

Utvecklingsprojekt för tidig upptäckt av cancer

2022-03-17

Projektledare: Beatrice Melin, professor i onkologi och överläkare



Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	5
Bakgrund.....	7
Projektets mål.....	9
Projektets progress.....	10
Prover och data som krävs för högkvalitativa studier	10
Biobankerna och kopplade kohorter	10
Förnyat samtycke	12
Validering av oberoende kohorter	13
Kliniska data och bakgrundsdata kring exponeringar.....	14
Översikt av biomarkörer för upptäckt av cancer	15
Sammanfattning av diskussion och konklusioner	16
Begränsningar	17
Möjligheter	17
Klinisk implementering.....	17
Patient-, närstående- och medborgarmedverkan	18
Initierade delprojekt för att identifiera blodbiomarkörer under 2020–2021	18
Delprojekt A.....	18
Delprojekt B.....	19
Delprojekt C.....	19
Delprojekt D.....	19
Delprojekt E.....	20
Delprojekt F.....	20
Utvecklingsområden inför nästa steg i studien	21





Sammanfattning

Antalet cancerfall ökar. Enligt beräkningar kommer vi 2030 ha fler än 100 000 nya fall om året i Sverige. Att upptäcka cancer tidigt är en viktig faktor för att kunna öka överlevnaden och minska bördan av behandling. RCC Norr har erhållit utvecklingsmedel under 2020–2022 för att undersöka möjligheter till tidig upptäckt av cancer. Detta är en mindre uppdatering av tidigare delrapport från november 2021 och utgör en rapport efter det andra året, 2021. En mer omfattande uppdatering när det gäller det aktuella fältet av lovande nya blodbiomarkörer planeras till rapporten i mars 2023.

Forskningen kring blodbiomarkörer är ett forskningsområde under kraftig utveckling. Västerbottens interventionsprojekt (VIP) har sedan 1990 samlat in högkvalitativa blodprover hos individer som deltagit i allmän hälsokontroll vid 40, 50 och 60 års ålder. Blodproven är snabbt centrifugerade och frusna i -80 °C. Detta ger goda möjligheter till att undersöka olika typer av biomarkörer.

Utvecklingsprojektet har hittills gått igenom den breda litteraturen på området, där det finns många biomarkörer som inte har validerats i flera studier. En översiktlig sökning gav knappt 4000 artiklar. Sökningen filtrerades till att leta efter diagnostiska test som är nära marknadsföring eller redan godkänt för att användas vid diagnostik, när patienten har symptom. Genomgång av de nyare breda plattformarna för både proteiner och metaboliter är också genomförda.

Det har hittills genomförts en workshop, våren 2020 med ett 50-tal forskare och representanter från flera analysplattformar. Vid mötet diskuterades vad som är det bästa sättet att hitta blodbiomarkörer som är robusta och kan gå vidare för validering och kanske användning vid screening. Efter workshopen gjordes djupintervjuer med forskarteam som har djup kunskap inom specifika cancerdiagnoser. Utifrån detta har sex delstudier initierats, inom lungcancer, bukspottkörtelcancer, prostatacancer, hjärntumörer och tjocktarmscancer.

De typer av biomarkörer som analyseras är antigen proteiner, proteinantikroppar eller metaboliter. Ytterligare delstudier är under planering inför år 2 och 3 i projektet. Förutom delprojekten med fall-kontrollanalys av olika typer av biomarkörer, har vi intervjuat patienter, närstående och medborgare om hur de ser på ett blodprov för att identifiera cancer.

Under 2021 har vi inom PREDICT, en strategisk satsning från Umeå Universitet för ökad användning av biobankprover gällande alla olika sjukdomar, börjat att inhämta förnyat samtycke av personer som tidigare lämnat blodprov för forskningsändamål. Vi vill med det förnyade samtycket skapa en fall-kohort med alla fall av i princip alla typer av sjukdom, som jämförs med ett gemensamt set av kohort-kontroller. Kohortkontrollerna ska representera västerbottningen ”på gatan”. En fördel med att genomföra en fall-kohort studie är att modellen är kostnadseffektiv då samma kontroller används för många olika sjukdomar, samt att det ger möjlighet till att studera samsjuklighet. Många patienter har ju idag inte bara en diagnos utan flera olika sjukdomar, vilket kan påverka biomarkörprofilerna.

Fördjupade intervjuer är genomförda med patient- och närståendeföreträdare, för att förstå hur blodprov på bästa sätt kan hjälpa individen att ta ansvar för sin egen hälsa. Vi kommer sedan att designa lämpliga kliniska studier med de biomarkörpaneler som förhoppningsvis faller ut som möjliga att använda vid screening av individer med en viss riskprofil eller vid tidig diagnostik av osäkra fynd.





Bakgrund

Cancer kan drabba alla oavsett ålder, kön eller socioekonomisk status. Sjukdomen innebär en inverkan på livet samt en börda för patienter, närstående och för samhället i stort. Om man inte försöker att förebygga cancer kommer antalet nya cancerfall per år inom EU att öka från 3 500 000 till 4 000 000, till år 2035. För Sveriges del beräknas antalet nya cancerfall per år ha passerat 100 000 till år 2030.

Tidig upptäckt av cancer är en mycket viktig faktor för att öka överlevnaden och möjligheten att hitta förstadier till cancer, eller hitta tumörerna när de liten storlek, innan sjukdomen hunnit sprida sig. Det finns flera sätt att hitta cancer tidigt. Idag finns screening med röntgenundersökningar eller provtagning bara för ett litet antal cancerformer, såsom bröstcancer och livmoderhalscancer.

Tarmcancerscreening med avföringsprov vartannat år, från 60 års ålder införs i de flesta av Sveriges regioner. Organiserad prostatacancer-testning (OPT) är under införande med ett antal pilotprojekt och lungcancerscreening är under utredning. Om man för fler cancerformer kunde hitta cancer tidigt genom ett blodprov, antingen som screening i befolkningen eller i högriskgrupper, vid särskilda symptom och som del i utredningen skulle det kunna ha stor betydelse för överlevnaden, men även för behovet av vård och cancerrehabilitering. Viktiga faktorer för att kunna använda en markör för screening är att det finns en god kännedom om sjukdomens naturliga förlopp, samt att det finns en bra åtgärd att sätta in om man hittar en tumör tidigt.

Statistik över vilka tio cancerformer som orsakade flest dödsfall 2016 visas i tabell 1 (modifierad från Cancerfondens rapport). För många av dessa cancerformer skulle överlevnaden kunna påverkas markant, om man hittade fallen i ett tidigare skede.

Tabell 1.

Cancerform	Män	Kvinnor	Totalt
Lungcancer	1 853	1 824	3 677
Tjock- och ändtarmscancer	1 398	1 317	2 715
Prostata	2 347		2 347
Bukspottkörtelcancer	839	901	1 740
Bröstcancer	13	1391	1 404
Lymfkörtelcancer	547	402	949
Urinblåsecancer	536	257	793
Levercancer	487	245	732
Hjärntumörer	365	226	591
Magsäckscancer	329	248	577

Flera potentiella blodbiomarkörer har identifierats genom åren, men många är undersökta i prover som är tagna vid en cancerdiagnos. Hur dessa fungerar för att screena en frisk befolkning för att tidigt hitta tumörer är okänt. Det finns en del blodbiomarkörer, exempelvis prostataspecifikt antigen (PSA), som är etablerade att tas vid specifika symptom men där problemet fortfarande är att avgränsa vem som är sjuk och vem som är frisk. Andra biomarkörer visar sig i blodet först när sjukdomen har spridit sig och inte i ett tidigt skede.

Forskning kring blodbiomarkörer är ett starkt utvecklingsområde med flera olika tekniker. För att kunna utvärdera nya markörer krävs högkvalitativa prover och detaljerade kliniska data. I Sverige och i många andra länder har man systematiskt samlat in prover och hälsodata via enkäter från medborgare i så kallade kohorter (en grupp av individer).

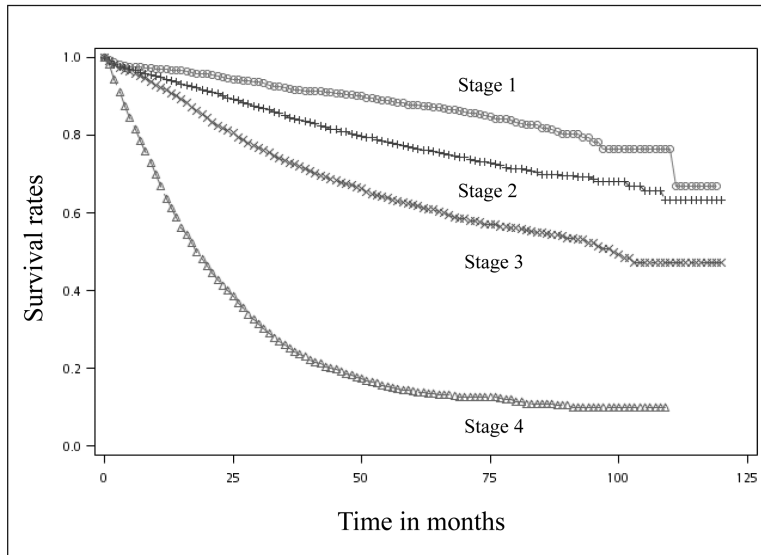
En fördel med etablerade kohorter är att proverna tagits flera år innan individen insjuknat i olika typer av sjukdomar, exempelvis cancer. Man har då möjlighet att undersöka, med prediagnostiska prover (blodprov före diagnos), hur många år innan sjukdomen kliniskt utvecklar sig, som biomarkören kan upptäckas i blodet; det vill säga i vilken typ av screening eller vid vilket diagnostiskt tillfälle som det är bäst att ta provet.

Grunden för liv utgörs av kemiska processer som med ett samlingsnamn benämns metabolism eller ämnesomsättning. Tack vare dessa processer kan celler växa, föröka sig, underhålla sin struktur och anpassa sig till förändringar. De små molekylerna i kroppen som innefattas av metabolismen kallas metaboliter. Aminosyror, fettsyror, socker och hormoner är exempel på klasser av sådana metaboliter. Det forskningsområde som fokuserar på systematiska studier av såväl metaboliter, proteiner som gener och förändringar i desamma kallas för omik (metabolomik, proteomik, genomik).

Forskning inom omik-fältet avser att upptäcka ”fingeravtryck” i biologiska prover (t.ex. blodplasma, urin eller vävnad) genom analys med känsliga bioanalytiska instrument. Bakgrunden till metodiken är att halter av ämnen förändras enligt specifika mönster vid exempelvis sjukdom eller miljöpåverkan. Dessa mönster kan liknas vid ett unikt fingeravtryck karaktäristiskt för det studerade systemets fysiologiska tillstånd. Trenden inom omikområdet går mot användandet av alltmer känsliga analytiska tekniker, vilka skapar stora mängder informationsrika data. Från dessa kan man skapa biomarkörpaneler, ofta ett flertal blodbiomarkörer som tillsammans kan prediktera risk för sjukdomar.

Generellt kan man säga att om en tumör kan hittas tidigt, innan den hunnit växa till och kanske sprida sig till närliggande lymfkörtlar eller andra organ, så är chansen till bot väldigt mycket större. Ett sådant tydligt exempel är tjock- och ändtarmscancer där andelen som botas är starkt kopplad till vilket stadium patienten diagnosticeras (figur 1).

Figur 1. Överlevnad vid tjock- och ändtarmscancer beror starkt på hur utbredd sjukdomen är vid diagnos. Stage = sjukdomens stadium, hur stor tumören är och om sjukdomen är spridd.



För patienten skulle ett enkelt blodprov vara ett lätt sätt att via hemmet eller hälsocentralen kunna undersöka om det finns något i blodprovsprofilen som föranleder en utvidgad undersökning med exempelvis röntgen. I detta projekt är målsättningen att knyta ihop de högkvalitativa prover och fallkaraktärisering vi har med nya lovande biomarkörer inom cancerområdet.

En del av de lovande biomarkörer som finns idag, kräver särskild hantering av proverna eller mycket stora provvolym. Vissa biomarkörer är cirkulerande tumör-DNA som enbart kan upptäckas när tumörerna blivit litet större. De lämpar sig därför inte för att användas i prediagnostiska prover. Andra tekniker lämpar sig väl att testas i prediagnostiska prover, till exempel vid undersökning av proteiner eller metaboliter som kan analyseras på mycket små volymer, och nya tekniska plattformar ger möjlighet att analysera tusentals ämnen samtidigt.

Projektets mål

Precisionshälsa och precisionsmedicin omfattar idag inte bara skräddarsydd behandling vid diagnos utan involverar även den enskilda individen, som vill ha så god hälsa som möjligt genom livet. Det handlar om att ta vara på individens egen möjlighet att påverka sin hälsa. Tillsammans med patienten kan vi påverka sjukvårdens och samhällets möjligheter att inverka i ett tidigt skede för bibehållen hälsa och livskvalitet. Projektets mål är att:

- definiera de bästa studiedesignerna för att hitta blodbiomarkörer för cancer
- skapa en fall-kohort och initiera studier inom ramen för fall-kohorten
- göra pilotstudier som syftar till att försöka identifiera markörer i blodet som visar att man kan selektera fram de individer som behöver någon form av intervention
- hitta sjukdom i ett tidigt skede, där man kan påverka förloppet.

Projektets progress

Under hösten 2020 ansökte Regionalt cancercentrum norr om medel från socialdepartementet, som en fortsättning på det anslag som beviljades 2020, för att genomföra ett utvecklingsprojekt för att hitta blodbiomarkörer för tidig upptäckt av cancer. Projektet inleddes under 2020 med en genomgång av litteraturen, varvid 3800 artiklar identifierades och sällades för genomläsning.

I mitten av april hölls en workshop med aktörer från akademien, sjukvårdsregionen samt från flera bioteknikföretag. Därefter genomfördes djupintervjuer med ett tiotal experter inom olika cancerområden. Utifrån workshopen och djupintervjuerna samt med hjälp av litteraturstudierna prioriterades ett antal potentiella pilotprojekt inom specifika cancerområden enligt nedan.

En arbetsgrupp utsågs från medicinska fakulteten där medel tillsattes för att genomföra ett förnyat samtycke på ett urval från kohorten och att skapa en fall-kohort, med fall av alla olika sjukdomar som ska jämföras med samma kontroller. Studien kallas PREDICT och etisk ansökan blev beviljad under 2020. Medicinska fakulteten har även tillsatt en styrgrupp samt tillskapat ett koordinatornätverk av forskare som ansvarar för olika sjukdomsområden. Under 2021 har 37 000 individer tillfrågats om deltagande i PREDICT och under 2022 kommer ytterligare 37 000 att tillfrågas. Fall kohorten kommer att ha slutligt definierats under hösten 2022.

Delprojekten är påbörjade och under 2021 har även ett nytt projekt för tjocktarmscancer initierats. Projektet är godkänt av expertkommittéer och prover levereras till Scilife lab för analys under hösten 2021. Två delstudier för lungcancer har färdiganalyserats och vetenskaplig rapport är under färdigställande.

Prover och data som krävs för högkvalitativa studier

En bra blodbiomarkör kännetecknas av att den är specifik; det vill säga kan hitta en viss typ av cancer och inte är förhöjd vid flera andra typer av sjukdomar. Det ska också finnas en hög känslighet, så kallad sensitivitet, att om en individ har sjukdomen så hittar man den med biomarkören.

Forskningsområdet inom blodbiomarkörer är mycket intensivt, och det finns många diagnostiska test som är under utprovning, där det i testet ingår analyser, till exempel av genetiska avvikelser (DNA), epigenetik, geners uttryck (RNA), proteiner, delar av tumörceller i plasma eller metaboliter.

Biobanker och kopplade kohorter

Det finns flera viktiga komponenter som behöver vara på plats för att kunna göra högkvalitativa studier och identifiera nya stabila blodbiomarkörer som ska kunna implementeras i vården. Nedan är några av sådana viktiga faktorer som framhölls vid workshopen i april 2020:

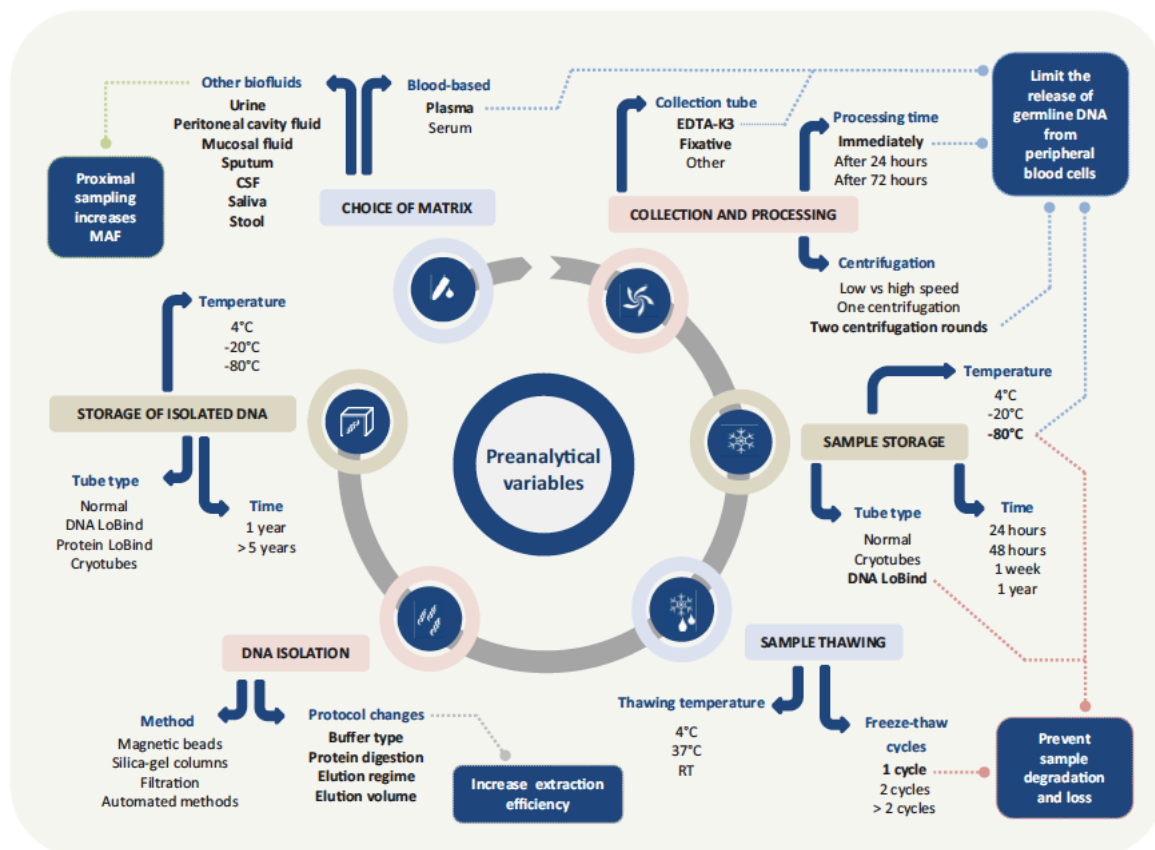
- **Hög provkvalitet** i de insamlade proverna med till exempel prover tagna hos individer som fastat, samt standardiserad och snabb infrysning av proven i låg temperatur.
- **Ett brett informerat samtycke** med individen så att proverna kan användas för etikprövad forskning inom hälsoområdet.
- **Insamling som skett över lång tid** så att man för individerna har en lång uppföljningstid, både före och efter insjuknande i olika sjukdomar.
- **Upprepade prover från samma individ** är en stor fördel så man kan se en utveckling av en blodbiomarkör över tid.

- **Grundinformation om individen** med faktorer som kan påverka analysen, till exempel om provet är taget fastande, om individen är rökare samt vikt, längd och information om hälsotillstånd.
- **Detaljerade kliniska data** med regelbunden koppling till diagnosregister samt fördjupade kliniska data som erhålls genom systematisk upparbetning av kliniska data från journal och laboratoriesystem. En möjlighet för att systematiskt samla in data prospektivt är att använda de patientöversikter som genom ett Swelife-projekt utvecklas för åtta cancerdiagnoser.

I Sverige finns en stor mängd provsamlingsar som är insamlade under olika tidsperioder. Dessa har vanligtast samlats in med fokus på särskilda frågeställningar kring såväl sjuka som friska individer. Det finns historiskt ingen vedertagen standard för insamlingarna i Sverige.

Idag sker ett systematiskt arbete att få ett likartat hanteringsätt genom Biobank i Sveriges arbete när det gäller framtida provsamlingsar. På EU-nivå sker även samverkan genom BBMRI ERIC för att visualisera och öka samutnyttjande av prover. Internationellt finns pågående insamlingar som är storskaliga men som ännu inte har lika lång uppföljning som våra kohorter.

Figur 2 är hämtat från Bronkhorst et al, dec 2019. Den visar alla delar som man måste tänka på kring hur prover är insamlade, och som påverkar analyser. Fördelen med Västerbottenskohorten är att proverna är insamlade fastande, samt är centrifugerade och nedfrysta inom en timme. Det finns kontroll på om provet som ska användas, tidigare är töat eller inte. Proverna långtidslagras i $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.



<https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1700902>

Utvecklingsprojektet kring biomarkörer för tidig upptäckt av cancer har i ett första steg fokuserat på de stora kohorter och provsamlingsar som finns i Västerbotten. De är Sveriges största kohorter som ända sedan 1990 samlat in prover av hög kvalitet, med ett brett samtycke och detaljerade data med lång uppföljning. Den största kohorten i Västerbotten är Västerbottens interventionsprojekt (VIP), inom vilket individer erbjuds ett hälsofrämjande samtal samt screening för diabetes vid 40, 50 och 60 års ålder.

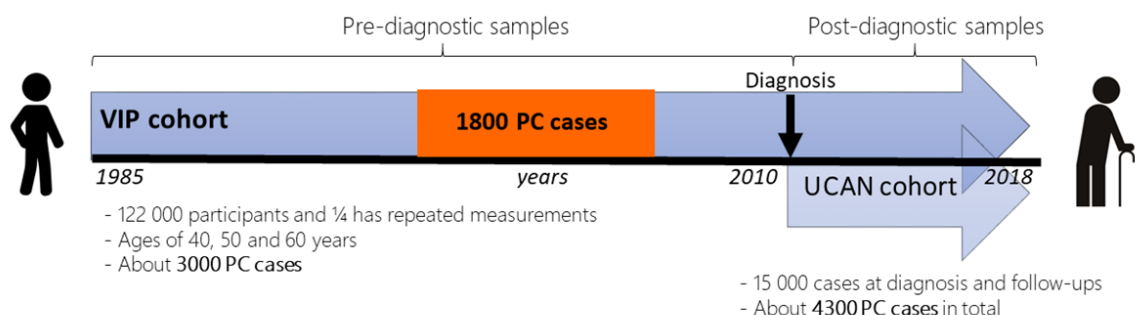
VIP startade 1985 och var utbyggt i hela Västerbotten 1990. Det handlar således om 30 års insamling och uppföljning. Insamlingen pågår fortfarande, med omkring 5000 nya deltagare årligen. Idag finns 122 000 unika individer inom kohorten och många har lämnat upprepade prover, vid till exempel både 40 och 50 års ålder. Det finns omkring cirka 15 000 personer som idag har insjuknat i cancer.

Det finns också ytterligare kohorter, med individer som deltagit i flera undersökningar, och där data och prover kan kombineras. Under en period insamlades prover i samband med mammografi. Många kvinnor har lämnat prov vid flera undersökningstillfällen.

En för cancer viktig kohort att koppla mot VIP är U-CAN. Det är ett strategiskt forskningsområde (SFO) som genomförs vid Umeå universitet och Region Västerbotten tillsammans med Uppsala universitet, Stockholms högskola och KTH. Inom U-CAN insamlas blodprov och färskfrusen tumörvävnad för vissa cancerdiagnoser.

Ett prov tas vid diagnos och uppföljningsprov efter behandling och vid återfall. Detta gör att man kan sammanlänka Västerbottens interventionsprojekt (VIP) med Umeådelen av U-CAN och analysera prover före, vid och efter diagnos. En nuvarande skattning är att man i omkring 50 procent av de nydiagnostiserade cancerfallen i Västerbotten har minst ett tidigare lagrat prov. Detta är en unik förutsättning för att analysera prover över tid, på ett sätt som är globalt konkurrenskraftigt inom Life Science.

Figur 3. Schematisk bild över kopplade kohorter med prover före, vid och efter diagnos i Västerbotten.



Förnyat samtycke

PREDICT-studien har under hösten 2021 påbörjat ett arbete med att skicka en förfrågan om förnyat samtycke till alla som lämnat ett första prov inom VIP, fram till och med 2010. Även om deltagarna har redan givit ett brett informerat samtycke, så är detta i vissa fall gammalt och innehåller till exempel inte information om att dela data med tanke på GDPR. 74 000 personer

kontakts med en inbjudan att delta i PREDICT. Samtyckens skickas ut i omgångar till mars 2022. Från gruppen som tackar ja kommer en fall-kohort att skapas.

Fördelen med detta är att man kan använda samma kontroller för många olika sjukdomar, vilket är kostnadseffektivt då analyserna är kostsamma. PREDICT fick etikillstånd 2020 och har tre huvudfrågeställningar; prover och hälsodata används för att förstå uppkomst av sjukdom och biomarkörer för tidig upptäckt av sjukdom, samt för att undersöka samsjuklighet.

Idag har många individer inte bara en, utan flera sjukdomar och de flesta studier som genomförs tar inte hänsyn till samsjuklighet. PREDICT har goda möjligheter att undersöka hur samsjuklighet påverkar risken att drabbas av en viss sjukdom. Ett trettiotal forskare är tillsatta som koordinatörer som ska samordna forskningen inom ett visst sjukdomsområde.

Förutom fall-kohortstudien som sätts upp finns det två ytterligare studiedesigner som kommer att användas inom PREDICT. En är att göra fall-kontrollanalyser med upprepade prover tagna vid t.ex. 40- och 50-årskontroll hos parade fallkontroller. Detta ger möjlighet att undersöka utvecklingen av en biomarkör över tid.

Den tredje studiedesignen bygger på det faktum att vi idag har insamlade prover från en stor del av befolkningen. Det gör att vi kan göra kliniska prövningar som grundar sig på individernas biomarkörprofil. Inom PREDICT tillfrågas individerna om de vill bli återkontaktade för eventuella framtida studier. De tillfrågas också om de vill bli återkontaktade om vi i deras blodprov hittar något, till exempel en ökad risk för höga blodfetter, som kan påverka deras hälsa och det finns en åtgärd att sätta in. Ett kliniskt råd kommer att avgöra om återkontakt skall ske, med ett erbjudande om intervention.

Validering av oberoende kohorter

I ett första steg planeras studier med Västerbottenkohorterna som bas men i en senare fas av projektet krävs validering av oberoende kohorter, nationellt och internationellt. Ett utvecklat samarbete finns etablerat genom samverkan med ett flertal konsortier, till exempel 100 k consortium, <https://ihccglobal.org>

Det är ett konsortium för kohorter som har minst 100 000 insamlade prover i frysen, där Västerbottenkohorten är den enda som uppfyller det kriteriet i Sverige. I 100 k consortium ingår såväl UK Biobank som Kadoorie biobank som är den största kinesiska biobanken. Vi deltar även i Cohort Consortium vid National Institute of Health USA, <https://epi.grants.cancer.gov/cohort-consortium/>

Västerbottens interventionsprojekt har även sedan 90-talet ett samarbete med EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) som omfattar 500 000 européer från 16 olika centrum och som leds från WHO-kontoret för IARC (International Agency for Research on Cancer), Lyon, Frankrike <https://epic.iarc.fr/centers/sweden.php>. EPIC-studien rekryterade sina deltagare under ett antal år på 90-talet och Västerbottens interventionsprojekt använde då samma enkät till sina deltagare.

Förutom dessa större konsortium finns ett antal kohorter i världen som har prover och data, och som Västerbottenkohorterna samverkar med inom olika forskningsprojekt (tabell 3).

Table 3a. Longitudinal population-based cohorts

	Start, Year	Number of participants	Location	Repeated sampling
CARTaGENE	2009	43k	CA	Questionnaire
CLSA	2010	50k	CA	Yes
H3Africa	2010	75k	SA	NA
EPIC	1992	500k	IARC	Questionnaire
Framingham Heart Study	1948	15k	UK	Yes
Hunt	1984	120k	NK	Questionnaire
JANUS	1976	300K	NK	NA
Nurses' Health Study	1976	280k	US	Questionnaire

Table 3b. Large-scale Precision medicine Initiatives

	Start Year	Number of participants	Stop point enrolment	Location	Repeated sampling
All of us	2017	271k	1000k	US	Yes
UK Biobank	2006	500k	500k	UK	No
Finngen	2017	331k	500k (2023)	SF	No
Estonia Biobank	2016	51k	NA	EE	Questionnaire

Kliniska data och bakgrundsdata kring exponeringar

Vissa typer av kliniska data finns tillgängliga genom länkning på personnummernivå till befintliga register, till exempel för att förstå vem som insjuknat i någon form av cancer via länkning till cancerregistret. För att kunna ta hänsyn till vanliga riskfaktorer är det dock av stort värde att ha basal information om individen, till exempel längd, vikt och levnadsvanor. Denna typ av data finns i frågeformuläret för Västerbottens interventionsprojekt.

I de diagnosbaserade kvalitetsregistren finns även mer detaljerade kliniska data, framför allt om hur tumören såg ut vid diagnos och om den första behandlingen. På senare år finns även uppföljningsdata vad gäller behandling vid återfall. Ofta ändras dock klassificering och behandling över tid. För att kunna göra så detaljerade analyser som möjligt, krävs idag tillägg till befintliga register med genomgång av den medicinska journalen och även patologisk eftergranskning för att erhålla modern molekylärpatologisk klassificering. I Sverige finns ett mycket stort antal sparade prover, men utan relevanta och bra kliniska data till proven har de ett ringa värde. En fördel med PREDICT är att data finns samlad i Västerbotten till största del, även om en del individer är utflyttade.

I Västerbotten finns det för de flesta cancerformer dedikerade koordinatörer (ofta kliniska forskare) som har ansvar för att driva forskning inom sitt cancerområde och samverka med nationella och internationella forskare som önskar samarbete med kohorten. Dessa koordinatörer utvecklar den kliniska information som finns samlad kring varje cancerfall och som möjliggör detaljerade analyser. Genom att vi har ett stort antal friska individer som följs under lång tid, har vi idag ett stort antal cancerfall i kohorten.

Eftersom deltagarna i PREDICT successivt blir äldre kommer många nya fall av cancer tillkomma i kohorten under de närmaste åren. Till exempel finns det för en vanlig cancerdiagnos som bröstcancer 3300 fall, medan det för en mer ovanlig cancersjukdom som hjärntumör finns

omkring 300 fall. Hur många fall man behöver beror på hur stor effekt man kan upptäcka hos en biomarkör; det vill säga hur mycket som skiljer mellan fall och kontroller. Statistiska styrkeberäkningar visar att vi har god statistisk styrka att påvisa biomarkörer som visar ett mönster.

Översikt av biomarkörer för upptäckt av cancer

Det finns ett antal blodbiomarkörer som idag används som rutin i kliniken när man diagnosticerar ett fall av cancer, samt för att följa och kanske upptäcka återfall. Många av dessa har undersökts i prediagnostiska fall och man har inte kunnat upptäcka dem långt före diagnos. I tabell 4 finns en sammanställning av etablerade biomarkörer som används i kliniken idag, och en kommentar kring om dessa har studerats i prediagnostiska prover.

Tabell 4.

Etablerade analyser vid diagnos	Tumör som kan upptäckas	Används idag
AFP	Germinalcellscancer, Primär levercancer	Vid diagnos, följa ev. återfall
Beta-2-mikroglobulin	Myelom, Lågmaligna lymfom	Vid diagnos, följa ev. återfall
CA125	Äggstockscancer	Vid diagnos, följa ev. återfall
CA19-9	Bukspottkörtelcancer, Magtarmcancer	Vid diagnos följa ev. återfall
CA15-3	Bröstcancer	Vid diagnos
CEA	Tarmcancer	Vid diagnos, följa ev. återfall
Kalcitonin	Sköldkörtelcancer (medullär)	Vid diagnos, följa ev. återfall
Chromogranin	Neuroendokrin cancer (hormonell)	Vid diagnos, följa ev. återfall
hCG	Germinalcellstumör	Vid diagnos, följa ev. återfall
LD	Lymfom (och snabbväxande tumörer)	Vid diagnos, följa ev. återfall
M-komponent	Myelom	Vid diagnos
PSA	Prostatacancer	Vid organiserad prostatatestning, vid diagnos och för att följa återfall
PLAP	Seminom (testikelcancer)	Vid diagnos, följa ev. återfall.
S-100B	Melanom	Ibland för att följa behandlingseffekt
Tyreoglobulin	Sköldkörtelcancer	Vid diagnos, följa ev. återfall.

I litteraturen finns ett stort antal potentiella markörer. Ett sätt att filtrera denna stora mängd artiklar till potentiellt kliniskt relevanta biomarkörer är att ta fram litteratur på de diagnostiska test som är i pipeline för godkännande. I en nyligen publicerad HTA-analys från Kanada (CADTH issues in emerging health technologies, issue 179. November 2019) angående nya teknologier, har det gjorts en sammanställning av liquid biopsy vid screening och tidig upptäckt av cancer.

Ett antal diagnostiska test är på väg att godkännas på marknaden, och ett fåtal är redan godkända. De flesta tester som finns på marknaden idag rör tjock- och ändtarmscancer samt lungcancer. Det finns också bredare test för flera typer av cancer, så kallat pancancer-test. De flesta kräver alltför stor volym för att kunna testas i prediagnostiska prover utan att man tar slut på proverna.

Bland de i HTA-analysen ingående testerna återfinns Oncimmune. Ett engelskt företag har ett test för tidig diagnostik av lungcancer med sju autoantikroppar som testar en tumör antigen i blod eller där det krävs enbart 25ul för testet.

Förutom dessa test är ett antal diagnostiska test på väg ut på marknaden eller genomgår ytterligare kliniska prövningar. Ett sådant test är Immunovias test för bukspottkörtelcancer, som har fått godkännande i USA. Ett annat test som skulle vara mycket intressant att testa inom ramen för standardiserade vårdförlopp (SVF) eller som screeningtest är Galleri, ett multicancertest som detekterar ett stort antal cancerformer från det amerikanska företaget Grail. Kliniska studier har hittills varit lovande men större studier pågår med stora kohorter som tar testet årligen.

När testet är tillgängligt på marknaden för analys, vore det av värde att pröva om testet skulle kunna implementeras i SVF, för att kunna förenkla utredningen. Detta kan vara aktuellt till exempel vid SVF för allvarliga ospecifika symptom. En viktig aspekt är dock att ledtiderna inte får förlängas. Screeningstudier med Galleri pågår, både i samband med mammografiscreening i USA och hos rökare i England. Galleri har i initiala studier inte visat så hög sensitivitet för att hitta små tumörer, så det återstår ännu att se om de pågående studierna kan visa om testet är lämpligt som screeningtest. Dessutom finns det flera diagnostiska test som upptäcker fler cancertyper i ett test på väg. National Cancer Institute söker för närvarande kontakt med de företag som är på väg att registrera multicancertest, för att göra en studie som jämför olika typer. Viktiga faktorer för dessa test är att man måste göra noggranna studier som både visar upp vad de kan detektera men också ha förståelse för testets begränsningar.

Ett negativt test kan inte med säkerhet utesluta cancer; det kan därför inte användas som första test för att selektera ut vilka som måste utredas vidare inom ett SVF. Det finns även ovanliga men rapporterade positiva fall av galleritestet som indikerar cancer, utan att någon tumör kan detekteras. Dessa individer måste följas upp. Det unika med Galleri är att det inte bara ger en signal om att det finns en cancersjukdom, utan även vilket organ som är drabbat. Företaget har under 2020 inlett stora studier även i England. För Västerbotten kohortens prediagnostiska prover är testet tyvärr inte möjligt storskaligt då det kräver mer än 2 ml plasma, dvs. hälften av det insamlade provet. Möjligen skulle man kunna testa ett litet fall-kontroll set.

Sammanfattning av diskussion och konklusioner

Inom forskningen finns ett stort antal proteiner som testats enskilt eller några tillsammans utan att man har kunnat validera dem i uppföljande studier. Orsakerna till detta kan vara flera. Det kan handla om olika typer av studier och om hur stor fall-serie man har. Fallen kan ha olika karaktär (så kallad case-mix) eller det kan vara olika metoder som används. När man analyserar många



biomarkörer så kommer slumpen göra att man ibland hittar signifikanta resultat som inte kan upprepas.

Ett mål med detta projekt är att validera lovande markörer som är nära en marknad som diagnostiska test, om det är tekniskt möjligt med tanke på analysmetod. Ett annat mål är att på ett adekvat antal prover med hög kvalitet göra en bred undersökning på en stor mängd metaboliter eller proteiner för att hitta nya biomarkörer, samt validera kandidaterna i ett nytt dataset av fall och kontroller.

Begränsningar

Det finns idag mycket intressanta analyser av till exempel cirkulerande tumör-DNA och metyleringsdelar från DNA som kan fångas upp i blodprover vid diagnos. Dessa kräver mycket stora volymer av prover, samt verkar i många fall ha en låg känslighet att identifiera små tumörer (t.ex. CancerSeek), varför de är mindre lämpliga att testa i prediagnostiska prover där volymen är begränsad. En möjlighet skulle kunna vara att inkludera ytterligare ett rör särskilt för cirkulerande tumör-DNA i insamlingen. Det skulle dock ta lång tid innan det skulle kunna analyseras i framtiden när friska personer som lämnat prov har insjuknat.

Möjligheter

Det finns idag ett antal nya breda plattformar som analyserar genomik, proteomik, metabolomik och micro-RNA. Genom att analysera brett och inte enskilda kandidater finns mycket bättre möjligheter att ta fram goda kandidater som blodbiomarkörer som kan valideras. Sannolikt är det ofta en kombination av olika biomarkörer som tillsammans kan ge en risk-klassificering, ett så kallat risk score. Därvid är det viktigt hur man lägger samman fall och kontroller under analyserna.

Att ha högkvalitativ plasma som insamlats med samma frysförhållande och protokoll är en stor fördel vid dessa typer av analyser. De breda analyserna ger inte en direkt uppmätt nivå av biomarkören, en så kallad kvantifiering. Det måste göras i nästa steg för de mest lovande biomarkörerna inom ramen för valideringsstudier.

PREDICT har genom Swelife erhållit medel från Vinnova, för att på ett 40-tal prover göra upprepade analyser på alla breda protein- och metabolitplattformar, för att se hur mycket analyserna varierar mellan körningar på samma prov. En rapport med resultaten kommer under 2022.

Klinisk implementering

Flera potentiella implementeringar i vården och i hälsoundersökningar är möjliga. Som patient/medborgare och ur ett kliniskt perspektiv, vore ett hemtest att föredra om det är möjligt, enligt de diskussioner vi inom projektet har haft med patienter och närstående.

En annan möjlighet är att inkludera test i samband med screeningundersökning, för bröst- eller livmoderhalscancer och kanske i framtiden också för lungcancer och tjocktarmscancer. En tredje möjlighet är att ta testen i samband med ett standardiserade vårdförlopp, för att filtrera fram vem som ska utredas ytterligare och för att minska behovet av viss utredning eller för att kunna specificera utredningen.

Vid lungcancer satsar man till exempel både på att identifiera en biomarkörspanel som kan hantera riskstratifiering för lungcancerscreening, och på hur man ska hantera en liten knöl i

lungan, som kan vara godartad eller en tidig cancer. Man vill veta vilken knöl som sannolikt är mer elakartad och som man bör ta vävnadsprov på, och vilken knöl som ska följas med datortomografi.

Patient-, närstående- och medborgarmedverkan

Projektet har haft patient- och närståendemedverkan, men ytterligare aktiviteter för att fånga in vad den friske medborgaren vill ha hjälp med är ett utvecklingsområde. När vill jag bli kontaktad kring en riskprofilering? Hur ofta skulle jag kunna tänka mig att gå och ta ett test? Är hemtest det bästa? Den estländska biobanken har pågående studier angående råd utifrån de genetiska varianter som man bär. Här kommer våra nationella socio-etiska aspekter in, där nationella studier också har påvisat att medborgare med en hög risk för sjukdom, har stor acceptans för att få information och hjälp till egenvård eller surveillance (uppföljning) av sjukvården.

Frågan är också hur vi på bästa sätt når ut till alla medborgare, oavsett kön, ålder och socioekonomi. Under 2021 har fokusgruppintervjuer genomförts med ett antal patient- och närståenderepresentanter inom cancerområdet. De lyfte fram flera viktiga aspekter. En är att många vill veta om man har en ökad risk, ifall det kan kopplas till en tydlig intervention. En annan viktig aspekt är att för helt friska personer utan känd ökad risk, finns det också många som vill känna sig friska och inte ta del av information om att man har en viss ökad risk.

Det skulle kunna ge en försämrad livskvalitet, om man hos en del individer ger kunskap som leder till att man lever längre som sjuk. De flesta ansåg att många vill göra det man kan för att hålla sig frisk genom egenvård. Ett extra blodprov för att upptäcka cancer skulle kunna tas i samband med ett annat läkarbesök eller som hemtest. En viktig aspekt är att det inte får vara för krångligt att delta.

Initierade delprojekt för att identifiera blodbiomarkörer under 2020–2021

Ett antal studier är initierade efter samråd med forskare regionalt, nationellt och internationellt. Start av analyser är delvis försenade på grund av långa ledtider i och med covid-pandemin. Provtuttag är godkända av expertgrupper och diverse avtal med företag som krävs för leverans är klara.

Proverna plockas sedan fram vid Biobanken Norr. Utplockningen av prover till vissa projekt har försenats på grund av pandemin. De projekt som redan haft utplockade prover, där vi kunnat gå vidare och genomföra analyser, har förlöpt väl.

När proverna är utplockade skickas de för analys till laboratoriet. När data finns tillgängliga, måste en omfattande bioinformatisk rensning genomföras för att ta bort störfaktorer och brus. Sedan genomförs en statistisk bearbetning. En uppdaterad information om de olika delprojekt som utvecklingsprojektet driver beskrivs nedan.

Delprojekt A

Lungcancergruppen som arbetar med kohorten har en egen potentiell biomarkörpanel som de identifierat genom en bred proteinanalys i sin studie Predict-Lung. I delprojektet supporterar vi att man i de 180 prover som är tagna inom tre år före en lungcancerdiagnos, med hjälp av en skraddarsydd proteinpanel, analyserar och kvantifierar de 25 proteiner som bidrar till riskprofilen.



Man jämför med 180 kontroller som inte har fått lungcancer men är lika när det gäller andra parametrar såsom kön, ålder och tid för provet i frys. I en tidigare bred analys får man inte en kvantifiering. Det är nästa steg för validering innan man kan gå vidare och göra ett diagnostiskt test.

De preliminära analyserna visar på att man med ganska stor träffsäkerhet kan säga vilken individ som är fall jämfört kontroll, vilket talar för att testet skulle kunna bidra i en screening- eller diagnostiksituation.

Den kvantifierbara panelen som finansierats av utvecklingsprojektet är framtagen och validerad, det vill säga testad att den fungerar. Ett stort antal forskningscentrum i världen deltar nu i en pågående valideringsstudie. Om panelen kan verifieras är nästa steg att initiera kliniska studier där man testar inom ramen för screening av rökare/före detta rökare eller vid utredning av knöl i lungan.

Delprojekt B

Vid lungcancer finns ett test för tidig diagnostik som heter earlyCDT. Den används tillsammans med andra kliniska uppgifter vid t.ex. oklar knöl i lungan. Ett problem med testet, enligt den litteratur som finns, är att det har en sensitivitet på endast cirka 40 procent. I Delprojekt B har vi testat fall som har ett prov taget inom tre år före diagnos och jämför med matchade kontroller med avseende på kön, ålder och tid för provet i frys. Proverna är analyserade och preliminära statistiska data visar som väntat tyvärr på en mycket låg känslighet att upptäcka lungcancer tidigt med hjälp av testet. Testet är utifrån våra resultat inte användbart i screeningsituation. Panelen i delstudie A visar mer lovande resultat.

Delprojekt C

PSA är ett vanligt test för att hitta prostatacancer men det finns en överdiagnostik, vilket är en utmaning. Det är svårt att förutspå vem som kommer att få en aggressiv prostatacancer och därför behöver en tuffare behandling. Genom en tidigare studie har prostatacancergruppen för kohorten screenat med en bred proteinpanel och hittat 27 proteiner som alla bidrar till att påvisa en viss ökad risk för utveckling av aggressiv cancer. I ett nästa steg har man nu analyserat proteinerna i en utökad patientkohort, för att validera fynden och utvärdera vilket tilläggsvärde proteinerna ger till PSA som redan finns som etablerad biomarkör. Valideringsstudien visade lovande resultat för vissa av de 27 proteinerna och samtidigt kunde man, genom att en bredare proteinpanel, Olink explore, användes för analysen, identifiera ytterligare några intressanta prognostiska proteiner. Nästa steg blir att kombinera dessa för analys i fler valideringsstudier, vilka kommer att krävas innan man kan gå vidare och utveckla ett diagnostiskt kit.

Delprojekt D

Symptom på bukspottkörtelcancer uppkommer sent och sjukdomen upptäcks ofta inte förrän den har hunnit sprida sig. För bukspottkörtelcancer finns blodbiomarkören C19-9 för att diagnosticera tumören, dock oftast i ett utbrett stadium. I vår kohort har vi undersökt om man kan hitta C19-9 tidigare men det har man inte kunnat göra före diagnos. Ett flertal breda undersökningar på till exempel metaboliter och proteiner är under analys inom forskargruppen för bukspottkörtelcancer.

I Lund finns ett företag, Immunovia som tillsammans med Lunds universitet har utvecklat ett nytt diagnostiskt kit för bukspottkörtelcancer. Man vill kunna använda testet vid diffusa symptom

som skulle kunna bero på cancer, i högriskgrupper för ärftlig bukspottkörtelcancer samt till exempel för diabetespatienter som har ökad risk för bukspottkörtelcancer. En blodtest som kallas IMMray har utvecklats och ska enligt tidigare studier ge 96 procents sensitivitet tillsammans med C19-9. Ett flertal valideringsstudier pågår.

I delprojekt D ska vi i samarbete med Lunds universitet analysera IMMray i prover hos fall som har prover upp till fem år före diagnos, och jämföra med matchade kontroller. Målet är att undersöka om man kan, och i så fall hur många år före diagnos man kan, identifiera en signatur som ger diagnosen bukspottkörtelcancer. I kohortens fallkontrollserie finns C19-9 redan analyserat samt information om riskfaktorer såsom samtidig diabetes. Företaget har haft vissa pandemirelaterade förseningar av tillverkningen i sin analysplattform. Analyserna kommer därför att förhoppningsvis genomföras 2022.

Delprojekt E

Hjärntumör, framför allt den vanligaste typen gliom, är svårbehandlad och omfattar många olika undergrupper. Det finns behandling med operation, strålbehandling och cytostatika, men nya diagnostik- och behandlingsmetoder för hjärntumörer skulle kunna vara av stort värde.

Metaboliter är små nedbrytningsämnen som kan vara påverkade vid sjukdom. Hos gliom finns det särskilda metaboliter som utsöndras från en del av tumörerna. Initiala studier med upprepade prover hos individer från Västerbottens interventionsprojekt har påvisat ett mönster av ett flertal metaboliter som skiljer sig mellan fall av gliom och kontroller.

En metodutveckling för att analysera de upprepade proverna och ta hänsyn till tid mellan prov är genomförd och publicerad. En validering med analys på Metabolon-plattformen i ett större material från hela Europa pågår för närvarande, där en bred profilering med över 1000 metaboliter är analyserade. Enligt planering ska de mest lovande och mest stabila metaboliterna sedan genomgå ytterligare kvantifiering och valideringstest. Den initiala analysen från Västerbotten proverna och EPIC Europa visar att det finns ett 20-tal metaboliter som verkar kunna upptäckas upp till två år innan diagnos.

Delprojekt F

Tjocktarmscancer kan botas i de allra flesta fall om sjukdomen upptäcks tidigt. Mycket talar för att tumören utvecklas under ganska lång tid vilket skulle ge utrymme för att kunna hitta tumörer i ett tidigt skede. Tarmcancerscreening med FIT-test vartannat år är under införande i Sverige. Ett blodprovstest som har känslighet att identifiera tjocktarmscancer skulle kunna bidra till att tidigt hitta tjocktarmscancer och kanske också selektera vilka screeningintervall som behövs.

Många studier har tidigare inte kunnat hitta några markörer som är kliniskt användbara i en screeningsituation. Under senaste året har en ny proteinpanel med omkring flera tusen proteiner tagits fram av företaget Olink. För att undersöka om det finns en panel av proteiner som kan hittas innan diagnos analyserar vi individer som inom fem år efter de tagit blodprov, har insjuknat i tjocktarmscancer. Matchade kontroller som inte har fått tjocktarmscancer används som jämförelse. Projektet är godkänt av expertgrupp, prover har plockats fram och är under analys på Scilife lab. Statistisk analys beräknas pågå under 2022, och tjocktarmscancergruppen som håller i studier inom kohorten har även ett brett samarbete med EPIC Europa där möjlighet finns för validering av de fynd som vi kan se pilotstudien som vi gör under utvecklingsprojektet.



Utvecklingsområden inför nästa steg i studien

För flera diagnoser finns pågående analyser där vi testar befintliga test eller validerar nya plattformar med lovande biomarkörpaneler. Under 2021–2022 prövas inom studien PREDICT, med stöd från medicinska fakulteten, ett nytt samtycke från alla deltagare som lämnat blodprov till och med 2010 i Västerbottens Interventionsprojekt.

Sammanlagt tillfrågas 74 000 individer, och etikprövningen medger dessutom att 13 500 avlidna personer inkluderas. En databas utvecklas för att kunna behålla information om analyserade biomarkörer, så man för vissa syften kan återanvända dessa för nya studier. I samband med detta skapas en fall-kohort-design, där vi ska jämföra alla fall av alla sjukdomar mot ett gemensamt set av kohort-kontroller. Det mest optimala är att kunna analysera breda plattformar med proteomik och metabolomik samtidigt hos alla fall och alla kontroller. Utmaningen ligger i att hitta möjlig finansiering för storskaliga analyser.

Under 2022 kommer fall-kohorten att etableras och initiala metabolomik-analyser planeras med Nightingale, 250 robusta kvantifierbara metaboliter. I första hand kommer fall som har ett blodprov inom fem år innan diagnos att analyseras för frågeställningen tidig upptäckt av sjukdom. En viktig aspekt som fall-kohorten har möjlighet att studera är samsjuklighet, det vill säga hur biomarkörpaneler påverkas av samtidig sjukdom, till exempel hjärtkärlsjukdom eller diabetes. Övriga utvecklingsområden för projektet under 2022, är att skapa ett standardprotokoll för randomiserade studier som bygger på att individen som kommer till sjukvården redan har ett sparat blodprov.

I uppföljningen av de valideringsstudier som nu initieras blir det även viktigt att etablera en väl genomarbetad flerstegsprocess för att utveckla diagnostiska test, med våra innovationsslussar. Dessutom är forskningsfältet under snabb utveckling så vi ska gå igenom och försöka kontinuerligt ta in nya lovande diagnostiska test till uttestning i våra prover tagna före diagnos, för att se om dessa kan passa i screeningsituationen. Med detta hoppas vi utveckla biomarkörpaneler som ger individualiserade screeningverktyg för att prediktera sjukdom.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se/norr