

Utvecklingsprojekt för tidig upptäckt av cancer

Delrapport 2020-11-06

Projektledare: Beatrice Melin, professor i onkologi och överläkare



Innehållsförteckning

Sammanfattning	4
Bakgrund	5
Projektets mål	7
Projektets progress	7
Prover och data som krävs för högkvalitativa studier	8
Biobankerna och kopplade kohorter	8
Kliniska data och bakgrundsdata kring exponeringar	11
Översikt av biomarkörer för upptäckt av cancer	12
Sammanfattning av diskussion och konklusioner från Workshop i april 2020	14
Begränsningar	14
Möjligheter	14
Klinisk implementering	15
Patient-, närstående- och medborgarmedverkan	15
Initierade delprojekt för att identifiera blodbiomarkörer under 2020	15
Delprojekt A	16
Delprojekt B	16
Delprojekt C	16
Delprojekt D	16
Utvecklingsområden inför nästa steg i studien	17

Sammanfattning

Cancer ökar och man beräknar att vi 2030 kommer ha mer än 100 000 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 fick i december 2019 ett statsbidrag för ett utvecklingsprojekt kring blodbiomarkörer för tidig upptäckt av cancer. Detta är ett forskningsområde under kraftig utveckling. Västerbottens interventionsprojekt har sedan 1990 samlat in högkvalitativa blodprover hos individer som deltagit i allmän hälsokontroll vid 40, 50 och 60 års ålder.

Idag har 122 000 individer lämnat blodprov och enkäter, och många har dessutom lämnat upprepade prover. Eftersom uppföljningen är lång, börjar allt fler insjukna i cancer; idag finns sammanslaget omkring 15 000 individer med de vanligaste cancersjukdomarna. Detta kan forskare utnyttja genom att analysera fall av en särskild typ av cancer och jämföra med individer utan sjukdom. På det sättet kan man identifiera om en blodbiomarkör kan hittas före diagnos, och hur många år före diagnos det i så fall kan ske.

Projektet 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.

Det har hittills genomförts en workshop 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 fyra delstudier initierats, inom lungcancer, bukspottkörtelcancer, prostatacancer.

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

Fördjupade intervjuer för att förstå var blodprov på bästa sätt kan hjälpa individen att ta ansvar för sin egen hälsa (så kallad patient empowerment) planeras under slutet av år 1 och under år 2. Vi kommer sedan att designa lämpliga kliniska studier med de biomarkörpaneler som förhoppningsvis faller ut som möjliga att använda i en screeningsituation 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 3,5 miljoner till 4 miljoner till 2035. För Sveriges del beräknas antalet nya cancerfall per år ha passerat 100 000 till 2030.

Tidig upptäckt av cancer är en mycket viktig faktor för att öka överlevnaden och möjligheten att hitta förstadier till cancer, 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. Screening för tarmcancer är nära att införas i landet. Organiserad prostatacancer-testning 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.

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. Antal dödsfall hos de 10 former av cancer som orsakar flest dödsfall per år. Statistik från 2016.

Cancerform	Män	Kvinnor	Totalt	Status i projektet
Lungcancer	1 853	1 824	3 677	Två delprojekt på proteiner och antigen initierade.
Tjock- och ändtarmscancer	1 398	1 317	2 715	<i>Delprojekt planeras 2021</i>
Prostata	2 347		2 347	Ett delprojekt på aggressiv prostatacancer.
Bukspottkörtelcancer	839	901	1 740	Ett delprojekt på antigen.
Bröstcancer	13	1391	1 404	<i>Upparbetning karaktäristika hos aggressiva fall 2021–2022.</i>
Lymfkörtelcancer	547	402	949	Förstudie av relevant litteratur pågår.
Urinblåsecancer	536	257	793	Förstudie av relevant litteratur pågår.
Levercancer	487	245	732	Ovanlig tumör, ännu få fall i kohorten.
Hjärntumörer	365	226	591	<i>Projekt planeras 2021.</i> Delprojekt kvantifiering av metaboliter.
Magsäckscancer	329	248	577	Ovanlig tumör, ännu få fall i kohorten.

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 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 insjuknar 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.

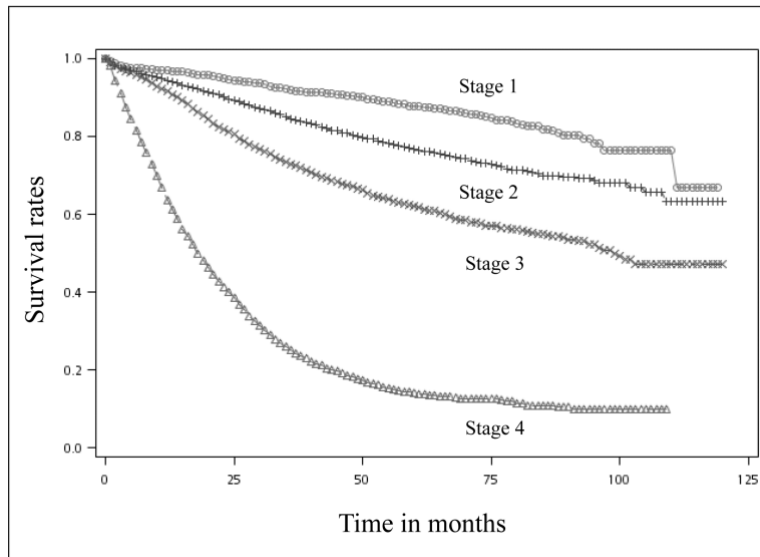
Grunden för liv utgörs av kemiska processer som med ett samlingsnamn benämns metabolism eller ämnesomsättning. Tack vare dessa processer kan celler växa, föröka sig, underhålla sin struktur och anpassa sig till förändringar. De små molekylerna i kroppen som innefattas av metabolismen kallas metaboliter.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

Forskning inom omik-fältet avser att detektera 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 allt mer 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 högre. Ett sådant tydligt exempel är tjock- och ändtarmscancer där andel som botas är starkt kopplat 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 dåligt för att användas i prediagnostiska prover. Andra tekniker lämpar sig väl att testas i prediagnostiska prover, till exempel vid undersökning av proteiner eller metaboliter.

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. Detta kan 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
- 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

Regionalt cancercentrum Norr ansökte om medel vid socialdepartementet hösten 2019 för att genomföra ett utvecklingsprojekt för att hitta blodbiomarkörer för tidig upptäckt av cancer.

Medel beviljades glädjande i december 2019. 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. Detta möte var tänkt att genomföras som en tvådagarssession, men på grund av pandemin blev det istället ett digitalt endagsmöte. 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.

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), 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.

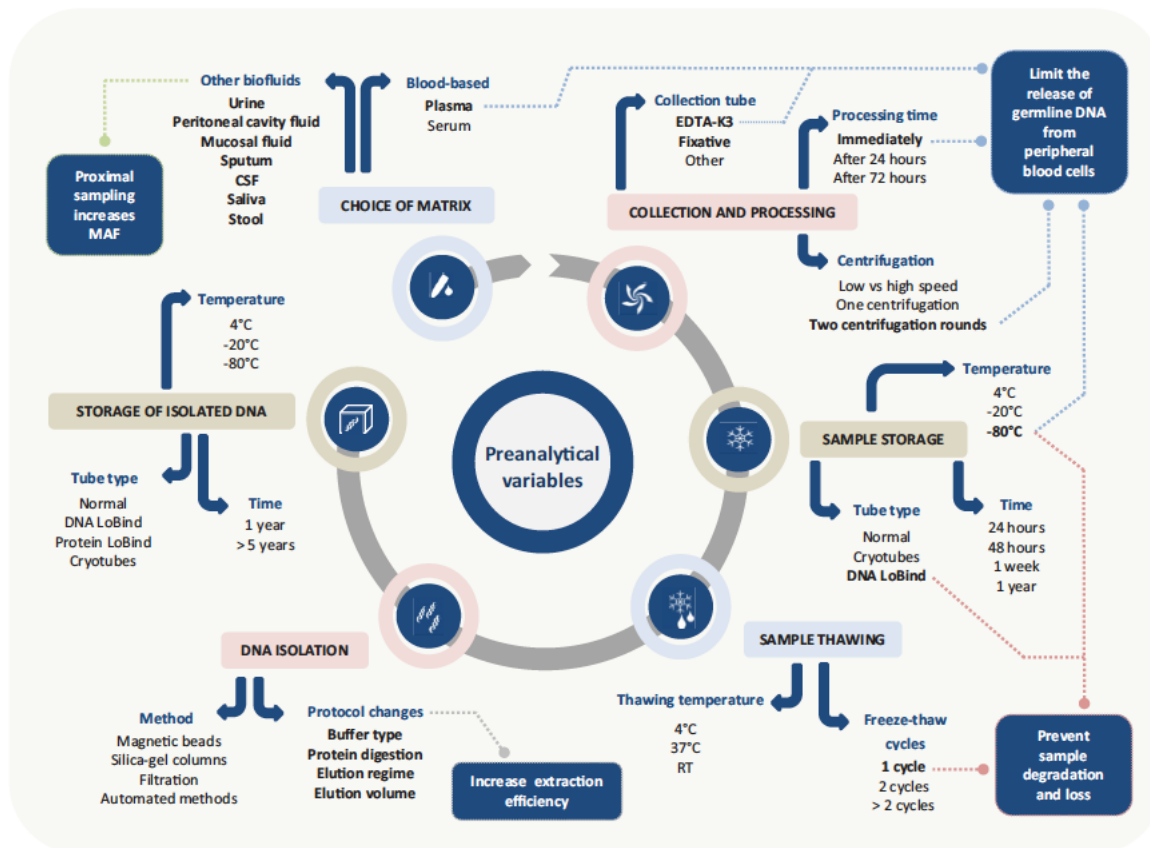
Nedan är några av sådana viktiga faktorer som framhölls vid workshopen i april 2020:

- **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 vanligast 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 provinsamlingar. 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 hämtad 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 nedfrysade inom en timme. Det finns kontroll på om provet som ska användas, tidigare är tinat 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 provsamlingar som finns i Västerbotten. De är några av 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.

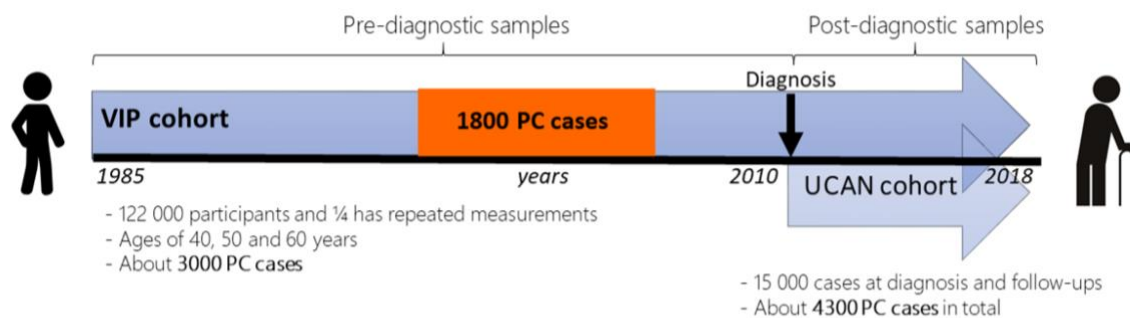
VIP startade 1985 och var utbyggt i hela Västerbotten 1990. Det handlar således om 30 års insamling och uppföljning. Insamlingen pågår fortfarande, med omkring 5000 nya deltagare årligen. Idag finns 122 000 unika individer inom kohorten och många har lämnat upprepade prover, vid till exempel både 40 och 50 års ålder. Det finns omkring 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. Som ett exempel är det 1800 prostatacancerfall (PC cases) som har prov både före och vid diagnos.



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 konsortium, <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 konsortium 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
Fimngen	2017	331k	500k (2023)	SF	No
Estonia Biobank	2016	51k	NA	EE	Questionnaire

I en arbetsgrupp med forskare inom olika sjukdomar, epidemiologi och bioinformatik vid medicinska fakulteten, har man identifierat tre studiedesigner som är tämligen unika och skulle kunna ge ny viktig kunskap från kohorten. Den första är att från alla 122 000 individer i kohorten göra en fall- och kohortstudie, där man tar alla fall med olika typer av sjukdomar, inte bara cancer, samt 15 000 kohortkontroller, som inte matchas utan ska spegla hur kohorten ser ut. Medicinska fakulteten stödjer utvecklingen av fall-kohorten (kallas PREDICT) samt den databas som ska härbärgera alla data.

Den andra studiedesignen är att göra en matchad fall-kontroll-studie med upprepade prover så man ser hur biomarkörer utvecklas över tid. Det är framför allt den designen vi använder oss av inom ramen för detta utvecklingsprojekt. Den tredje designen är att göra randomiserade kliniska studier som bygger på att man tar upp ett sedan tidigare sparat prov från frysen, ser på utvecklingen av en biomarkör och väljer behandling eller intervention beroende av den. Den tredje studiedesignen är av intresse i detta projekt när vi har en bra biomarkörpanel att testa i en klinisk interventionsstudie.

Kliniska data och bakgrundsdata kring exponeringar

Vissa typer av kliniska data finns tämligen lätt 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 som startats av professionen 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 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 att prover har samlats under lång tid är att man inte behöver söka information vid flera olika sjukhus, utan den är samlad till tre sjukhus i Västerbotten.

I Västerbotten finns det för de flesta cancerformer dedikerade koordinators (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 koordinators har utvecklat den kliniska information som finns samlad kring varje cancerfall och som möjliggör detaljerade analyser. Genom att vi har ett stort antal individer som följts under lång tid och vissa av dem under åren har insjuknat i cancer kan vi studera olika cancerformer med proverna innan diagnos.

Prognoser visar att vi kommer att erhålla många nya fall de närmaste åren, vilket kommer att ge en god bas för studier kring tidig upptäckt. 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 påvisar 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 i kliniken idag, och en kommentar kring om dessa har studerats i prediagnostiska prover.

Tabell 4. Översikt av idag kliniskt använda biomarkörer vid diagnos. Ett kryss i kolumn fyra betyder att man har undersökt om det kan användas för screening och det fungerar inte enligt de studier som är gjorda.

Etablerade analyser vid diagnos	Tumör som kan upptäckas	Används idag	Testad i frisk befolkning Fungerar ej som screening
AFP	Germinalcellscancer Primär levercancer	Vid diagnos, följa ev. återfall	x
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	x



CA15-3	Bröstcancer	Vid diagnos	?
CEA	Tarmcancer	Vid diagnos, följa ev. återfall	x
Kalcitonin	Sköldkörtelcancer (medullär)	Vid diagnos, följa ev. återfall	Sällsynt diagnos
Chromogranin	Neuroendokrin cancer (hormonell)	Vid diagnos, följa ev återfall	Sällsynt diagnos
hCG	Germinalcellstumör	Vid diagnos, följa ev återfall	Sällsynt diagnos
LD	Lymfom (och snabbväxande tumörer)	Vid diagnos, följa ev återfall	Ospecifikt, lätt ökat av många orsaker
M-komponent	Myelom	Vid diagnos	Förekommer utan sjukdomsutveckling
PSA	Prostatacancer	Vid organiserad prostatatestning, vid diagnos och för att följa återfall	Används vid organiserad testning
PLAP	Seminom (testikelcancer)	Vid diagnos, följa ev återfall.	Sällsynt diagnos, Ospecifik analys
S-100B	Melanom	Ibland för att följa behandlingseffekt	?
Tyreoglobulin	Sköldkörtelcancer	Vid diagnos, följa ev återfall.	Ovanlig cancerform

I litteraturen finns ett stort antal potentiella markörer. Bara genom sökorden liquid biopsy och cancer erhålls 3800 artiklar på NCBI:s sökmotor PubMed. 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 detektion 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 för 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 nya 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) är Galleri, ett multicancertest som detekterar ett 20-

tal cancerformer, från det amerikanska företaget Grail. Kliniska studier har hittills varit lovande men större studier pågår och man väntar en lansering av testet under 2021.

Projektledaren har varit i kontakt med företaget men de tyckte att ledtiderna i Sverige var tämligen korta och det är svårt att inom ramen för en studie säkerställa ännu kortare ledtider. Dessutom måste analyserna skickas till USA vilket skulle vara tidsödande. Dock vore det av intresse att utreda om man skulle kunna kliniskt testa att implementera testet i SVF, när det är tillgängligt för analys i Europa, för att kunna förenkla utredningen. 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. För kohortens prediagnostiska prover är testet tyvärr inte möjligt då det kräver alltför stor volym 1,6 ml plasma, vilket är en hel aliquot, dvs. hälften av det insamlade provet.

Sammanfattning av diskussion och konklusioner från Workshop i april 2020

Inom forskningen finns ett stort antal proteiner som testats enskilt eller några tillsammans utan att man har kunnat validera det 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, eller om att det är 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. En 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 de friska 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 riskscore. Fyra företag med breda analysplattformar för metaboliter och proteiner presenterade sina plattformar och ansåg nu att de har mycket stabila analysplattformar med både interna och externa kontroller. Hur mycket drift mellan olika körningar som finns måste kanske testas ytterligare om man gör mycket storskaliga analyser över lång tid och i flera serier. 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.

Klinisk implementering

Flera potentiella implementeringar i vården och i hälsoundersökningarna diskuterades vid workshopen. 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 annan 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 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. De preliminära data från lungcancergruppen som visades på workshopen kunde visa en träffsäkerhet på 83 procent för lungbiomarkörpanelen. Det finns alltså goda kandidater att gå vidare med och validera ytterligare.

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 vi bli kontaktade kring en riskprofilering? Hur ofta skulle jag kunna tänka mig att gå och ta ett test? Är hemtestet det bästa? Den estländska biobanken har till exempel 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 kategorier av medborgare, oavsett kön, ålder och socioekonomi. Det finns erfarenheter från tidigare projekt att dra lärdom av, till exempel från RCC Väst, kring deltagande i livmoderhalsscreening, samt från Botkyrkaprojektet vid RCC Stockholm-Gotland.

Initierade delprojekt för att identifiera blodbiomarkörer under 2020

Efter workshopen i april 2020 genomfördes en timmes intervju med forskningsledare för respektive diagnos, för att utröna vilka kandidater som skulle kunna följas upp och valideras. Vi har samverkan med forskargrupper i Göteborg, Lund och även Scilife lab för att diskutera lämpliga analyser. Detta renderade i följande initierade valideringsstudier, där första steget handlar om att ansöka om uttag av prover i expertgrupper. Därefter skickas prover för analys och sedan statistisk bearbetning. Forskargruppen har dock identifierat fyra pilotområden där vi har

startat olika delprojekt. Ytterligare tre projekt kommer att initieras med finansiering för år 2 och design är där i planering.

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 stödjer 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 tidigare breda analys får man inte en kvantifiering. Detta är nästa steg för validering innan man kan gå vidare och göra ett diagnostiskt test. De preliminära analyserna visar på att man med 84 procents träffsäkerhet kan säga vilken individ som är fall jämfört kontroll, vilket talar för att testet skulle kunna bidra i en screening- eller diagnostiksituation.

Delprojekt B

Vid lungcancer finns ett test för tidig diagnostik som heter Oncimmune. Ett problem med testet, enligt den litteratur som finns, är att det har en sensitivitet på endast 42 procent. I Delprojekt B vill vi testa 180 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. Tanken är att se om man kan upptäcka lungcancer, och när det i så fall sker; ett, två eller tre år före diagnos. En målsättning är även att jämföra data mellan delstudie A och B för att se vilken panel som är bäst för att tidigt identifiera lungcancer. Om någon av dessa test skulle fungera, 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 C

PSA är ett vanligt test för att hitta prostatacancer men utmaningen ligger i att det finns en överdiagnostik. Det är svårt att bestämma vem som kommer att få en aggressiv prostatacancer. 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 risk. Nästa steg är även här att ytterligare validera fynden på en proteinplattform. Valideringen är ett viktigt steg på väg mot att i nästa steg utveckla ett diagnostiskt kit. I detta fall blir det av särskilt intresse att se hur stor tilläggseffekt dessa proteiner har, förutom PSA som ju redan finns som etablerad biomarkör.

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 ge 96 % 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 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.

Utvecklingsområden inför nästa steg i studien

Utvecklingsområden för projektet är att identifiera ytterligare blodbiomarkörkandidater att analysera för fler av de stora och mest dödliga cancerformerna, där vi ännu inte initierat delstudier. I övrigt vill vi ytterligare karaktärisera våra fall, samt stämna av med patienter, närstående och medborgare kring när och hur de tänker att ett blodprov skulle förenkla för dem i kontakt med sjukvården, både i en screeningsituation och vid tidig diagnostik.

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