

Abstracts / Det Strategiske Forskningsråds programkomiteer for sundhed, fødevarer og velfærd og individ, sygdom og samfund / Konference på Christiansborg 2. september 2010

Strategisk forskning i kræftbehandling - Fra behandling af diagnoser til behandling af borgere

Ved konferencen 2. september kan du høre landets førende kræftforskere fortælle om, hvordan de – med bevillinger fra Det Strategiske Forskningsråd – forsker i den enkelte kræftpatients specifikke behov for behandling. Lige fra individbaserede, skånsomme behandlings- og undersøgelsesmetoder til nanomedicin, gen- og cellespecifikke lægemidler, celleterapi og informationsterapi.

Baggrunden er, at den indsats, der hidtil har været ydet over for kræftpatienter i sundhedssektoren, fortrinsvis har været populationsorienteret baseret på patientens diagnose, men med begrænset skelen til individuelle biologiske og sociale forskelligheder og behov. Dette har for nogle patienter ført til overbehandling og for andre patienter til underbehandling, og dermed har befolkningen ikke fået det optimale udbytte af de ressourcer, der er blevet brugt i sundhedssektoren. Der har været en stigende erkendelse af, at manglende fokus på det enkelte individs behov hverken er optimalt for den enkelte patient eller for samfundet. Herudover har forskning i det menneskelige genom og anden bioteknologisk forskning gjort det muligt at udvikle nye behandlingsmetoder.

Igennem de sidste tre år har Det Strategiske Forskningsråd uddelt ca. 100 millioner kr. til forskning i individorienteret kræftbehandling.

Kontakt: Elsebeth Lynge, professor, Københavns Universitet / elsebeth@pubhealth.ku.dk

Behandling af danske kræftpatienter, status og udfordringer

Udviklingen gennem de sidste 5-10 år har medført et paradigmeskift i organisering af den faglige tilgang til kræftbehandling. Den lægefaglige tilgang har traditionelt være inddelt i fagområder, og selvom der tidligere var samarbejde i multidisciplinære grupper, det stærke fokus på patientforløb har tvunget fagområder sammen på en god måde, grupperne er blevet stærkere og det multidisciplinære samarbejde har fået nye dimensioner. Det har været understøttet af specialeplanen, hvor samling på færre institutioner styrker det multidisciplinære samarbejde. Der er tilført om end begrænsede ressourcer til at opdatere eller udfærdige fælles retningslinjer for kræftbehandling. Det er en særlig styrke, som i vores velorganiserede land kan sikre alle patienter en behandling på internationalt niveau.

Vores udfordring er, at vi mangler den registrering i de kliniske databaser, som skal sikre, at vi kan kvalitetssikre og dokumentere, at vi følger de referenceprogrammer, som vi mener er *best clinical practice*. Hvis vi skal gøre os gældende i den kliniske kræftforskning, vil det blive afgørende, at vi styrker infrastrukturen for klinisk kræftforskning – kravene til dokumentation og det voksende bureaukrati kræver en struktur til indsamling af data og dokumentation. Hvis vi ikke løser den udfordring, vil hovedparten af den kliniske kræftforskning foregå på betingelser, som sættes af lægemiddelindustrien, og det er fagligt og samfundsmæssigt utilfredsstillende.

Kontakt: Lisa Sengeløv, ledende overlæge, dr.med. Herlev Hospital / lise@heh.regionh.dk

Stort behov for at udvikle markører for kemoterapi

Den udbredte brug af medicinsk kræftbehandling fører til overbehandling, idet en tredjedel af patienterne med fx brystkræft vil være helbredt efter operation og strålebehandling. Klassiske patient- og tumorkarakteristika giver ikke tilstrækkelig mulighed for at identificere patienter, der kan undvære medicinske behandling, og derfor er der behov for at udvikle nye prognostiske markører. Hvis markøren afspejler et molekylært mål, kan den samtidigt anvendes i udvælgelsen af behandlingen. Det første eksempel på målrettet behandling var blokering af østrogen receptor hos patienter med østrogenreceptor positiv brystkræft.

Trods flere nyere eksempler er kemoterapi stadig grundstenen i den medicinsk behandling, og der er et stort behov for udvikling af markører for kemoterapi.

De fleste kræftpatienter modtager medicinsk behandling, og effekten er størst, når behandlingen gives tidligt. Formålet med den tidlige medicinsk behandling er at fjerne evt. restsygdom, allerede inden den kan påvises.

Kontakt: Bent Ejlersen, professor, overlæge, ph.d., Rigshospitalet / bent.ejlertsen@rh.regionh.dk

Nye muligheder i diagnostik af kræftpatienter

Biomedicinsk forskning har igennem de seneste 10 år tilvejebragt ny viden om vores gener og sygdomme, som radikalt har ændret vores syn på sygdom og mulighederne for behandling. Vi ved nu, at det, vi tidligere opfattede som samme sygdom, ofte baserer sig på vidt forskellige molekylære forandringer hos patienterne. Fremtiden peger derfor mod en mere personlig diagnostik og behandling, så vi i fremtiden kan mindske brugen af uvirksomme og belastende behandlinger.

Udviklingen har været fremtrædende inden for kræftbehandlingen, hvor man med nye genomiske teknologier har haft held til at finde molekyler, som på en meget detaljeret kan fortælle om overlevelse, sygdomsforløb og i nogen tilfælde hvad der er den mest effektive og skånsomme behandling.

Indlægget vil fokusere på baggrunden for de nye muligheder og fremtiden samt give eksempler på anvendelsen af genomisk medicin i praksis.

Kontakt: Finn Cilius Nielsen, professor, dr. med., Rigshospitalet /

finn.cilius.nielsen@rh.regionh.dk

Patobanken og Dansk CancerBiobank

En central del af forskning i individorienteret kræftbehandling er adgang til store landsdækkende biobanker med væv og blod fra kræftpatienter. En forudsætning for anvendelse af de landsdækkende biobanker er, at data håndteres systematisk og stilles til rådighed for forskere på en overskuelig måde. I Patologiregi findes der nationalt to muligheder for at rekvirere nationale data, dels via Patobanken og dels via Dansk CancerBiobank.

Patobanken indeholder landsdækkende patient- og præparatdata tilbage til 1997 vedrørende paraffinindstøbt væv fra alle kræftpatienter, som har fået taget biopsi eller er operativt behandlet. Dansk CancerBiobank indeholder landsdækkende patient- og præparatdata fra nedfrosset blod og væv fra patienter med en ny-diagnosticeret kræftsygdom. Alt materiale fra begge biobanker er relateret til den endelige pato-anatomiske diagnose.

Kontakt: Beth Bjerregaard, ledende overlæge, ph.d., Herlev Hospital / bebj@heh.regionh.dk

Mod skræddersyet brystkræftbehandling

De metoder, man i dag har for at skræddersy en behandling til patienter med brystkræft, er langt fra optimale, til skade for både patienterne og sundhedssystemet.

Behandlingen baseres hovedsageligt på kliniske parametre som størrelsen af tumoren, alder, kvindens overgangsalder og spredningen til lymfesystemet. I de sidste få år er det blevet stadig mere klart, at det kan ændres. Desværre er de markører, der er identificeret indtil nu, ikke tilstrækkeligt gode til, at de har fundet vej ind i klinisk praksis.

Patienter, som er blevet opereret for brystkræft, får som regel medicinsk efterbehandling, for eksempel kemoterapi eller antihormonel behandling, og ofte strålebehandling. I nogle tilfælde har den valgte medicin ingen eller kun lidt virkning på sygdommen. Og lægerne kan i dag kun forudsige effekten af nogle få forskellige slags medicin – og kun på nogle få typer af brystkræft. I et tværfagligt nationalt netværk vil danske forskere og klinikere, fra universiteter, hospitaler og private firmaer søge at udnytte den nyeste viden om gener og de nyeste teknikker til analyse af gener og proteiner til at undersøge kræftknuder og blodprøver fra brystkræftpatienter for derigennem at kunne forudsige sygdommens forløb og behandlingens effekt.

Det vil gøre lægerne i stand til at skræddersy behandlingen til den enkelte patient – og dermed forbedre overlevelsen efter brystkræft. Patienten undgår tilmed eventuelle bivirkninger af en behandling, som alligevel ikke ville gavne.

Når vi i Danmark har unikke muligheder for forskning på dette område, skyldes det især, at der via Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) gennem 30 år er blevet gemt vævsprøver og data fra mere end 70.000 danske brystkræftpatienter.

Det brede og velorganiserede samarbejde giver rig mulighed for at afprøve projektresultaterne, så de hurtigst muligt kan blive til nye, effektive redskaber i behandlingen af brystkræft. I Danmark diagnosticeres hvert år ca. 4100 kvinder med brystkræft. Inden for de første 10 år dør ca. 1/3 af disse kvinder af deres sygdom.

Fra industrien medvirker: Novo-Nordisk A/S, Danisco A/S, ALK-Abello A/S, LEO Pharma, Proxeon Biosystems, Qiagen GmbH, Invitrogen, Waters, Agilent, Applied Biosystems.

Kontakt: Torben A. Kruse, Professor. lic.scient., Klinisk Institut, Syddansk Universitet og Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital / torben.kruse@ouh.regionsyddanmark.dk

Lovende gentest til at forudsige behandling mod lymfeknude- og knoglemarvskræft

Hvert år rammes ca. 2500 danskere af blod-, knoglemarvs- eller lymfeknudekræft i det bloddannende system. For flertallet af patienterne er den traditionelle behandling med lægemidler tilstrækkelig til at få sygdommen under kontrol, mens andre patienter ikke opnår den ønskede effekt og dør af resistent sygdom.

I 2008 modtog Hæmatologisk Afdeling Aalborg Sygehus og samarbejdspartnere en bevilling fra DSF med det mål at udvikle og afprøve en metode, som forudsiger effekten af kemoterapien for den enkelte patient og dermed åbne for muligheden for at tilbyde individualiserede behandlingsforløb.

Ideen var at identificere gener, hvis aktivitet kunne kobles til øget kemofølsomhed eller resistens. Generne findes ved at sammenholde gen-aktiviteten hos 60 kræftceller fra det amerikanske kræft institut med disse cellelinjers respons på kemoterapeutika.

En metode, udviklet af Medical Prognosis Institute, er brugt, og endvidere er det lykkedes os at udvikle endnu en sådan metode, som på baggrund af gen-aktiviteten i patienternes kræftceller på basis af sandsynlighedsvurderinger kan inddele patienterne i to grupper:

- 1) de kemofølsomme og
- 2) kemoresistente - foreløbig vurderet retrospektivt på 65 lymfom patienter.

Imidlertid er det nødvendigt at teste fremgangsmåden yderligere i egentlige kliniske prospektive forsøg, inden behandlingsvalg beviseligt kan ske på baggrund af metoden. Dette sker nu i et nationalt og internationalt europæisk samarbejde.

Koordinatorer Hans E. Johnsen, Professor, dr. med. og Lektor Cand Scient phd Karen Dybkær Ålborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital. Samarbejdspartnere MPI (Steen Knudsen, PhD, CSO Medical Prognosis Institute, Hørsholm) og MBI (Professor Finn Skou Pedersen Molekylær Biologisk Institut Aarhus Universitet).

Kontakt: Hans E. Johnsen, professor, Ålborg Sygehus / haej@rn.dk

Nye metoder til individ-baseret behandling af patienter med kræft i tyk- eller endetarmen

Kræft i ende- eller tyktarm (CRC) udgøre den tredje hyppigste kræftform i Danmark med ca. 4100 nye tilfælde i 2009. Behandling af CRC består af kirurgi samt medicinsk behandling til udvalgte patient grupper. Dette til trods er CRC den næsthyppigste årsag til kræft-relateret død. Det er derfor åbenbart, at der er behov for nye behandlingsstrategier for disse patienter. I vores projekt, som foregår i et tæt samarbejde mellem danske universiteter og sygehuse, et dansk biotek firma samt Beijing Genomics Institute i Kina, udvikler vi prædiktive biomarkører til patienter med CRC.

Disse biomarkører bliver valideret på forskellig vis, inklusiv klinisk validering. Målet er, at hver CRC patient skal have skræddersyet medicinsk behandling. Et sådant tiltag skulle kunne aflæses i forbedret overlevelse for den enkelte CRC patient, bedre livskvalitet samt sparede udgifter for sundhedssystemet.

Der vil blive præsenteret resultater, der viser, at vi allerede har identificeret og valideret de første biomarkører til vores endelige panel af prædiktive markører.

Kontakt: Niels Brüner, professor, dr.med. Københavns Universitet / nbr@life.ku.dk

Individualiseret patientbehandling: Bedre cancerdiagnose og -terapi

Nyere forskning har vist, at flere kræftformer - analogt med normalt væv – er organiseret i cellulære hierarkier og at de vedligeholdes af en relativt lille population af såkaldte cancer stamceller (CSC). Disse celler deler mange egenskaber med almindelige stamceller og giver ophav til alle de øvrige kræftceller, som udgør størstedelen af tumoren.

CSC'erne er således både essentielle for tumorens opretholdelse og i stand til at gendanne denne f.eks ved metastaser. Normal kemoterapi får desværre ikke bugt med CSC'erne, så til trods for, at man ikke kan detektere kræften hos patienter, gendanner CSC'erne tumoren på ny.

Der er således et stort behov for at udvikle behandlinger, som specifikt rammer CSC'erne på niveauet af den enkelte patient. For at øge vores forståelse af disse celler anvender vi avanceret cellesortering til at isolere og karakterisere både cancerstamceller og deres normale modstykker fra henholdsvis leukæmi-patienter og raske individer. Efterfølgende bioinformatiske analyser er målrettet identifikation af terapeutiske angrebepunkter i CSC'erne som - hvis succesfulde - kan kvæle tumoren ved dens rod.

Bo Porse, Biotech Research and Innovation Centre, Københavns Universitet, Projektdeltagere: Biotech Research and Innovation Centre, Rigshospitalet, Exiqon A/S.

Kontakt: Bo Porse, lektor, ph.d. , Københavns Universitet / bo.porse@bric.ku.dk

Patientens egne T-celler kan få kræftkuder til at blive mindre - eller helt forsvinde

I dette projekt udnytter vi, at

- immunsystemets T celler kan kende forskel på en normal celle og en kræftcelle
- at T celler ofte findes i kræftsvulster
- - og at de er i stand til at dræbe kræftceller.

I laboratoriet får vi T celler til at vokse (ekspandere) til store antal, hvorefter vi giver dem tilbage til patienten i "adoptiv celle transfer" (ACT). Her er det vist, at T cellerne kan få kræftkuder til at blive mindre eller helt forsvinde i en stor del af patienterne.

Vi samarbejder med forskere og læger fra Holland, Norge, England og Danmark om at videreudvikle denne behandlingsform med henblik på at etablere en kræftbehandling baseret på T cellens evne til at dræbe kræftceller, men på en måde, der er mindre arbejdskrævende og mere effektiv end den måde, det gøres på nu, og vil kunne tilbydes bredt til kræftpatienter. Dette udvikles og undersøges både i laboratorierne og ved kliniske afprøvninger, og resultaterne hos de forskellige projektdeltagere bliver udvekslet og sammenlignet, som projektet skrider frem, med det formål at tilvejebringe de bedst mulige resultater af det samlede projekt - til gavn for både dansk forskning og danske kræftpatienter.

Kontakt: Per thor Straten, direktør, ph.d., Herlev Hospital / pethst01@heh.regionh.dk

Individualiseret strålebehandling med færre bivirkninger

For de fleste af de kræftpatienter, der ikke kan kureres med kirurgi alene, er strålebehandling den mest effektive behandling. Der er stor individuel forskel på, hvordan den enkelte patient reagerer på forskellige former for strålebehandling, dels med hensyn til tumorkontrol, men også med hensyn til risikoen for at udvikle normalvævsskader som følge af behandlingen. Der er i de senere år sket store fremskridt i forståelsen af hvilke faktorer, der ligger til grund for disse individuelle forskelle. Samtidig er der sket en række markante teknologiske udviklinger bl.a. i retning af langt mere præcise måder at levere strålebehandlingen på. Med det formål at individualisere strålebehandlingen vil projektet vil derfor kombinere den nyeste biologiske viden om både normalvæv og tumorer (specielt omkring de forskelle, der kan være fra patient til patient), med *state-of-the-art* stråleteknologi (f.eks. billedvejledt, intensitetsmoduleret strålebehandling). Herved forventes det, at der kan opnås en bedre tumorkontrol samtidig med, at behandlingen gøres mere skånsom. Projektet vil angribe denne problemstilling ved at udvikle de nødvendige biologiske, fysiske og kliniske metoder og afprøve effekten af dem i en relateret serie af kliniske behandlingsprotokoller. Projektet omfatter en netværksdannelse mellem alle relevante danske institutioner, og det har etableret samarbejdsrelationer til en række af de førende internationale forskningsinstitutioner på området. De videnskabelige ledere er professor Jens Overgaard og professor Cai Grau, Århus Universitetshospital.

Kontakt: Jens Overgaard, professor, dr.med. Aarhus Universitetshospital / jens@oncology.dk

Behandling og langtidsprognose for børn med kræft

Femårs overlevelsen efter børnekræft nærmer sig 80 %. De markante forbedringer er sikret gennem introduktion af stadig mere effektive former for kirurgi, strålebehandling og kemoterapi – ofte givet i kombination. Men behandlingen har helbredsmæssige omkostninger. Behandlingen giver skader på organerne, som patienten ofte kan kompensere for som ung, men som alligevel på sigt disponerer til alvorlige sygdomme. Foreløbig forskning fra især USA tyder på en markant forøget risiko for sukkersyge, sygdomme i hjerte og blodkar, kroniske lungesygdomme, nedsat nyrefunktion og andre kroniske lidelser. Men skadernes omfang i nordisk sammenhæng og metoder til deres forebyggelse kendes endnu ikke. Vores initiativ skal samordne den nordiske forskning på feltet. Samtlige 50.000 børn, som siden 1940'erne og 50'erne er registreret med kræft i et af de fem nordiske Cancerregistre, samt 100.000 kontrolpersoner fra befolkningerne, følges op i nationale patientregistre med det formål at undersøge patienternes overrisiko for kroniske sygdomme og at identificere de komponenter af kræftbehandlingen, som i særlig grad disponerer til de efterfølgende helbredsproblemer.

Kontakt: Jørgen H. Olsen, institutchef, dr. med. Kræftens Bekæmpelse / jorgen@cancer.dk