

MERMAID III – Udfordringen i æggestokkræft



EXECUTIVE SUMMARY

MERMAID Projektet er en selvejende institution, som identificerer, leder og finansierer banebrydende internationale projekter inden for gynækologisk kræftforskning.

Projektet fundraiser til sit tredje forskningsprojekt med titlen: ”MERMAID III -

Udfordringen i æggestokkræft: Screening, tidlig diagnose og identifikation af kvinder med høj risiko”.

Forsknings mål: At finde en metode/metoder at diagnosticere æggestokcancer i et tidligt stadie. Baggrunden for forskningen er, at æggestokcancer er den form for underlivskræft, der udgør den hyppigste dødsårsag blandt kvinder i Europa og USA. Ca. 140.000 kvinder døde i 2015 på verdensplan af denne alvorlige sygdom. Kun 40 %, der får sygdommen, overlever. 90 % i de tidlige stadier, men kun 5-10 % i et fremskredent stadie. Ved at kunne identificere alle kvinder allerede i det tidligste stadium vil overlevelsen være helt oppe på 90 %. Optimalt vil det betyde, at man alene i Danmark vil kunne redde mere end 200 kvinders liv årligt og i et internationalt perspektiv betydelig flere. Forskningen vil gavne alle disse kvinder og deres pårørende. Forskningen er opdelt i 3 delprojekter, der fra forskellige vinkler forsøger at finde metoder til tidlig diagnosticering.

Early detection and screening:

Der etableres en biobank med 200.000 celleprøver fra livmoderhalsen, en prøve der udtages rutinemæssigt på alle kvinder i forbindelse med screening for livmoderhalskræft. Endvidere benyttes en eksisterende biobank med prøver fra 50.000 danske kvinder. Ud fra prøven kan celler fra æggestokkene isoleres og arvemateriale kortlægges. Dette giver mulighed for at kræftsige celler – eller deres forstadier – i æggestokkene kan identificeres og karakteriseres. Et positiv resultat fra dette projekt vil give mulighed for at screene for kræft i æggestokkene, på tilsvarende måde, som vi gør det for livmoderhalskræft i dag.

Forskningsleder: Professor Susanne Krüger Kjær, Kræftens Bekæmpelse/Rigshospitalet.

Biomarkers and/or prognostic markers:

Dette projekt tager sit udgangspunkt i kvinder, der allerede behandles for kræft i æggestokkene.

Molekylærbiologiske undersøgelser af væv og blod fra kvinder med kræft kan identificere nye markører, der er karakteristiske for sygdommen. En god markør vil øge chancen for at kunne påvise kræftsygdommen i en tidlig fase.

Forskningsleder: Professor Claus Høgdall, Rigshospitalet.

The infection theory:

Projektet vil, ved anvendelse af fintfølede molekylærbiologiske analysemetoder, afklare om æggestokcancer kan skyldes en bakterie eller en virus, som det er tilfældet med livmoderhalskræft, som i dag kan forebygges med vaccine.

Forskningsleder: Professor Jan Blaakær, Syddansk Universitet og Universitetshospitalet, Odense.

Hele forskningen vil en gang om året blive monitoreret af en uafhængig videnskabelig ekspertgruppe på baggrund af en videnskabelig rapport om forskningen, som forskerne i projektet forfatter.

Hele MERMAID III projektet (samtlige delprojekter): Forskningsperiode 8 år. Budget 40 mio. kr.

Videnskabelig projektkoordinator er Bent Ottesen, professor og projektdirektør, Rigshospitalet.

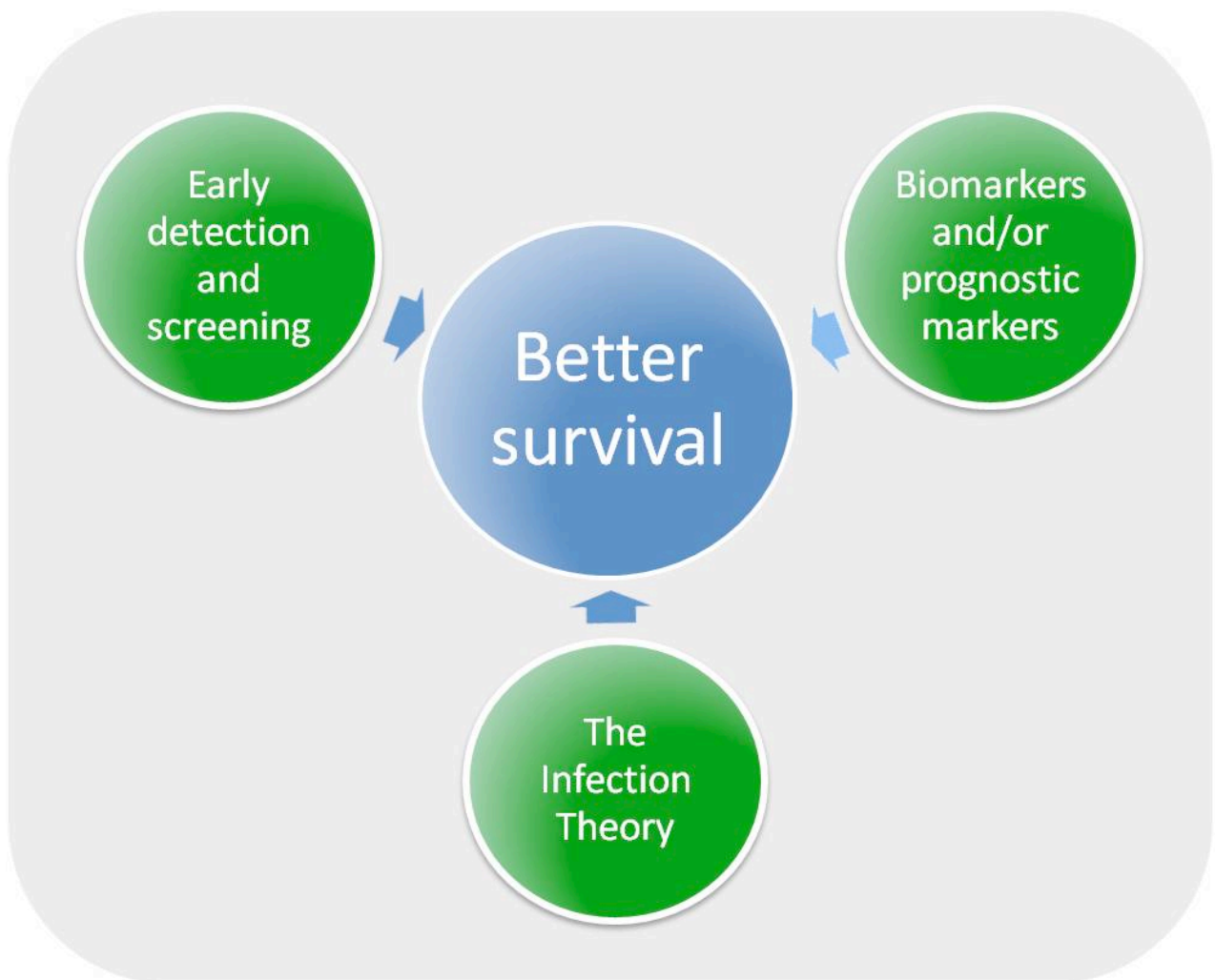
Forskningen sker i samarbejde med forskere fra blandt andet Johns Hopkins Medical Institutes, Baltimore, USA og Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige.

Forskningen påbegyndtes medio 2015.

Forud for MERMAID III har MERMAID Projektet stået for forskningen i MERMAID I og MERMAID II, henholdsvis forskning i æggestokcancer og i livmoderhalskræft. Begge projekter har opnået stor international anerkendelse for banebrydende forskningsresultater.

Mermaid III

**Udfordringen i æggestokkræft:
Screening, tidlig diagnose og identifikation
af kvinder med høj risiko**



MERMAID Projektet

Ideen til Mermaid projektet opstod i år 2000. Visionen var at sikre økonomiske midler til frontlinjeforskning inden for kræft i underlivet hos kvinder.

MERMAID I var fokuseret på kræft i æggestokkene. Identifikation af nye genetiske og molekylære faktorer har bidraget til en bedre forståelse for sygdommens udvikling og dens forløb. Mermaid I har således sikret et bidrag til en bedre overlevelse for denne gruppe af kvinder.

MERMAID II tog udgangspunkt i forskning vedrørende livmoderhalskræft. På få år er der opnået bemærkelsesværdige resultater: identifikation af virustyper, der indebærer særlig høj risiko for udvikling af kræft, hvilket giver mulighed for at finde – og dermed hjælpe - kvinder med særlig høj risiko.

(Yderligere information om disse to forskningsprojekter findes på MERMAID Projektets Hjemmeside: www.mermaidprojektet.dk).

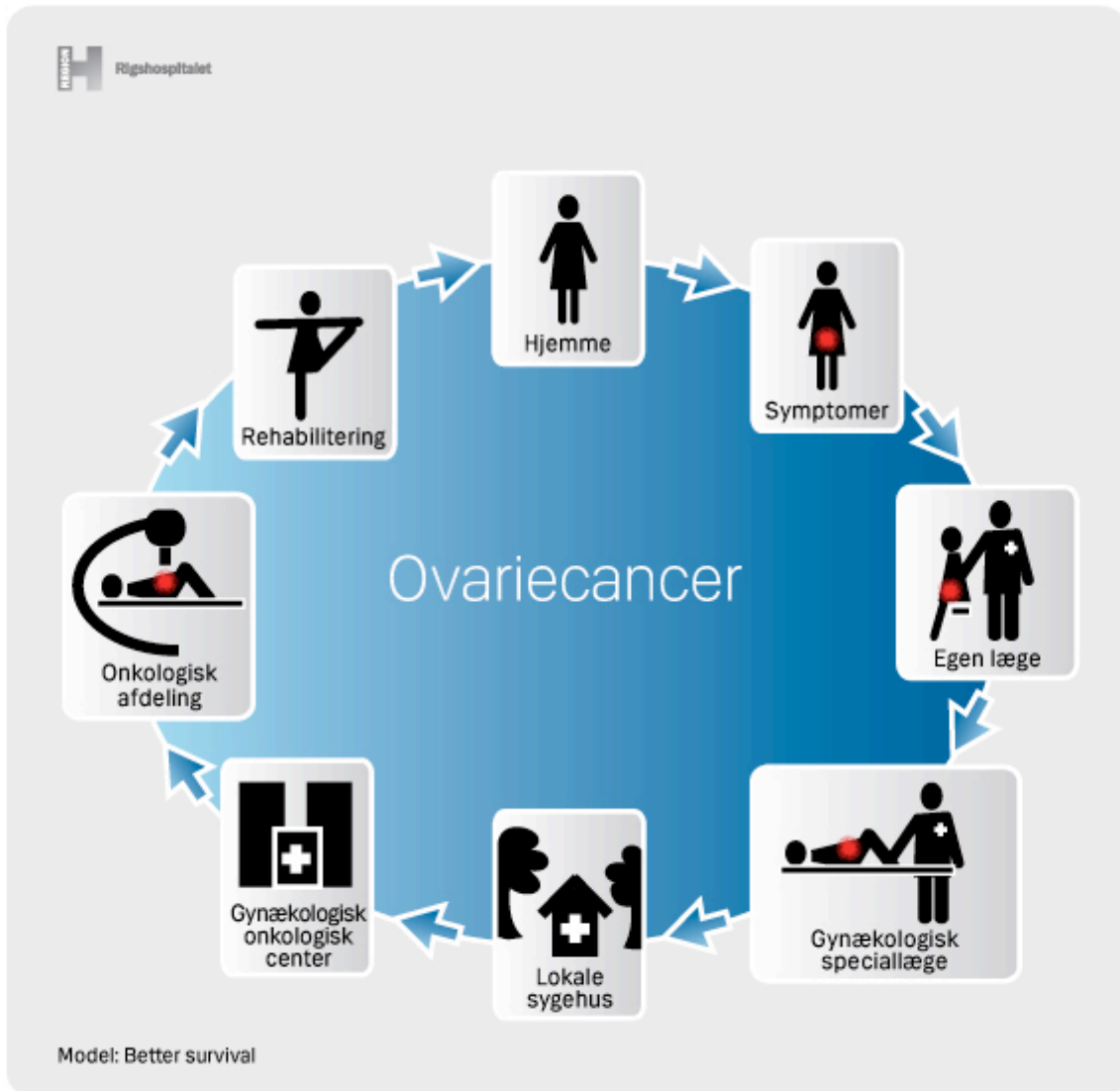
MERMAID III

MERMAID III er det seneste forskningsprojekt og skitseres efterfølgende. Fokus er igen rettet mod kræft i æggestokkene, som den kræftsygdom blandt kvinder, der har den højeste dødelighed.

Det første gennembrud

Kræft i æggestokkene er den form for underlivskræft, der udgør den hyppigste dødsårsag blandt kvinder i Europa og USA. I 2015 døde således ca. 140.000 kvinder af denne alvorlige sygdom. Danske kvinder havde for 10 år siden den højeste risiko for at få sygdommen og samtidig den mindste chance for at overleve. Disse kendsgerninger gav anledning til en række forsknings- og udviklingsinitiativer – herunder også Mermaid I projektet - der havde til hensigt at forbedre samtlige elementer i kvindens sygdomsforløb: fra hun observerer de første symptomer hjemme, den diagnostiske fase, behandlingen og videre til rehabiliteringsfasen (figur 1). Vi kan nu se resultatet af de multifacetterede initiativer. De seneste opgørelser viser, at overlevelsen hos disse kvinder er forbedret med 8-10 %. Danmark og Finland er i dag de to nordiske lande med den bedste overlevelse og i de kommende år vil overlevelsen formentlig forbedres yderligere 10 % således at vi kommer til at ligge på niveau med de bedste centre i verden.

Selv med disse forbedringer vil det dog fortsat kun være hver anden kvinde, der overlever sygdommen

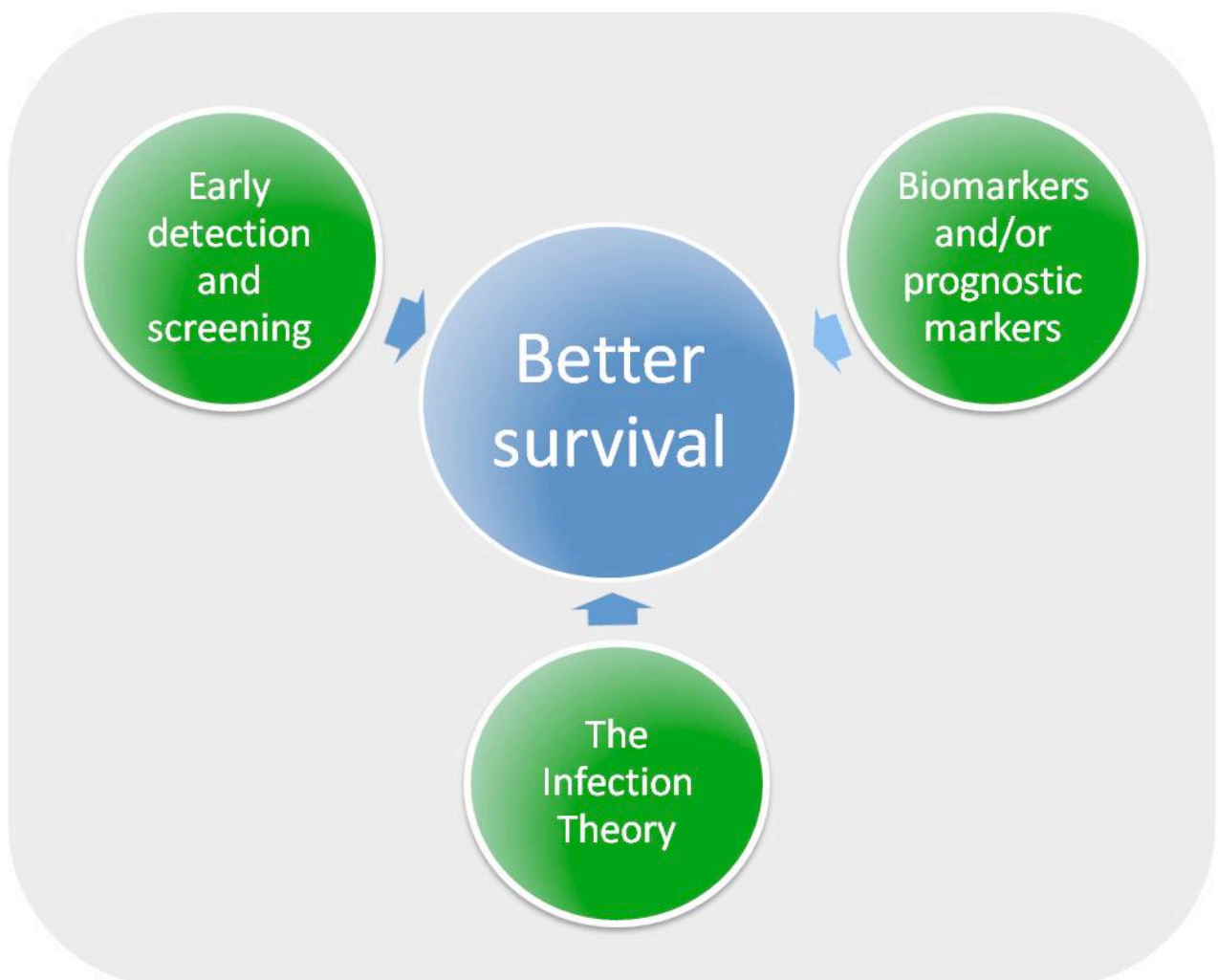


Figur1: Forskningsinitiativer har igennem de seneste 10 år fokuseret på bedre behandling i form af optimal kirurgi gennem centralisering, bedre diagnostik o.a.

Det afgørende gennembrud for overlevelsen

Vi kender ikke årsagen til kræft i æggestokkene. Sygdommen giver oftest først symptomer i et fremskredent stadium, hvilket er forklaringen på den høje dødelighed. Et afgørende gennembrud for at forbedre overlevelsen vil være tidlig opsporing og diagnostik. Kan vi identificere alle kvinder allerede i det tidligste stadium vil overlevelsen være helt oppe på 90 %. Med andre ord: vi vil i den helt optimale situation alene i Danmark kunne redde mere end 200 kvinders liv årligt.

Den teknologiske udvikling inden for bl.a. det molekylærbiologiske område giver et reelt håb om at vi kan nå vores ambition om en bedre overlevelse for disse kvinder. Det foreliggende projektforslag tager netop udgangspunkt i disse unikke muligheder og angriber problemstillingen fra flere sider figur 2.



Figur2: Skal overlevelsen for kvinder med kræft i æggestokkene forbedres markant kræver det at problemet angribes fra flere sider.

Mermaid III for bedre overlevelse.

Ovenstående er udgangspunktet for Mermaid III. Kombinationen af et team af forskere, der har detaljeret erfaring og viden inden for området, eksisterende biobanker og databaser samt nye teknologiske landvinger gør den foreliggende projektskitse realistisk og udgør et meget mere avanceret udgangspunkt end da Mermaid I tog sin begyndelse. Projektet vil fokusere på at finde årsagen til sygdommen, tidlig diagnostik, screening og identifikation af kvinder med høj risiko. Alle indsatser har til formål i bedste fald at forebygge udviklingen af æggestokkræft eller stille diagnosen så tidligt i forløbet, at kvinden overlever.

I det følgende er de tre indsatsområder kort skitseret.

Early detection and screening

DNA from routine cervical cytology samples - the value in early detection or screening for ovarian cancer

Identifikation af gen-forandringer og andre biomarkører til brug i screening mod æggestokkræft eller til identifikation af kvinder som er i høj risiko for at få æggestokkræft er den anden indfaldsvinkel til at løse udfordringen. Fra biologisk materiale, som f.eks. celleprøver fra livmoderhalsen, er det muligt at ekstrahere DNA (arvemateriale), og dette danner grundlag for at man kan identificere potentielle forandringer i forskellige gener og ligeledes forskellige biomarkører. En foreløbig undersøgelse har indikeret, at f.eks. mutationer i p53-genet kan opdages i celleprøver fra livmoderhalsen, der tages ved den rutinemæssige screening mod livmoderhalskræft, som en meget stor del af danske kvinder deltager i. p53-genet er et såkaldt tumor-suppressor gen, dvs. hvis en celle har fået skadet noget af sit DNA, sørger p53 for, at cellen ikke kan dele sig og danne nye celler, før fejlen er forsøgt udbedret. Vi ved, at der hos en meget høj andel af patienter med æggestokkræft er sket mutationer i p53-genet, så derfor er denne markør valgt som den første til at afprøve om vi kan opdage en æggestokkræft så tidligt i forløbet, at stort set alle kvinder vil overleve, eller om vi kan identificere kvinder, der er i særlig høj risiko for at få æggestokkræft, og hermed kan følges tæt og evt. få udført en risikonedsettende operativ fjernelse af æggestokkene.

I det foreslåede MERMAID III-projekt vil indsamlingen af prøver inkludere patologi-afdelinger i Danmark, hvor celleprøver fra livmoderhalsen tages vha. en væskebaserede teknik. Vi foreslår at indsamle prøver fra mere end 100.000 danske kvinder for at opnå et stort biologisk materiale, hvorfra der kan ekstraheres DNA/RNA.

Data fra denne store gruppe af kvinder vil regelmæssigt blive koblet med Patologi Databanken (et register, der indeholder resultaterne af alle histologiske undersøgelser foretaget i Danmark) for at identificere kvinder som har udviklet kræft i æggestokkene. Celleprøverne fra disse kvinder med æggestokkræft såvel som prøver fra en udvalgt gruppe af kvinder, der ikke udviklede æggestokkræft, vil blive testet for forandringer i forskellige gener så som p53, men også andre

potentielle markører som f.eks. KRAS, forandringer i methyleringsmønstre og forskellige mikro-RNA vil blive undersøgt og valideret. De potentielle markører som inkluderes i projektet, vil være udvalgt på basis af resultater fra de mest velrenommerede medicinske centre i verden. Yderligere er det en styrke ved projektet, at fund fra "Pelvic Mass" undersøgelsen kan blive evalueret i dette unikke biologiske materiale fra kvinder, før de udvikler kræft.

Denne landsdækkende indsamling af DNA-materiale fra raske kvinder vil blive et i international sammenhæng unikt biologisk materiale til testning af biomarkører for æggestokkræft og har også et stort forskningspotentiale i relation til andre kræftformer hos kvinder.

Biomarkers for ovarian cancer and/or prognostic markers Beyond present knowledge of the ovarian cancer disease

Markører er specifikke signalsubstanser, der frigøres fra kræftsvulsten og som man med fintmækkende målemetoder kan påvise i blodet. Det vil derfor være afgørende hvis man vil være i stand til at påvise en markør, der udelukkende produceres i æggestokkræft. Det vil muliggøre tidlige opsporing ved eksempelvis screening og bedre diagnostik. Detaljeret kendskab til det humane genom og de genetiske processer har afstedkommet en række nye markør kandidater. De nye markører er involveret i de biologiske processer der er forbundet med kræftudvikling (MicroRNA), kan være direkte kræfthæmmende (P53) eller direkte tjene som tænd/sluk knap for kræftudviklingen (KRAS). Undersøgelserne vil blive gennemført på eksisterende materiale fra vores "Pelvic Mass" æggestokkræft biobank.

Epigenetics er studiet af andre arvelige forhold i cellerne end de DNA betingede. Denne forskningsdisciplin er startet i 2011 og er dermed en af de nyeste inden for kræftforskningen med særlig forventninger til mulighed for screening. Disse analyser foretages ved at undersøge såkaldte DNA methyleringsændringer og er implementeret på Molekylærenheden, Patologiafdelingen, Herlev Hospital.

En af de fundamentale forudsætninger for at forstå årsag og udvikling af kræft er klarlægning af de tilgrundliggende ændringer i den genetiske arvmasse (DNA). I dag kan kun ca. 5 % af æggestokkræft tilfældene forklares ved kendte ændringer i DNA (Bryst Ovarie Cancer gener - BRCA). Ud fra stamtræer i familier med æggestokkræft kan man beregne, at yderligere 5-10 % må skyldes andre mere hyppigt forekommende ukendte arvelige DNA ændringer. De resterende ca. 85 % af æggestokkræfttilfældene er sporadisk opståede, sandsynligvis pga. mere sjældne ukendte DNA ændringer

Årsagen til vores manglende kendskab til flere mutationer skyldes, at vi tidligere manglede teknologi til at gennemundersøge generne inden for en given tid og indenfor økonomisk rimelige behov. Det store fremtidige ønske er, at vi kan klarlægge alle de gener som har betydning for udviklingen af æggestok kræft. Dette kræver at hver patients totale, million store, DNA struktur (genom) beskrives ned i de enkelte DNA byggesten. Herved kan de tilgrundliggende DNA ændringer beskrives og danne basis for samtlige forsknings discipliner diagnostik, screening, prognose og nye biologisk baserede behandlinger.

Forudsætningerne for at denne forskning kan gennemføres er høje hvad angår krav til et stort antal patienter, en høj kvalitets biobank, nødvendige datainformationer, molekylærbiologisk akademisk personale samt den nyeste teknologi inden for dette område. Teknologisk er der netop udviklet en platform, der giver mulighed for at klarlægge hele det genetiske "landkort" for hver patient. I det platformen varsler en ny genetisk æra, er den døbt: *Next-generation sequencing*

The infection theory

Infektionsteorien arbejder ud fra hypotesen, at ovariecancer skyldes en infektion, viral eller bakteriel, der fra skeden når bughulen via livmoder og æggeledere.

Årsagen til æggestokkræft er aldrig påvist, men epidemiologiske studier har påvist mulige faktorer (fjernelse af livmoderen, sterilisation og mange graviditeter), der kan reducere risikoen for, at æggestokkræft kan opstå. Fælles for de risikoreducerende faktorer er, at de afbryder forbindelsen mellem kvindens skede og bughulen, og dermed muligheden for et infektiøst agens i at nå slimhinden i bughulen, hvor kræften i æggestokkene opstår. En interessant observation i denne sammenhæng er, at en såkaldt primær peritoneal cancer (kræft i slimhinden i bughulen), der er analog med æggestokkræft, aldrig er påvist hos en mand, hvor den anatomiske forskel gør, at det ikke er muligt for en bakterie eller virus at nå bughulen udefra. Ved stadig flere kræft sygdomme påvises en sammenhæng med en tidligere infektion.

Vi vil i første omgang undersøge 200 kvinder med æggestokkræft fra "Pelvic Mass" projektet på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital, Skejby. Vævsprøver vil blive undersøgt for en mulig viral og bakteriel infektion. Nyudviklede molekylærbiologiske teknikker gør, at vi i dag er langt højere grad er i stand til at påvise selv meget små mængder af vira og bakterier. Virus kan påvises med såkaldte micro array teknikker og vil blive udført i samarbejde med kolleger i USA. De bakterielle studier, der kan påvise selv små mængder bakterielt DNA, vil blive udført i Danmark.

Opnår vi på denne måde viden om sygdommens naturhistorie vil det give helt nye mulighed for diagnostik og behandling. Til sammenligning tjener hele forskningen vedrørende livmoderhalskræft, hvor vi i dag ved at virus er årsagen og vi kan vaccinere mod sygdommen.

Mermaid III for bedre overlevelse.

Den beskrevne forskningsplan åbner for den mulighed, at vi alene i Danmark kan redde 200 kvinders liv ved at påvise kræft i æggestokkene på et tidspunkt, hvor sygdommen er kurabel, eller - endnu bedre - helt forbygge sygdommen. De involverede forskerteams har alle omfattende erfaring med forskning på højeste internationale niveau inden for deres respektive interesseområder. Danmark udgør, med sin databærende landsscreening og personnummer organisation, et unik udgangspunkt for disse studier.

De ansvarlige for de tre projekter er: professor Claus Høgdall, Københavns Universitet, Rigshospitalet, professor Susanne Krüger Kjær, Københavns Universitet, Rigshospitalet og professor Jan Blaakær, Syddansk Universitet og Unviersitetshospitalet i Odense.

Projektet vil derfor kunne give et solidt bidrag i kampen mod kræft.