås inte att pressa någon



Foto: Istock

Familjer som har öppna samtal löper mindre risk för allvarliga problem med ångest och depressioner, visar Ulrika Kreicberg, professor i palliativ vård av barn och unga, Marie Cederschiölds, i sin forskning.

till samtal de inte vill ha, däremot att hitta dem som behöver stöd.

– Om barnet visar en vilja att prata om döden – och det märks ofta tydligt – då måste vi som vårdar vara på tårna.

Personalen kan få stöd i utbildningar med skådespelare, där man handfast får prova att ha svåra samtal. Tillsammans med kollegor har Ulrika Kreicbergs också provat en metod för familjerna, som tidigare använts i psykiatri. I en pilotstudie erbjöds samtalsstöd till familjer med barn i åldrarna 6–19 år på barn-cancercentret vid Astrid Lindgrens barnsjukhus. Varje familj fick vid sex tillfällen besök av två personer, antingen två kuratorer eller en kurator och en diakon, som var utbildade i att ge den specifika typen av psykosocialt stöd. Målet var att hjälpa familjen till större trygghet och öppenhet sinsemellan. Reaktionerna blev väldigt positiva.



Ulrika Kreicbergs

– Alla som påbörjade insatsen fullföljde den. Barn som var med sa att de tyckte att mamma och pappa blev bättre inte bara på att prata med dem, utan också med varandra.

Efteråt valde Karolinska sjukhuset att utbilda alla kuratorer på Astrid Lindgrens barnsjukhus i metoden, för att kunna ge samma stöd till alla familjer vars barn får vård där. Även den insatsen görs som en forskningsstudie, under ledning av Malin Lövgren, professorskollega till Ulrika Kreicbergs vid samma lärosäte.

Familjer som har öppna samtal löper mindre risk för allvarliga problem med ångest och depressioner, visar Ulrika Kreicbergs forskning. Men sambandet går åt båda håll; föräldrar som rapporterat att de haft depressioner redan innan barnet fick sin diagnos har också svårare att ta till sig information och att upprätthålla en bra kommunikation.

– Redan i första mötet med familjen är det bra att fråga om det finns en historia av psykisk ohälsa. Det finns familjer som klarar sig bra med sitt sociala nätverk och sin egen kraft. Men vi måste hitta bättre sätt att upptäcka de tio, femton procent som behöver mer stöd.

## Palliativ vård även för den som blir frisk

Palliativ vård hänger inte bara samman med livets slut, utan är en viktig del av vården även för alla som överlever.

– Alla barn med en livshotande sjukdom har rätt till palliativ vård. Det är begreppet för all vård som är lindrande, och i praktiken också kvalitetshöjande. Och det handlar om lindring av alla symtom, vare sig de är fysiska, psykiska, existentiella eller sociala. Palliativ vård måste också inkludera hela familjen.

Ulrika Kreicbergs vill i framtiden driva mer forskning som utgår från det sjuka barnet, snarare än föräldrarna. Hon berättar om en studie i Boston som hon vill återskapa i Sverige, där cancersjuka barn fick skatta sin livskvalitet under behandlingen. En del av barnen dog, men de skattade sitt mående högt även den sista tiden.

– Det var otroligt att se hur bra de uppfattade sitt sociala och emotionella liv. Det var de fysiska symtomen som plågade dem mest. Vi behöver fler sådana studier, för att bättre förstå vad varje barn behöver, säger Ulrika Kreicbergs.

Hon önskar också att samhället blev mer öppet för samtal om död och sorg, inte bara inom vården utan också i skolan och alla andra miljöer där barn finns.

– Om vi kan hjälpa varandra att förstå att man kan sörja inte bara en människa, utan kanske en funktion som man förlorar genom sjukdom – då tror jag att sorgen blir lättare att hantera för alla som bär den. ●

# ”Alla i personalen såg verkligen Allie”

Jennys sjuåriga dotter fick hjärntumören ponggliom och dog efter mindre än ett år. Det året handlade helt om att hjälpa henne må så bra som möjligt.

**I januari 2010**, när Allie gick i första klass, började hon få huvudvärk. Hennes mamma Jenny tänkte att hon kanske behövde glasögon. Men det blev värre, och en dag kräktes Allie. Från vårdcentralen skickades de till barnakuten där läkaren gjorde ett balanstest och sa att det kunde vara allt möjligt, kanske borrelia.

Allie fick göra en datortomografi. När läkaren kom tillbaka såg han direkt på henne och sa: ”Jag har dåliga nyheter. Det växer något på din hjärna som inte ska vara där. Vi måste ta mer prover, så du får sova över här.”

– Jag tänkte bara: Nej. Du skulle ju säga att vi behöver ta ett borreliaprov – inte att det är en hjärntumör, säger Jenny.

Men det fanns ingen tid för att släppa fram alla känslorna. Allie behövde tröstas, hon tänkte inte på det stora utan det lilla och var bara rädd att bli ensam på sjukhuset. Jenny fick förklara att hon och pappa skulle turas om att hålla henne sällskap. Någon måste ju vara hemma med lillasyster Edith också.

## Som en berg-och-dalbana

Allie låg kvar i några dagar för fler prover, fick kortison och mädde bättre. När beskedet kom var det värsta tänkbara. Allie hade ponggliom, en aggressiv tumör i den del av hjärnstammen som kallas pons. I Sverige drabbas färre än tio barn om året. Alla dör.

Jenny ringde till en god vän, och de gick en promenad tillsammans i snön. ”Jag klarar inte

det här”, sa Jenny. Men väninnan påpekade lugnt att nu handlade det inte om henne, utan om Allie. Hon måste fokusera på det som fanns här och nu för dottern.

– Jag förstod ju att det var sant. Det var som en berg-och-dalbana, och Allie skulle åt ett visst håll – även om jag inte alls ville det.

Personalen var enastående, säger Jenny. De pratade alltid direkt med Allie och lät henne göra saker i sin egen takt, som att oändligt sakta pilla bort ett plåster. Den första månaden skulle hon få cytostatika och strålning för att krympa tumören. Flickan sa bestämt ifrån, hon ville ju gå i skolan. Då planerades all behandling till eftermiddagarna. Skola på morgonen, och så cytostatika på eftermiddagen följt av strålning.

En konsultsjuksköterska besökte skolan och berättade om sjukdomen för barn och lärare. När Allie fick en mask gjuten för att hålla huvudet stilla under strålbehandlingen fick hon ta med den och visa.

## Hon levde i nuet

Tumören krympte inte så mycket som läkarna hoppats. Efter att Allie och Jenny fått beskedet på sjukhuset åkte de direkt hem till mormor och morfar – som berättade att Allie fått en plats i ridskolan.



Foto: Sofia Sabel

Allie gick i första klass när hon blev sjuk i ponggliom.



Foto: Sofia Sabel

Jenny pratar gärna om sin dotter när hon får chansen. Hon föreläser regelbundet om sin upplevelse som anhörig, bland annat för sjuksköterskestudenter under deras kurs i palliativ vård.

*”Hon ville bara vara som alla andra, och vi försökte göra livet normalt för henne.”*

– Då plötsligt var allt annat glömt, Allie bara jublade. Hon levde ju i nuet. Det som var viktigt för henne var ett kliande plåster, hästar eller att leka med kompiserna. Hon ville bara vara som alla andra, och vi försökte göra livet normalt för henne.

Alla kände till tumören, men bara de närmaste kände till prognosen. Barn med pongliom lever sällan mer än två år efter diagnos. För Allie skulle det bli tio månader.

#### Valde att bara lyssna på läkarna

Tumören gjorde att det bildades vätska innanför skallbenet. För att minska på trycket fick Allie en shunt inopererad som ledde vätskan till magsäcken. Ett tag togs den bort på grund av en infektion som gav henne magont, men under sommaren blev den nödvändig igen.

Jenny är själv ögonsjuksköterska på barnsjukhuset, och forskar numera på grå starr hos barn, men bestämde sig tidigt för att inte söka någon information om Allies sjukdom. Hon fick en pärm från Barncancerfonden men läste den inte. Hon valde att bara lyssna på läkarna och följa deras råd.

Under sommaren togs blodprover regelbundet. Allie fyllde år och kunde vara med på ridläger, men symtomen blev allt fler. Hon fick svårt att prata, gå, och äta. Vid mitten av augusti behövdes rullstol och extra näring genom sond. Läkarna föreslog kortison som skulle dämpa symtomen.

– Det fungerade, men kortison är ju också en djävulsmedicin. Man tappar muskelstyrka, humöret kan bli helt galet, och man blir jättehungrig.

Jenny plockar fram dagboken för att minnas, och Allies ”supersnöre”. På snöret får cancerdrabbade barn träna en pärla för varje händelse på sjukhuset: röntgen, blodprov, prova ut mask för strålning, ta medicin, sova över...



Jenny har kvar Allies ”supersnöre”. Bandet där cancerdrabbade barn tränar en pärla för varje händelse på sjukhuset, tex röntgen, blodprov, prova ut mask för strålning, ta medicin eller att sova över.

Foto: Sofia Sabel

	cytostatika	24	cytostatika tabletter
	strålning		fiingret
	cytostatika	25	cytostatika tabletter
8/3	kortison, tablett		fiingret
	ta bort venport	26	cytostatika tabletter
	venportnål in		fiingret
10/3	blodtransfusion	27	cytostatika tabletter
	mr hjärna		läsna
	flera st		portnål in
	en r		kortison
	du		dubbeldusch
	di		dubbeldusch
11/3	n, ta bort shunt	9/7	op (ny shunt, ny port)
	n, tablett	28	cytostatika tabletter
	prov från den	29	cytostatika tabletter
	beldusch	19/7	ta stygn
	kortison, tablett		ct, kolla shunten
	operation, drän bort	30	cytostatika tabletter
26/3	stygn bort		födelsedag
	stick i fiingret		stick i fingret
	cytostatika tabletter		cytostatika tabl
	en superbra dag (		
	stick i fiingret		
	cytostatika tabletter		

Foto: Sofia Sabel

– Alla i personalen såg verkligen Allie. En gång berättade hon för en kirurg som undersökte henne om mikrogrisar, ett slags pytte-små grisar som hon verkligen ville ha just då. Nästa vecka skulle samma kirurg undersöka henne igen. Då hade han skrivit ut en bild på en mikrogris och gav till henne.

#### Hemsjukvården kom varje dag

När Allies kropp fungerade allt sämre fick familjen mer hemsjukvård. Fysioterapeut och arbetsterapeut kom hem med duschstol, toastol och andra hjälpmedel. En dag frågade konsultsjuksköterskan hur de tänkt sig den sista tiden. Ville Allie vara hemma?

Det ville hon. Eftersom hon hade varit så lite på sjukhuset kändes det tryggast där hemma. Hemmet fylldes med sprutor, sondutrustning, höj- och sänkbar säng. Jenny ställde en garderob i hallen för alla läkemedel.

Hon kände sig som en projektledare för både familjen och all personal som kom och gick. Hemsjukvården som från början kommit en dag i veckan kom till sist varje dag. De tog över all medicinering.

– Jag sa som det var: Nu måste ni hjälpa mig att inte vara sjuksköterska, utan bara mamma. Ett personligt revir fanns knappast kvar, men det gjorde ingenting, jag hade inte velat ha det på något annat sätt. Det var samma sjuksköterskor som kom hela tiden och de var fantastiska.

Till sist kunde Allie inte prata längre. Det var det allra jobbigaste, säger Jenny. Då visste hon inte längre hur dottern mätte. Ett tag försökte Allie skriva, men det gick så sakta. Till

sist var det två blinkningar för ja, en för nej. På Luciadagen dog Allie, åtta år gammal.

Lillasyster Edith var fem. Då är döden fortfarande abstrakt, Allie var bara inte där längre. ”Hon var tvungen att dö för att bli frisk,” sa Edith en dag.

– Det tyckte jag var så klokt. Det kan komma briljanta saker från en femåring, säger Jenny.

#### Minnena av åren med Allie ger glädje

Jenny var sjukskriven i ett år, sedan gick hon tillbaka till arbetet på sjukhuset. Steg för steg återtog hon miljöer, hon ville klara av att gå till alla de platser som varit viktiga under Allies sjukdomstid. Hon höll också lite kontakt med en del av personalen som arbetat med dottern, bland annat professorn i barnonkologi Klas Blomgren som forskar på pongliom.

– Han sa till mig en gång att Allie är en av anledningarna till att han gör det. Jag blir så berörd när jag tänker på det.

Jenny pratar gärna om sin dotter när hon får chansen. Om båda döttrarna, förstås. Hon brukar säga att hon har två barn, ett i himlen och ett som fyller 18 i sommar. Hon föreläser regelbundet om sin upplevelse som anhörig, bland annat för sjuksköterskestudenter under deras kurs i palliativ vård.

– Att Allie dog var meningslöst, men jag kan se en mening i allt runtomkring. Och minnena av hennes åtta år ger mig glädje. Till och med när ens barn dör går det att och fortsätta med livet. Först överlever man bara – sedan börjar man leva. ●



Koncentrations-  
svårigheter kan  
vara ett symptom  
på hjärntrötthet  
orsakat av tidigare  
cancerbehandling.

# Ökat fokus på forskning om sena biverkningar

Foto: Ketut Subiyanto

70 procent av de barn som överlevt cancer drabbas av sena biverkningar – en tredjedel är allvarliga, ibland livshotande. Barncancerfonden satsar nu på stärkt forskning på området. Ett mål är att hitta biomarkörer som tidigt visar om en patient riskerar biverkningar.

**H**järt-kärlsjukdomar, kognitiva problem och hormonstörningar. Det är några exempel på biverkningar som kan uppstå så sent som 20 till 30 år efter avslutad barncancerbehandling. I en femårig satsning av Barncancerfonden har en nationell arbetsgrupp tillsatts med representanter från alla landets sex barncancercentra: Nationella arbetsgruppen för toxicitet och sena komplikationer, NAG-TSK.

Målet är att förbättra förutsättningarna för forskning. Gruppen leds av professor Arja Ha-

mila vid institutionen för kvinnors och barns hälsa vid Uppsala universitet.

– Överlevnaden i barncancer har förbättrats under många år. Det betyder att det lever allt fler människor i Sverige som har genomgått cancerbehandling som barn. Majoriteten av dem har minst en kronisk sjukdom. Målsättningen måste vara att cancersjuka barn inte bara ska överleva, utan få ett så normalt liv som möjligt, säger Arja Harila.

**Kognition, hjärta-kärl och fertilitet i fokus**  
Arbetsgruppen har till en början valt tre fokusområden. Det första är kognitiva biverkningar som påverkar möjligheten att studera, arbeta och klara vardagslivet. Det andra området är hjärt-kärlsjukdomar, inklusive fetma och metabolt syndrom. Personer som behandlats för barncancer tenderar att utveckla den typen av åldersrelaterade sjukdomar tidigare än den övriga befolkningen. Det tredje fokusområdet är fertilitet, både förmågan att få barn och den sexuella hälsan i stort.

För varje fokusområde kartläggs nu behoven inom såväl vård som forskning. I nästa steg ska det bli möjligt att söka forskningsanslag på de tre olika områdena.

– Avsikten är inte att skapa kortvariga forskningsprojekt, utan snarare bestående strukturer som gynnar forskningen och vården.

En viktig utgångspunkt för arbetet är de register och biobanker som redan finns på barncancerområdet. Enligt Arja Harila finns stor potential för att bättre utnyttja dem för forskning om sena biverkningar och toxicitet. Ett exempel är SAREB-registret, drivet av Svenska arbetsgruppen för rehabilitering efter barncancer. Det innefattar bland annat resultat av kognitiva tester, men en hel del data om kognition finns inte i registret. Informationen har i stället enbart sparats vid de neuropsykologiska enheter där barnen utretts. En av de första satsningarna av den nya nationella arbetsgruppen blir att säkra att dessa data från gamla journaler matas in i registret, som underlag för kommande forskning.

– På så vis blir det möjligt att kartlägga riskfaktorer, följa patienters utveckling över tid och se hur biverkningarna påverkas av exempelvis att vi börjat använda protonstrålning i stället för fotonstrålning, säger Arja Harila.

## Fler uppföljningsprover i biobankerna

Att många intressanta uppgifter ligger i patienters journaler men inte i registren försvårar för forskningen. NAG-TSK kommer att arbeta för att forskare ska få bättre tillgång till avidentifierade patientuppgifter, antingen genom en gemensam databas för hela landet eller flera databaser som kopplas samman. Bäst vore om det gick att automatiskt överföra detaljer om behandling och komplikationer från journalerna till registren. I dag görs den inmatningen manuellt av forskningskoordinatorer på de olika barncancerenheterna.

– En annan viktig fråga är biobankerna. Där samlas prover in vid diagnostillfället, men sällan vid uppföljningar. I forsknings-syfte behöver vi uppföljningsprover också. Det skulle göra det möjligt att söka efter biomarkörer i kroppen som signalerar risk för att utveckla en komplikation. Kan vi identifiera sådana biomarkörer så kan det också bli möjligt att ingripa med behandling i tid, säger Arja Harila.

Hon vill också se fler forskningsprojekt om konkreta insatser för att minska hälsoproblemen för personer som genomgått barncancerbehandling. Det kan handla om att uppmuntra till mer fysisk aktivitet för att undvika hjärt-kärlproblem, eller att ge individualiserat stöd i skolan.

– Forskning har visat att många barn som

*”Forskning har visat att många barn som behandlats för cancer har problem i skolan, men inte så svåra problem att de kvalificerar sig för rehabilitering. De faller mellan stolarna och får inte hjälp”*



Arja Harila

behandlats för cancer har problem i skolan, men inte så svåra problem att de kvalificerar sig för rehabilitering. De faller mellan stolarna och får inte hjälp, trots att de har till exempel minnessvårigheter eller långsam processhastighet. Kunde man tidigt identifiera dem och erbjuda stöd så skulle de verkligen gynnas av det.

## Hopp om mindre biverkningar i framtiden

I framtiden hoppas Arja Harila att problemen med sena biverkningar minskar. Inte bara tack vare den forskning som NAG-TSK ska stötta, utan också för att cancerbehandlingarna förändras. Immunterapi och precisionsmedicin som inte slår mot friska celler på samma sätt som cytostatika eller strålning har så smått börjat nå fram till barncancerområdet.

– Det går ganska långsamt, eftersom barncancerpatienterna är få och deras prognos ofta god även med dagens behandlingar. Men det kommer. Även om vi måste komma ihåg att de nya behandlingarna också har biverkningar som vi inte känner till så väl ännu, så ser det verkligen ut som att de är mycket mer skonsamma än de gamla. Jag tror att det kommer att förändra hela bilden av sena komplikationer efter barncancer. ●

# Mer stöd behövs i frågor om sex och relationer

Barncancer kan få både fysiska och psykiska konsekvenser. När 2 500 vuxna som behandlats för cancer som barn svarade på frågor om sex och intimitet visade sig färre ha en partner än jämnåriga som inte haft cancer.

**L**ena Wettergren är professor i vårdvetenskap och sjuksköterska vid verksamhetsområdet blod- och tumörsjukdomar vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Sedan 1990-talet har hon forskat på livskvalitet hos personer som har eller har haft cancer och 2013 startade hon och Claudia Lampic, professor i psykologi vid Umeå universitet, en större studie om sexuell och reproduktiv hälsa. De tog kontakt med alla i Barncancerregistret som var i åldrarna 19 till 40 år, totalt 4 500 personer, för att fråga om de ville medverka. 2 500 av dem tackade ja. De medverkande fyllde i en enkät, och svaren jämfördes med svar från en kontrollgrupp som inte haft cancer.

## Färre hade en partner

– Frågorna gällde inte bara sexuell lust och förmåga utan också oro, till exempel för att klara av att vara förälder eller att duga som partner, säger Lena Wettergren.

Mer än hälften av kvinnorna och en tredjedel av männen rapporterade någon typ av sexuella problem. Det var ungefär lika många som i kontrollgruppen som inte hade haft cancer. Men de som hade fått tyngre behandling, till exempel kombinationer av strålning och cytostatika eller en stamcellstransplantation, hade mer sexproblem – och de som haft barncancer hade mer sällan en partnerrelation.



Lena Wettergren

Det var omkring 10 procent mindre vanligt att ha en partner än i kontrollgruppen, för både män och kvinnor.

När inbjudan till undersökningen gick ut började en intensiv tid. Lena Wettergren och hennes kollegor höll sig tillgängliga på telefon varje dag, dygnet runt, och stod i nära kontakt med Barncancerregistrets registerhållare Päivi Lähteenmäki. De var inte säkra på hur tidigare patienter skulle reagera på att plötsligt få ett erbjudande om att svara på frågor om sitt sexliv. Det var viktigt att alla som hade frågor om studierna eller Barncancerregistret genast skulle få svar.

Det ringde flera gånger om dagen. Några berättade att de inte visste att de haft cancer. Det hade hänt när de var så små så att de inte mindes behandlingen, och föräldrarna hade inte pratat om det efteråt. En enda person ringde och var upprörd över att de ville ställa frågor om sex – i övrigt var det mest positiva samtal.

## En svår uppgift för vården

– De som besvarade enkäten hade möjlighet att kommentera studien och flera skrev sådant som ”äntligen någon som bryr sig om det här”. Ingen hade frågat dem om detta tidigare, säger Lena Wettergren.

Hon är övertygad om att vården borde tala med tonåringar och unga vuxna med cancer om sexualitet och relationer, men medger att det inte är enkelt.

– När ska det ske? Ibland är föräldrarna med under besöken, då är det ju inte så lätt. Och det är inte alltid läkaren som är den bäst lämpade att lyfta frågan med en tonåring, det är kanske någon helt annat som ska göra det. Helst den i personalen som har bäst kontakt med patienten.

Lena Wettergren har tillsammans med



De som haft barncancer, både män och kvinnor, lever mer sällan i en partnerrelation.

Foto: Pexels

forskarkollegor skapat en utbildning för specialistsjuksköterskor och annan vårdpersonal. En kort föreläsning följs av ett rollspel där en får spela sjuksköterska, någon annan patient. Lena Wettergren beskriver det som träning i att prata om något som man egentligen inte kan så mycket om.

– Sjuksköterskor tycker ofta just så: ”jag vet inget om det här, jag kan inte”. Men många gånger handlar det om vanliga mänskliga problem som man skulle prata med en vän om. Duger jag, när ska jag berätta att jag haft cancer, hur ska jag göra med äret...?

## Träning över nätet gav acceptans

En annan utbildning som forskarna utvecklat och testat riktar sig till unga vuxna som tidigare behandlats för barncancer. Det var ett tolv veckor långt internetbaserat program. Där ingick information om hur behandlingarna kan ha påverkat exempelvis sexlusten, och övningar för att öka lust och njutning och minska oro.



David Hill

De som medverkade tyckte att de fick större förståelse för sina problem, och att de blev bättre på att acceptera sin kropp.

– De som hade stora problem upplevde störst förbättring. Men alla förbättrades, även de som var i kontrollgruppen och alltså inte deltog i programmet. Ibland kan det vara så – bara genom att besvara en enkät, vilket alla gjorde, så börjar man fundera och kanske ta tag i svårigheter man har, säger Lena Wettergren.

## Tidigare patienter bidrog till forskningen

Det webbaserade programmet utvecklades i samarbete med personer som själva haft cancer. Genom barncancerklinikerna och föreningen Ung cancer rekryterades tidigare patienter och några mammor, som blev vad som kallades forskarmedverkare. De fick utbildning i etik och tystnadsplikt, och träffades sedan fyra gånger om året för att granska forskarnas informationstexter, diskutera frågor till det kommande formuläret och hjälpa till med utformningen av stödprogrammet.

– Det har varit så viktigt för oss. En av många saker de bidrog med var att säkra att programmet inte blev för heteronormativt – och att det skulle passa dem som var singlar också, säger Lena Wettergren.

En av forskarmedverkarna var David Hill, som hade behandlats för Ewings sarkom 2005 när han var 17 år. Självl hade han fått en del information om fertilitet i samband med behandlingen, främst eftersom hans mamma ställde frågor. Men när han blev ombedd att medverka i forskningsprojektet så tvekade han inte.

– Jag tänkte att det här är en erfarenhet som inte så många har, och då ska jag väl försöka bidra så gott jag kan.

## Ny version av patientutbildningen på väg

David Hill deltog i utformningen av både enkätfrågorna och det digitala utbildningsprogrammet, och är nöjd.

– Självklart är det bra att ta in patienters synpunkter i forskningen. Jag tror också att det var viktigt att gruppdynamiken blev så bra. Alla bidrog verkligen. Det gäller att hitta människor som fungerar tillsammans.

Lena Wettergren arbetar nu på en omarbetad version av utbildningsprogrammet. Hon hoppas att stöd kring sexualitet, intimitet och familj ska kunna bli en del av vården framöver, kanske i digital form via 1177.

– Alla vill inte prata, det kan kännas för känsligt. Då är det skönt att kunna vara anonym, till exempel i en webbaserad insats. Och jag tycker att det är viktigt att vi gör konkreta insatser, där vi testar metoder för att förändra. Även om det inte blir perfekt första gången. ●

# Ordlista

**AGNOSTISK BEHANDLING** En behandling som väljs utifrån en cancertumörs genetiska eller molekylära egenskaper istället för att utgå från vilken typ av cancer det är eller var den växer i kroppen.

**ALK** Anaplastiskt lymfomkinas (ALK) är ett protein som normalt är aktivt under fosterutvecklingen. Flera olika cancerformer beror på en överaktiv ALK-signalering, ofta orsakad av en mutation i ALK-genen.

**ALK-HÄMMARE** Läkemedel som är verksamma mot cancerceller vars överlevnad är beroende av anaplastiskt lymfomkinas (ALK).

**BARNONKOLOGI** Läran om tumörsjukdomar hos barn.

**BARNONKOLOG** Läkare specialiserad inom tumörsjukdomar hos barn.

**BEHANDLINGSPROTOKOLL** En detaljerad beskrivning av hur behandlingen ska gå till för olika diagnoser och riskgrupper.

**BEHANDLINGSRESISTENS** När en cancertumör inte svarar på den behandling som ges.

**BENIGN** Godartad.

**BIOBANK** En organiserad samling biologiska prover från t.ex. tumörvävnad eller blod som förvaras och ibland analyseras för att tillgängliggöras för vård eller forskning utifrån gällande lagstiftning.

**BIOMARKÖR** En biomarkör mäter något biologiskt i kroppen, t.ex. från blod eller urin, på ett objektivt och reproducerbart sätt och ger information om patientens medicinska tillstånd. Genom att följa vissa typer av biomarkörer över tid kan man också se hur en tumör svarar på behandling.

**BIOPSI** Ett litet prov som tas från tumör eller annan vävnad för att kunna undersöka cancercellerna mer i detalj, ofta på hög förstoring i ett mikroskop.

**BIVERKAN** Ett läkemedel har en viss önskad effekt på en sjukdom men kan också ge oönskade effekter, så kallade biverkningar. Inom barncancer finns det många olika typer av biverkningar beroende på diagnos och behandling.

**CAR-T** CAR-T-behandling innebär att kroppens egna immunceller modifieras utanför kroppen så att de kan känna igen och förstöra

ra vissa typer av tumörceller och sedan ges tillbaka i form av ett dropp.

**CELLGIFTER** Se cytostatika.

**CNS, CENTRALA NERVSYSMETET** Omfattar hjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen.

**CNS-TUMÖRER** Tumörer i det centrala nervsystemet.

**CT/DATORTOMOGRAFI** En datortomograf är en särskild sorts röntgenapparat. Vid en vanlig röntgenfotografering sänds en röntgenstråle genom din kropp. Vid en datortomografi sänds röntgenstrålarna in från olika vinklar.

**CVK, CENTRAL VENKATETER** En plastslang som opereras in i ett blodkärl som är större än de vi har på handryggen eller armvecket. Det som syns är en tunn slang på huden, vanligtvis under nyckelbenet, med ett kopplingsstycke dit spruta eller droppslang kopplas.

**CYTOSTATIKA** Läkemedel som hämmar celledning.

**FARMAKOGENOMIK** Den del av precisionsmedicinen som undersöker om det finns en genetiskt betingad risk för läkemedelsbiverkningar eller en risk att läkemedlet ej fungerar hos en individ.

**FOTONSTRÅLNING** Fotonstrålning består av samma energi som solljus, men den har en högre energi. Fotonstrålning kallas ofta traditionell strålbehandling, röntgenstrålning och den påverkar all vävnad som utsätts för strålningen, både i själva tumören och i omkringliggande områden.

**HELGENOMSEKVENSERING** En kartläggning av en individs arvs massa (genomet). Analysen ger information om hur en cancertumör ser ut på genetisk nivå och kan därmed förfina diagnosen och eventuellt leda till bättre behandling.

**HYDROCEPHALUS** Innebär en för stor mängd vätska i hjärnans hålrum, vilket kan orsakas av en tumör som ger stopp i vätskeflödet och leder till högt tryck i hjärnan.

**KBT** Kognitiv beteendeterapi (KBT) är ett samlingsnamn för psykoterapier där man tränar på att använda sig av nya beteenden och tanke-mönster för att minska psykologiska problem.

**METASTAS** Dottertumör. Cancerceller sprider sig från ett ställe, där de först uppstod, till ett annat ställe i kroppen.

**MR/MRI/ MAGNETKAMERAUNDERSÖKNING** Människokroppen består till största delen av vatten. Vatten innehåller väteatomer och det är med hjälp av dessa, tillsammans med ett mycket starkt magnetfält och radiovågor, som magnetkameran skapar bilder. Hela kroppen kan undersökas och bland annat kan man finna tumörer.

**MUTATION** Spontana förändringar i DNA-sekvensen som kan uppkomma i alla livsformer och kan ge upphov till helt nya egenskaper. Cancer orsakas ofta av mutationer i de gener som styr cellernas delning.

**MÅLINRIKTADE LÄKEMEDEL** Det finns idag flera olika typer av målinriktade läkemedel mot cancer, exempel är monoklonala antikroppar och små molekyler.

**OFF-LABEL** Off label-användning innebär användning av ett godkänt läkemedel på icke-godkänd indikation. Det kan ofta bli aktuellt hos barn när andra behandlingsalternativ saknas och det finns ett lämpligt läkemedel som enbart är godkänt för behandling av vuxna.

**ONKOLOGI** Läran om tumörsjukdomar.

**ONKOLOG** Läkare som är specialiserad i läran om tumörsjukdomar.

**PALLIATIV VÅRD** Lindrande och ibland förebyggande vård vid livshotande sjukdom, både i livets slutskede och för den som kan bli frisk.

**PATOLOGI** Läran om sjukdomar.

**PATOLOG** Läkare som är specialiserad på att bedöma om en vävnad är frisk eller sjuk. Ofta kan en cancerdiagnos fastställas eller bekräftas genom att patologen tittar på tumörvävnaden i mikroskop.

**PRECISIONSMEDICIN** När vård och behandling anpassas till varje enskild individs unika diagnos, genetiska förändringar och andra förutsättningar. I Sverige erbjuds alla barn som insjuknar i cancer helgenomsekvensering, vilket bidrar till mer exakt diagnos och en möjlighet att anpassa behandlingen om det krävs. Precisionsmedicin utgår ofta från tumörens genetik för att bli så effektiv som möjligt.

**PROTONSTRÅLNING** Protonstrålning består av positivt laddade vätejoner som produceras i en accelerator. Energin i protonstrålningen kan varieras så att den största stråldosen hamnar på ett visst förutbestämt djup och skadar därför inte omkringliggande vävnad lika mycket.

**SENA KOMPLIKATIONER** Är ett samlingsnamn för alla former av bestående komplikationer eller upplevda problem som drabbar barn-canceröverlevare till följd av behandlingen eller sjukdomen i sig.

**STAMCELLSTRANSPLANTATION, TIDIGARE KALLAD BENMÄRGSTRANSPLANTATION** Vid en stamcellstransplantation får den som är sjuk nya blodbildande stamceller. Dessa kan tas från blodet (efter stimulering) eller skördas via benmärgen.

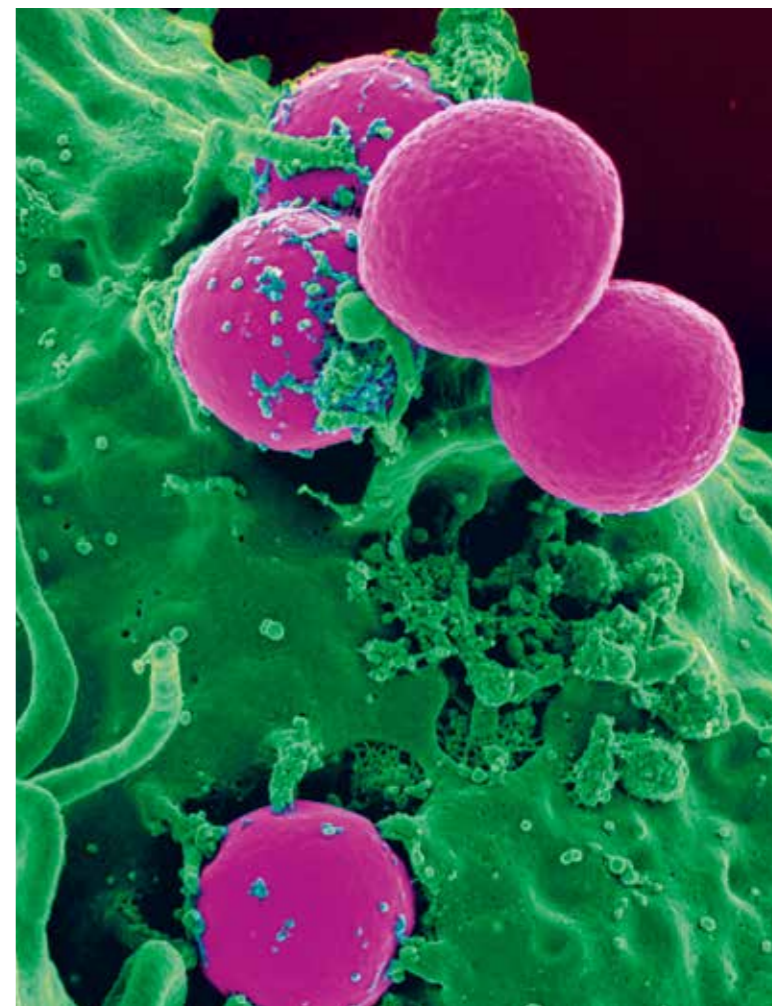


Foto: Pixabay



Foto: Pixabay

**Vi står på tröskeln till en barncancerrevolution.** Tack vare stora framsteg inom forskning och omvårdnad överlever idag sex av sju barn sin cancer. Det är bra, men det räcker inte. Dagens behandlingar räddar liv men är så tuffa att cirka 70 procent av överlevarna får komplikationer senare i livet, varav en tredjedel är allvarliga och allt för ofta livshotande. Hoppet står till att hitta nya behandlingar som är elakare mot cancer men snällare mot resten av barnets kropp. Nu ser vi hur innovativa läkemedel, till exempel cell- och genterapier, börjar godkännas och nya tekniker möjliggör precisionsmedicin och mer individanpassade behandlingar. Vi ser också hur nya behandlingar kan kombineras för att ge större och bättre effekt.

**Barncancerfonden är den största** finansören av barncancerforskning i Sverige. Tack vare våra givare kan vi stödja barncancerforskning – både grundforskning och forskning på nya behandlingar och läkemedel, såväl som den viktiga omvårdnaden.

**I den här skriften beskriver vi** den livsviktiga forskningens historia, och forskarna berättar hur målstyrda läkemedel och immunoterapier är på väg att revolutionera barncancer vården – både för barn och vuxna. Sådant som tidigare bara var framtidsdrömmar är nu – eller håller på att bli – verklighet tack vare forskningen. Men vi har fortfarande en bit kvar. Var med och ta klivet som gör att fler barn överlever utan att drabbas av komplikationer.



info@barncancerfonden.se  
08 – 584 209 00  
Givarservice: 020 – 90 20 90