

## **Projektbeskrivelse**

### **ENDOSKOPI III-PROJEKTET, Del 2 A+B**

#### **Tidlig diagnose af malign sygdom baseret på biologiske markører i blodprøver**

##### **Screening for tarmkræft redder mange liv...!!**

Tarmkræft (kolorektal cancer) repræsenterer et stort nationalt såvel som internationalt sundhedsproblem med mere end 1,4 mio. nye tilfælde og næsten 690.000 dødsfald årligt. Ved den primære diagnose vil ca. 80% af patienterne kunne tilbydes helbredende operation, hvoraf 40-45% af disse vil udvikle lokalt recidiv eller metastatisk sygdom indenfor de næste 5 år - ofte med dødelig udgang - trods kemo- og/eller stråleterapi. På diagnosetidspunktet har 50% af patienterne lokaliseret sygdom (stadium I eller II), mens den anden halvdel har sygdom spredt udenfor tarmen (stadium III eller IV). Det er velkendt, at overlevelsen kan forbedres markant, hvis sygdommen opdages i de tidlige stadier. Erkendelsen støttes af det faktum, at befolkningscreening for tarmkræft, fx med anvendelse af en metode for usynligt blod i afføring, medfører, at flere personer identificeres med sygdommen i så tidlige stadier, at antallet af nye tilfælde nedsættes og overlevelsen forbedres, sammenlignet med sygdomsramte personer, som ikke har deltaget i screeningsprogrammer.

Baseret på internationale resultater og WHO's anbefalinger indførte Det Danske Folketing screening for tarmkræft af alle danske statsborgere i alderen 50-74 år fra marts 2014. I løbet af en 4-årig periode vil alle i aldersgruppen blive tilbudt screening med en metode baseret på en test for usynligt blod i afføring. Testen fremsendes sammen med information til hver enkelt deltager, som selv skal udtage, forsegle og forsende prøven til et forudbestemt laboratorium. Hvis laboratoriet ikke finder blod i prøven, vil personen blive tilbudt ny screening om 4 år – påvises derimod blod i prøven, vil personen blive tilbudt kikkertundersøgelse af hele tyk- og endetarmen (koloskopi) for at afklare, hvorfra blodet stammer. En offentliggjort rapport over de første 10 måneder viser, at screening er en stor succes – antallet af personer, som identificeres med lokal tarmkræft (stadium I og II) er steget til 63%, mens antallet af personer med metastase sygdom er faldt fra 19% til kun 5%. Det mest bemærkelsesværdige er imidlertid, at næsten 40% af alle med fund af usynligt blod i afføring ved den efterfølgende koloskopi har fund af forstadier til tarmkræft (adenomer). Af disse er ca. halvdelen i så fremskredent stadium, at forstadiet ville være blevet til kræft, hvis det ikke var blevet fundet ved screening og derpå fjernet ved koloskopi.

##### **Udfordringer ved nuværende screeningsmetode.**

Mindst to ting er helt afgørende for effektiv screening: 1) den anvendte metodes evne til at identificere alle personer med tarmkræft eller forstadier til sygdommen, 2) befolkningens opbakning til at lade sig screene. Det nuværende tilbud om screening baseret på en test for usynligt blod i afføring er trods omtalte succes ikke optimal: ad 1) testen evner blot at identificere ca. 65-70% af de, som ved efterfølgende koloskopi viser sig at have tarmkræft – det vil sige, at 30-35% ikke identificeres (falsk negative – de har kræft uden at testen "slår ud"). Hvis sådanne personer senere udvikler symptomer på tarmkræft, så vil mange ikke forbinde det med netop den sygdom, da de lige er testet "fri for" tarmkræft ved screening. Omfanget af en manglende identifikation af personer med forstadier, som kan udvikles til tarmkræft, er ukendt, men formentlig langt større. Herved opstår endnu en velkendt udfordring; nemlig de personer, som når at udvikle egentlig tarmkræft mellem to screeninger (intervalcancer). Ad 2) påviser rapporten, at den nuværende test baseret på afføring, hvor prøven skal udtages, forsegles og forsendes af hver enkelt person, betyder, at kun 64% af de indbudte deltager. Det medfører, at blot 42-45% af de personer, som i screeningsbefolkningen måtte have tarmkræft, identificeres [deltagelsesprocenten (64%) X testens evne til at finde tarmkræft (65-70%)]. Så trods succes med den nuværende screening er den anvendte metode ikke optimal.

##### **Screening med blodprøver kan redde mange flere liv...!!**

Vi har i en årrække arbejdet intensivt på at udvikle en screeningsmetode, som baseres på en test, der er sikrere og mere brugervenlig end afføringstesten. Baseret på analyser af kræft-associerede proteiner,

genmutationer, genetiske splitprodukter mm i blod, har vi i meget store projekter gennemført i Danmark og Australien (>20.000 personer) og i nationale og internationale samarbejder opnået resultater, som viser, at en brug af blodprøver formentlig er sikrere end de anvendte afføringsprøver. De første, men lagt fra endelige, resultater viser, at kræft-associerede proteiner i blodprøver har samme sikkerhed ved identifikation af personer med tarmkræft, som den bedste afføringstest. Lige nu gennemføres en række større matematisk/statistiske beregninger; de foreløbige resultater herfra viser, at en kombination af proteiner, genmutationer og genetiske splitprodukter har en meget høj sikkerhed i identifikation af både tidlige kræftstadier (I eller II) såvel som fremskredne forstadier til tarmkræft – langt højere end den nuværende metode baseret på usynligt blod i afføring. Foretages fremtidig screening med blodprøver vil opbakningen i befolkningen formentlig stige markant – i tre af vores tidligere projekter har vi opnået en deltagelsesprocent til at give en blodprøve på over 90. OG - bekræftes vores hidtil opnåede resultater på en almen, symptomfri befolkningsgruppe, vil fremtidig screening baseret på blodprøver kunne redde mange flere liv.

Vi har ultimo august 2016 afsluttet det projekt, som skal be- eller afkræfte vores tidligere resultater. I et stort nationalt og internationalt projekt gennemførte vi i et samarbejde mellem 8 danske hospitaler (Bispebjerg, Herlev, Herning, Hillerød, Horsens, Hvidovre, Randers, Viborg) indsamling af blodprøver og data (før koloskopi) fra 8.000 personer, som i den offentlige screening er testet positive og 5.000 personer, som er testet negative for usynligt blod. Delprojektet med de positive blev afsluttet pr. 30.08.2016, mens delprojektet med de negative blev afsluttet pr. 29.02.2016 med i alt 5.188 inkluderede. Alle indsamlede blodprøver analyseres af vores samarbejdspartnere uden udgifter for os – se vedlagte liste.

Stikprøvevis for denne vurdering af vores hidtil opnåede resultater er blodprøver fra de første 2.000 positive og 500 negative allerede analyseret. Disse foreløbige resultater viser imidlertid, at vi kan bekræfte vores tidligere opnåede resultater: Identifikationen af personer med tidlige stadier (I og II) af tarmkræft, men også fremskredne forstadier til sygdommen, er endog bedre end, hvad vi hidtil har opnået. Derfor imødeses de samlede resultater af det 13.000 personers store projekt med store forventninger.

### **Screening med blodprøver kunne redde endnu flere liv...!!**

Personer, som deltager i screening for tarmkræft, kan have andre, endnu ikke opdagede kræftsygdomme uden for tarmen – disse afsløres ikke ved en afføringsprøve. Vi har i et af vores tidligere projekter med inklusion af 4.698 personer med symptomer på tarmkræft identificeret 177 personer med kræftsygdom uden for tarmen (bl.a. bugspytkirtel-, lunge-, bryst-, æggestoks-, prostata- og galdegangskræft). Vores resultater viste, at en blodprøve-screening kunne have identificeret disse personer med lige så stor sikkerhed som personer med tarmkræft. Dette betyder, at en fremtidig screening for tarmkræft med en metode baseret på blodprøver kunne give en langt mere effektiv screening ved f.eks. følgende femgangsmåde:

1. resultatet af en screenings blodprøve viser, at personen skal tilbydes koloskopi
2. koloskopien viser, at der hverken er kræft eller forstadier til kræft i tarmen
3. personen skal derefter tilbydes udredning for andre kræftsygdomme
4. specifikke blodprøver skal guide hvilke organer, der bør undersøges for kræft

Ovennævnte resultater, samt den tidligere omtalte mulighed for med blodprøver at identificere langt flere med tarmkræft eller fremskredne forstadier (altså flere af de personer, som ellers var falsk negative ved en afføringsprøve) forsøger vi at validere i et – efter danske forhold – meget stort projekt. Vi har opnået myndighedernes (Den Videnskabetiske Komité og Datatilsynet) tilladelse til at gennemføre et projekt med inklusion af 30.000 personer, som i den offentlige screening med en afføringsprøve er fundet negative for usynligt blod. **Projekt del 2A** vil være den 2-årig periode (til ultimo 2018) med inklusion af 30.000 på 10 samarbejdende danske hospitaler (Bispebjerg, Herlev, Herning, Hillerød, Holstebro, Horsens, Hvidovre, Randers, Silkeborg og Viborg). Alle inviteres via e-post til at kontakte deres lokale hospital blandt de 10 og aftale en tid til udtagning af blodprøver og indsamling af nogle få grunddata. Alle 30.000 personer vil herpå blive bedt om at afgive nye blodprøver igen efter hhv. 2 og 4 år. **Projekt del 2B** vil omfatte hovedparten af laboratoriearbejdet, statistiske beregninger mv. sideløbende med indsamling af de supplerende prøvesæt fra de 30.000 inkluderede. Niveaue af vores biologiske markører i de analyserede blodprøver sammenholdes med tilgængelige databaser, som kan identificere de personer blandt de 30.000 inkluderede, som måtte have eller senere har udviklet en kræftsygdom i eller udenfor tarmen. Derved kan vores analyser af de indsamlede blodprøver sammenholdes med evt. opstået kræftsygdom, og det kan definitivt afgøres, om brug af blodprøver

kan forbedre screening ikke alene for tarmkræft, men for kræftsygdom i almindelighed.

Dette omfattende projekt vil mindst kunne identificere:

1. 150-200 personer, som trods negativ afføringstest alligevel har tarmkræft
2. 500-600 personer, som trods negativ afføringstest alligevel har forstadier til tarmkræft
3. 400 personer, som uden symptomer har en kræftsygdom udenfor tarmen
4. 400 personer, som trods negativ afføringstest udvikler tarmkræft inden næste screening
5. 1.800 personer, som trods negativ afføringstest udvikler forstadier inden næste screening
6. 1.200, som uden symptomer udvikler kræftsygdom udenfor tarmen inden næste screening
7. værdien af serielle blodprøver, f.eks. hvert andet år
8. nødvendig frekvens af ambulant kontrol mhp at afsløre kræftsygdom under udvikling

Et sådant projekt kræver adgang til et veldokumenteret deltagerpotentiale. Samtidig kræver projektets størrelsesorden afprøvede, stringente arbejdsgange, herunder medarbejdere trænet i videnskabeligt arbejde. Projektets samarbejdskreds har gennem vores seneste tre forskningsprojekter opbygget en fælles forskningserfaring, hvorfor netop dette projekt formentlig ikke kunne gennemføres andre steder.

### **Screening med blodprøver redder endnu flere liv...!!**

Vores hidtil opnåede resultater viser, at screening med blodprøver redder mange liv. Hvis det afsluttende projekt med 30.000 x 3 indsamlede blodprøve- og datasæt falder positivt ud, så kan proteiner, genmutationer og genetiske splitprodukter i blodprøver implementeres som screeningsmodel ikke alene for tarmkræft, men formentlig for kræftsygdom generelt.

### **Økonomi**

Omtalte projekt er initieret og bliver ledet af overlæge, professor, dr.med. Hans Jørgen Nielsen, Gastroenheden, Kirurgisk sektion 360, Hvidovre Hospital. Projektet bliver afslutningen af en større projektrække, hvortil der er ydet både offentlig og privat støtte. Ingen af styregruppens medlemmer (se venligst under "Styregruppe") er ansat i, har aktier i eller er økonomisk tilknyttet nogen af de fonde, firmaer eller organisationer, som hidtil har støttet projekterne.

Budgettet for delprojekt 2 (01.01.2016 - 30.06.2022) er ca. 114 mio. DKK. Der er via samarbejder med etablerede biotech virksomheder og mange danske fonde på nuværende tidspunkt dækning for et estimeret beløb på ca. 88 mio. DKK. Restbeløbet søges dækket ved løbende ansøgninger til både offentlige og private fonde og firmaer - helt lignende den økonomiske finansiering i alle tidligere projekter i dette forskningsforløb. Der indsendes med mellemrum en komplet liste til Videnskabetisk Komité over støttegivende fonde, firmaer og institutioner. Disse påføres ligeledes en løbende opdateret version af deltagerinformationen – og vil fremgå på vores hjemmeside [www.ColoRectalCancer.dk](http://www.ColoRectalCancer.dk).

### **Derfor samarbejder vi med biotech virksomheder!!**

De biotech virksomheder, vi i dette projekt har indgået samarbejder med, har udviklet specifikke analyser, som vi ikke har adgang til andre steder. Samtidig har firmaerne en egen interesse i adgang til vores testmateriale for at udvikle en screeningsmetode baseret på netop deres teknologi; herudover får de via vores akademiske samarbejdspartnere mulighed for at videreudvikle til en bedre, kombineret screeningsmodel end den, de selv kan etablere. De pågældende virksomheder har derfor indgået aftaler om at sponser inklusionsdelen af vores projekt med relativt store beløb. Underskrevne kontrakter anviser en ligelig fordeling af evt. nye opfinders patenteringsmuligheder mellem firmaerne og de deltagende hospitaler repræsenteret ved Hvidovre Hospital.

Endelig har en af virksomhederne – Abbott Laboratories Inc., Chicago, USA – den fornødne økonomiske kapacitet til at implementere blodprøver som screeningsmetode, hvis dette projekts resultater viser, hvad de hidtil lover.

### **Bekræftede samarbejdspartnere i projektet**

- Professor, dr.med. Claus Lindbjerg Andersen, MOMA, Skejby.
- Professor, overlæge, dr.med. Søren Laurberg, Kirurgisk afdeling P, Århus Sygehus THG
- Professor, dr.med.vet. Rasmus Bro, Københavns Universitet, Frederiksberg
- Professor, dr.med. Nils Brüner, Københavns Universitet, Frederiksberg.

- Professor, Ph.D. Janko Kos, University of Slovenia, Ljubljana, Slovenien
- Professor, MD, Ph.D. Jens K. Habermann, University of Kiel/ Lübeck, Tyskland
- Professor, MD, Ph.D. Stefan Holdenrieder, University of Bonn, Tyskland
- Professor, MD, Ph.D. Hermann Brenner, DKFZ, Heidelberg, Tyskland
- Professor, MD, Ph.D. Marinus A. Blankenstein, VUMC, Amsterdam, Holland
- Professor, Ph.D. Stefan Beck, London University College, London, UK
- CSO, MD, Ph.D. Jake MiCallef, VolitionRX, Namur, Belgien
- Professor, MD, Ph.D. David Ransohoff, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA
- Professor, MD, Ph.D. Robert Bresalier, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
- Professor, Ph.D. Daniel Sargent, Mayo Clinics, Rochester, Minnesota, USA
- Professor, MD, Ph.D. Dean Brenner, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
- Professor, Ph.D. Paul Lampe, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA
- Professor, Ph.D. Victor Velculescu, Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, Baltimore, MD, USA
- Head of R&D, Ph.D. Gerard Davis, Abbott Diagnostics Division, Abbott Park, Chicago, IL, USA
- CSO, Ph.D. John Blume, Applied Proteomics Inc., San Diego, CA, USA
- CTO Patrick Treado, Ph.D., ChemImage Inc, Pittsburgh, PA, USA
- Head of GI Screening Matthew Young, National Cancer Institute, Bethesda, MD, US

#### **Projektets forretningsudvalg består af:**

- Overlæge, professor, dr.med. Hans Jørgen Nielsen, Hvidovre Hospital (PI, formand)
- Professor, Ph.D. Claus L. Andersen, Skejby Hospital
- Overlæge Mogens Rørbæk Madsen, Herning Sygehus
- Overlæge, dr.med. Morten Rasmussen, Bispebjerg Hospital (leder af screening, Region H)
- Biostatistiker, MSc Ib Jarle Christensen, Hvidovre Hospital
- Projektleder, MSc Karen Vibeke Jakobsen, Hvidovre Hospital, sekretær - uden stemmeret.

#### **Projektets overordnede styregruppe**

- Overlæge, professor, dr.med. Hans Jørgen Nielsen, Hvidovre Hospital (formand)
- Overlæge, professor, dr.med. Lars Nannestad Jørgensen, Bispebjerg Hospital
- Overlæge, Ph.D. Jakob Hendel, Herlev Hospital
- Overlæge, dr.med. Anders Fischer, Herlev Hospital
- Overlæge Mogens Rørbæk Madsen, Herning Sygehus
- Overlæge Jesper Vilandt, Hillerød Hospital
- Molekylærbiolog, Ph.D. Thore Hillig, Hillerød Hospital
- Overlæge Michael Klærke, Horsens Sygehus
- Overlæge Tobias Boest, Randers Sygehus
- Overlæge Ali Khalid, Viborg Sygehus
- Overlæge, dr.med. Berit Andersen, Randers Sygehus –leder af screeningen i Region Midt
- Overlæge, Ph.D. Morten Rasmussen, Bispebjerg Hospital –leder af screeningen i RegionH
- Biostatistiker, MSc Ib Jarle Christensen, Hvidovre Hospital
- Professor, Ph.D. Claus Lindbjerg Andersen, MOMA, Aarhus
- Professor, dr.med.vet. Rasmus Bro, Københavns Universitet, Frederiksberg
- Ledende overlæge, Ph.D. Nete Hornung, Randers Sygehus
- Ledende overlæge, Anna-Marie Worm, Holstebro Sygehus,
- Ledende kemiker, Erland Erlandsen, Silkeborg Sygehus.