

# *Life Science-dagen*

## Synergier mellan banbrytande forskning och beslutsfattande i klinisk vardag

Forska!Sverige, RIFO

24 augusti 2020

Professor Anna Martling

Dekan KI Nord



**Karolinska  
Institutet**

# ALASCCA

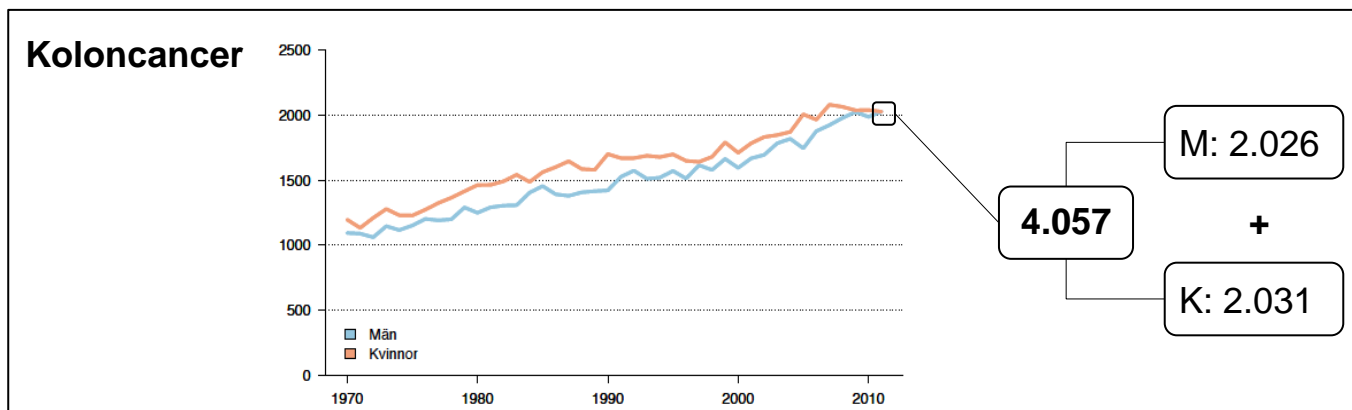
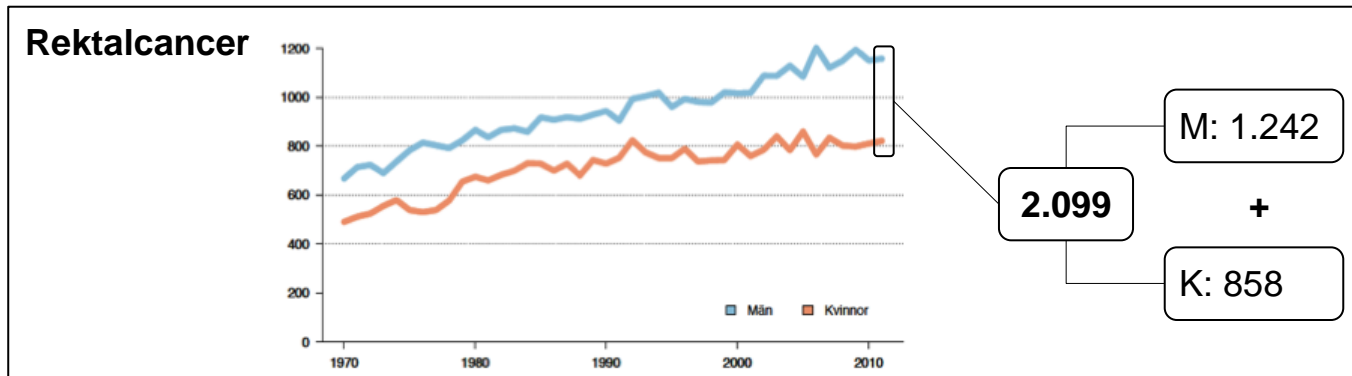
En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie med ASA behandling vid tjock- och ändtarmscancer hos patienter med mutationer i PI3K signalvägen



Vetenskapsrådet

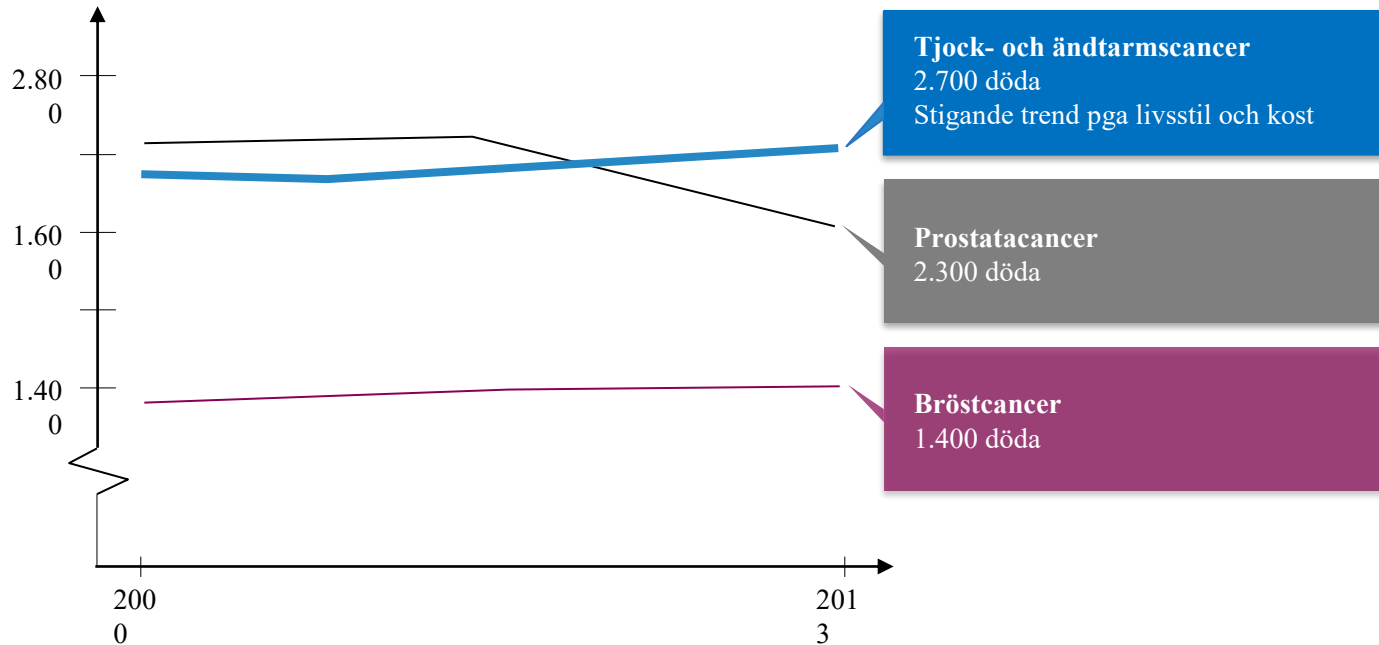
# Tjock- och ändtarmscancer ökar

Antal fall i Sverige



## Tjock-och ändtarmscancer är dödligast bland de vanligaste cancererna i Sverige

Döda i Sveriges vanligaste cancersjukdomar\*



\* Sveriges tre vanligaste cancersjukdomar är prostatacancer (drabbar nästan 10.000 svenska män årligen), bröstcancer (drabbar drygt 8.000 svenska kvinnor årligen) samt tjock- och ändtarmscancer (drabbar drygt 6.000 svenska män och kvinnor årligen)

## Genetiken kring tjock- och ändtarmscancer är endast delvis känd

**Välkänd progression** från polyp till cancer

Ärftliga cancrar: står för 10-15%. Nedärvda kända mutationer hos ca 5%

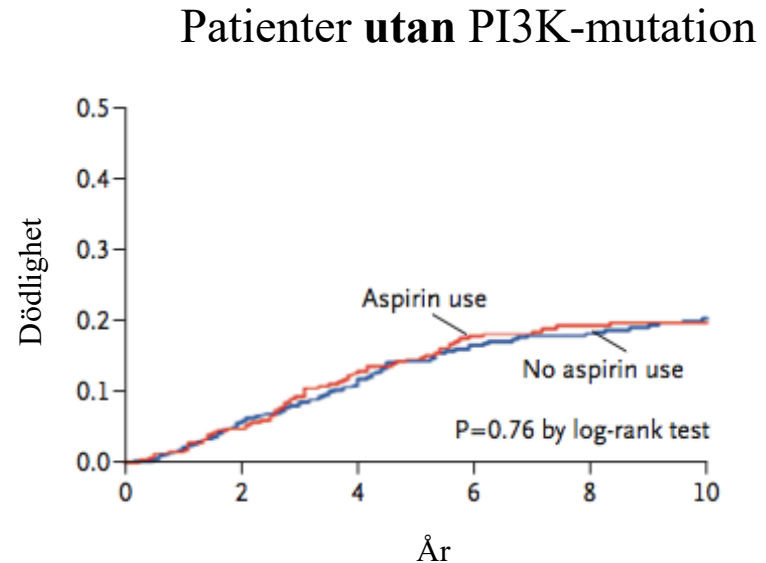
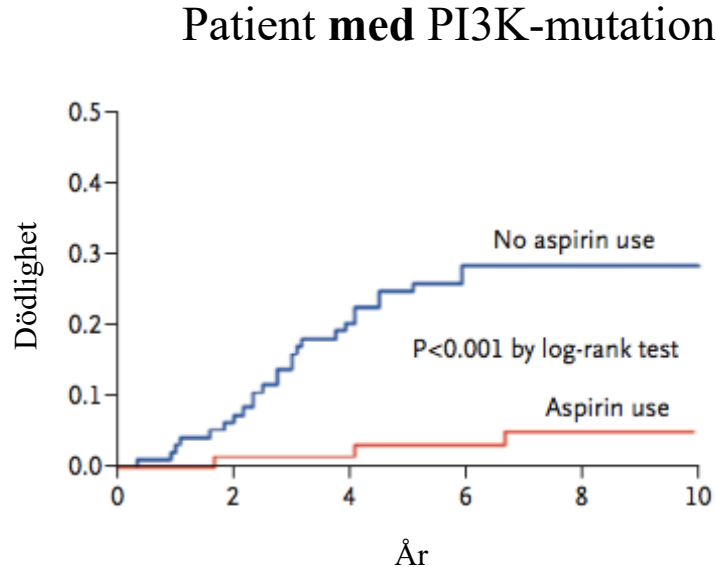
Förvärvade mutationer: **BRAF, KRAS, NRAS undersöks vid spridd sjukdom** för att styra behandling

**Ingen prediktiv markör** används idag för tilläggsbehandling



# Förändring i gen kan styra effekten av aspirin

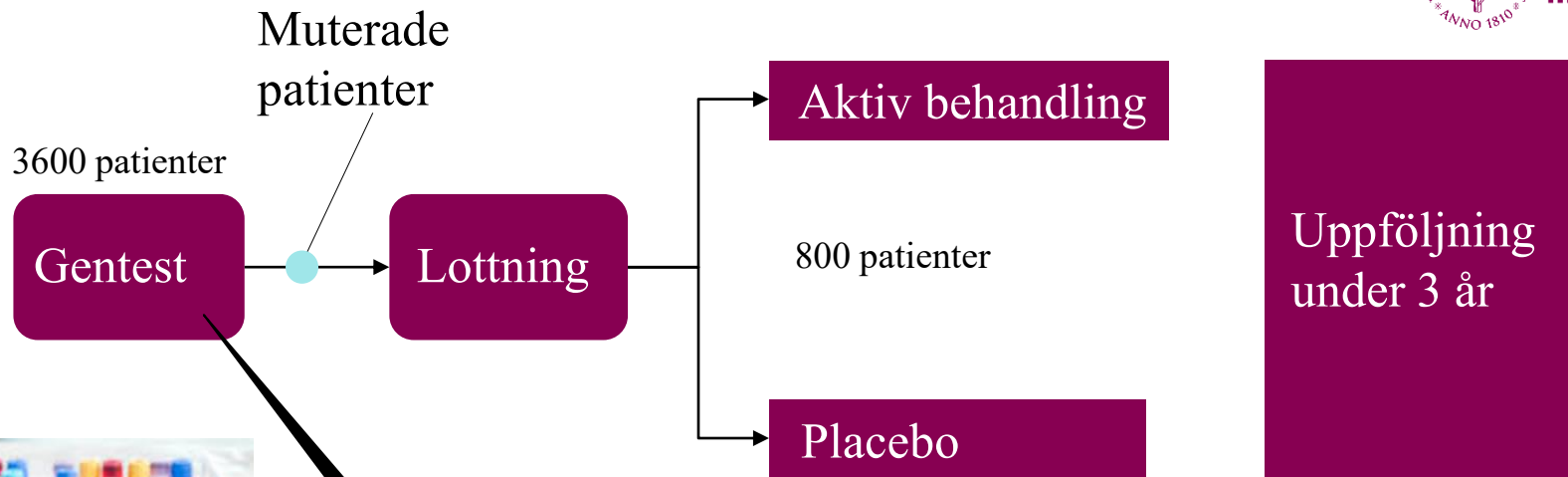
Dödlighet i tarmcancer



Kan patienter med  
genförändringen i sin tumör minska  
risken att få tillbaka sin sjukdom  
med tillägg av vanlig aspirin?



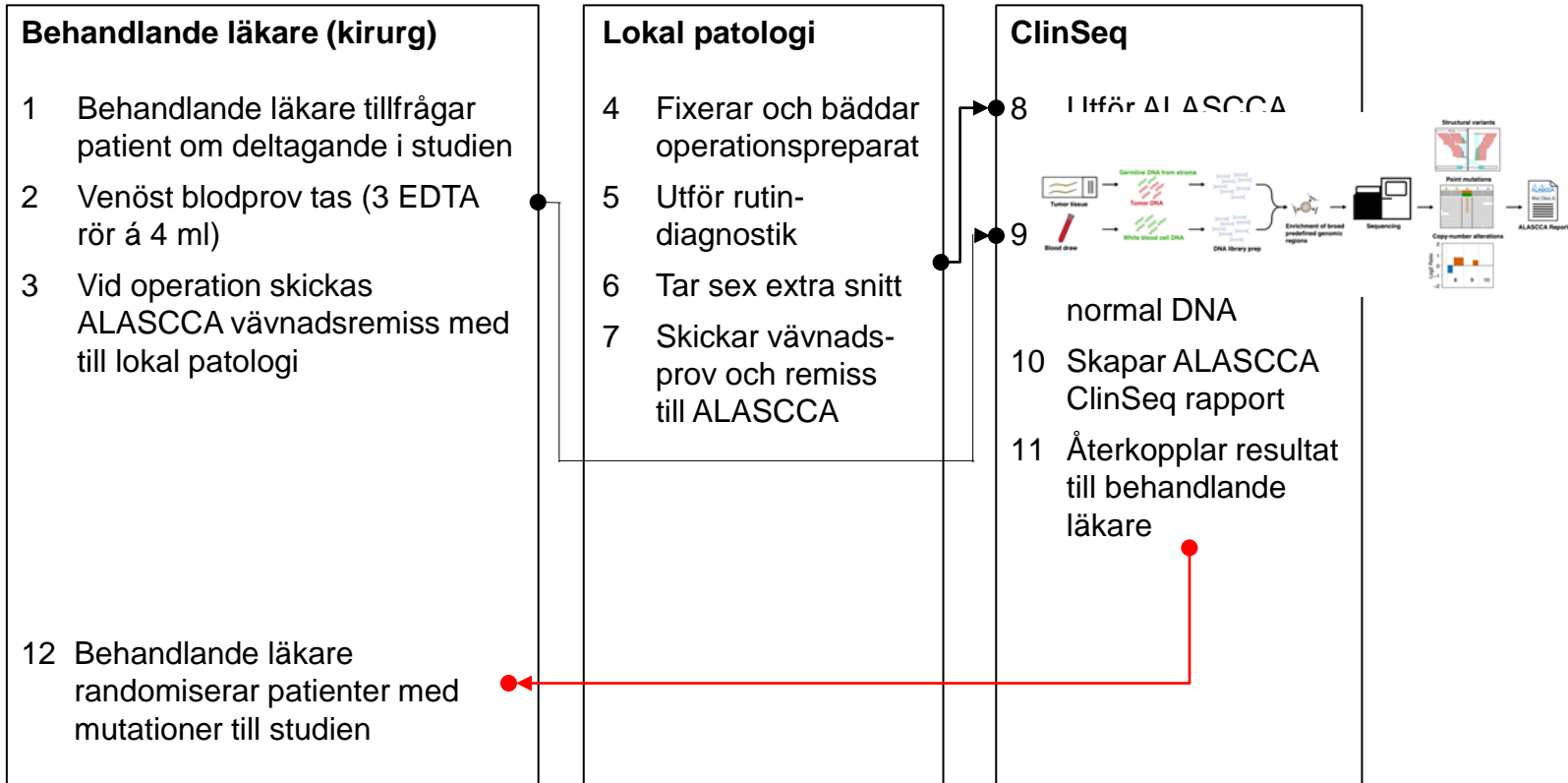




Tilläggsbehandling till övrig behandling

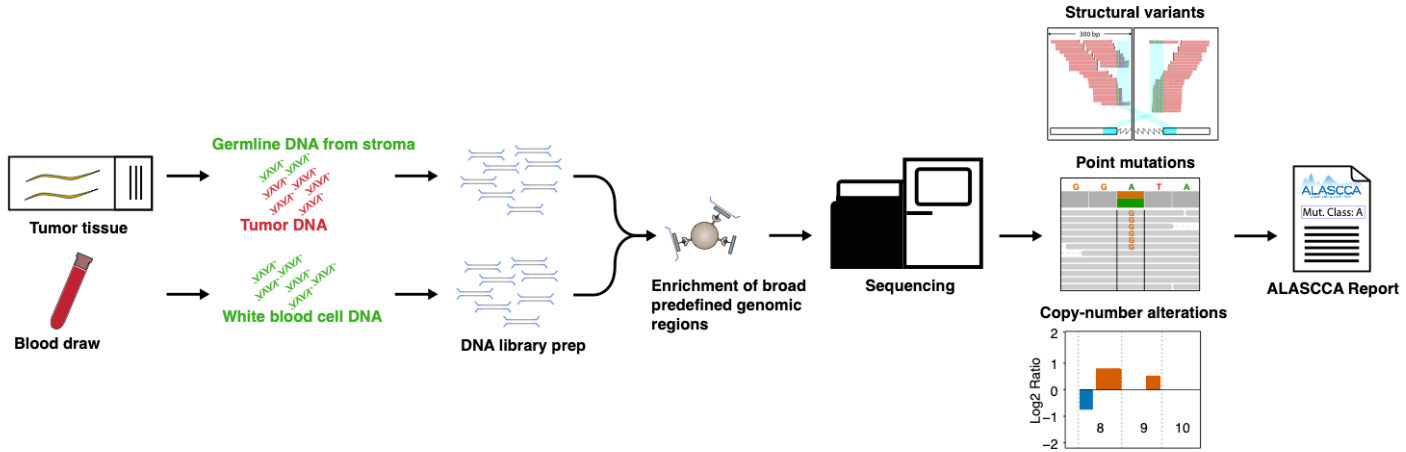


# Process från provtagning till svar och rekrytering



# Integration av högteknologiska plattformar i vården

## Provetts väg från ankomst till utsvar



Mon pm → Mon am

Tues → Mon

Mon pm → Wed

◇ 3-månaderskontroll via eCRF (fssk)

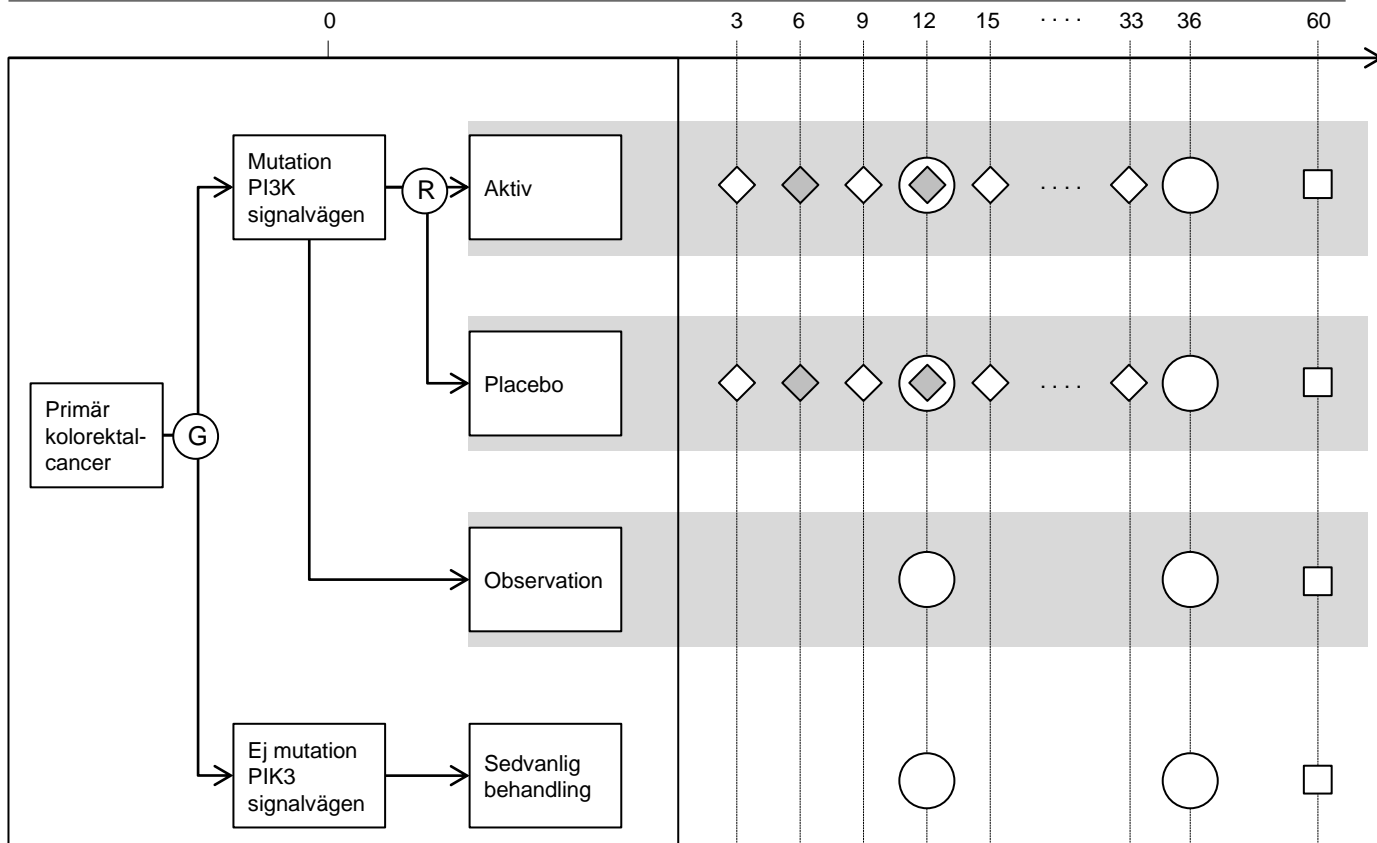
○ CT thorax/buk samt CEA enligt vårdprogram,

◇ 6-månaderskontroll on site samt läkemedelsbyte

□ 5-års överlevnad (SCRCR)

TTR, DFS (SCRCR)  
Avslutning av behandling

Månader efter rekrytering



## Vilka gener analyseras i ALASCCA?

**PIK3CA (15-20%):** Exomsekvensering av alla exoner - punktmutationer

**Andra gener som påverkar PI3K signalvägen:**

PIK3R1 (2-6%): Exomsekvensering - punktmutationer

PTEN (4-15%): DNA analys - deletioner (CNV analys) + punktmutationer

**Gener som används kliniskt i kolorektalcancer idag**

BRAF, KRAS, NRAS

MMR generna – MSI

**Övriga gener:** Kompletta sekvensering av ca 300 kända cancergener

**För urval till studien**

**Gratis återkoppling till deltagande center**

**Unik forskningsdatabas**

## ClinSeq Analysrapport



Personnummer 121212-1212  
Analys genomförd 2016-01-02

Dr Namn Namnsson  
Onkologimottagningen  
Stora Lasarettet  
123 45 Stadsby

Blodprov taget 2016-01-01, remiss-ID 98765432, etikett 12345678  
Tumörprov taget 2016-01-02, remiss-ID 14253647, etikett 34567890

### Randomisering till ALASCCA-studien

- Mutationsklass A, patienten kan randomiseras
- Mutationsklass B, patienten kan randomiseras
- Inga mutationer, patienten kan ej randomiseras
- Ej utförd/ej bedömbär, patienten kan ej randomiseras

### Övrig information från ClinSeq-profil

Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

MSI-H <sup>1</sup>	
MSS/MSI-L <sup>2</sup>	✓
Ej bedömbär	

Övriga mutationer

Gen	Mutation	Ej mutation	Ej bedömbär	Kommentar
<i>BRAF</i> <sup>3</sup>		✓		
<i>NRAS</i> <sup>4</sup>		✓		
<i>KRAS</i> <sup>4</sup>		✓		

### Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

MSI-H <sup>1</sup>	
MSS/MSI-L <sup>2</sup>	✓
Ej bedömbär	

#### Tolkning

Tilläggsinformationen från ClinSeq-panelen är av potentiellt klinisk betydelse. Analyserna är utförda på forskningsbasis men är för forskning validerad men inte kliniskt ackrediterad metod. För tolkningsstöd se nedan.

#### Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

<sup>1</sup> **MSI-H (MSI-high):** Tumören uppvisar höggradig mikrosatellitinstabilitet, vilket innebär inaktivering av DNA mismatch-reparation. MSI-H kan orsakas av förvärvade (somatiska) eller medfödda (ärfliga) genetiska förändringar.

<sup>2</sup> **MSS/MSI-L (MSI-low):** Tumören uppvisar mikrosatellitstabilitet eller visar MSI för enstaka markörer.

#### Kliniska situationer där MSI kan ha betydelse

Tumörer med MSI-H i stadium II har en god prognos med lägre recidivrisk än tumörer med MSS/MSI-L. Fyndet bör vägas in i beslut om adjuvant cytostatikabehandling enligt nationellt vårdprogram. Vid fynd av MSI-H utan samtidig *BRAF*-mutation (se nedan) bör familjeanamnes göras och ställningstagande till vidare onkogenetisk utredning tas. Syftet med en onkogenetisk utredning är att identifiera familjer med ärfligt kolorektalcancer. I dessa familjer skall särskilda kontrollprogram erbjudas för familjemedlemmar med ökad risk.

#### Aktiverande mutationer i *BRAF*, *KRAS* och *NRAS*

<sup>3</sup> För *BRAF* rapporteras den mutation som med nuvarande kunskap betraktas som aktiverande (V600E). Tumörer med denna *BRAF*-mutation är resistenta mot EGFR-hämmande behandling med antikropparna cetuximab och panitumumab, och denna behandling skall enligt nationellt vårdprogram då inte användas. *BRAF*-mutation är vid avancerade tumörer (stadium IV) en negativ prognostisk faktor.

<sup>4</sup> För *KRAS* och *NRAS* rapporteras de mutationer som med nuvarande kunskap betraktas som aktiverande (kodon 12, 13, 59, 61, 117 och 146). Tumörer med dessa *KRAS/ NRAS*-mutationer är resistenta mot EGFR-hämmande behandling med antikropparna cetuximab och panitumumab, och denna behandling skall enligt nationellt vårdprogram då inte användas.

## ClinSeq Analysrapport



Personnummer 121212-1212  
Analys genomförd 2016-01-02

Dr Namn Namnsson  
Onkologimottagningen  
Stora Lasarettet  
123 45 Stadsby

Blodprov taget 2016-01-01, remiss-ID 98765432, etikett 12345678

Tumörprov taget 2016-01-02, remiss-ID 14253647, etikett 34567890

### Randomisering till ALASCCA-studien

- Mutationsklass A, patienten kan randomiseras
- Mutationsklass B, patienten kan randomiseras
- Inga mutationer, patienten kan ej randomiseras
- Ej utförd/ej bedömbär, patienten kan ej randomiseras

### Övrig information från ClinSeq-profil

Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

MSI-H<sup>1</sup>

MSS/MSI-L<sup>2</sup>

Ej bedömbär

Övriga mutationer

Gen	Mutation	Ej mutation	Ej bedömbär	Kommentar
<i>BRAF</i> <sup>3</sup>	✓			
<i>NRAS</i> <sup>4</sup>	✓			
<i>KRAS</i> <sup>4</sup>	✓			

### Övriga mutationer

Gen	Mutation	Ej mutation	Ej bedömbär	Kommentar
<i>BRAF</i> <sup>3</sup>		✓		
<i>NRAS</i> <sup>4</sup>		✓		
<i>KRAS</i> <sup>4</sup>		✓		

#### Tolkning

Tilläggsinformationen från ClinSeq-panelen är av potentiell klinisk betydelse. Analyserna är utförda på forskningsbasis men är för forskning validerad men inte kliniskt ackrediterad metod. För tolkningsstöd se nedan.

#### Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

<sup>1</sup> **MSI-H (MSI-high):** Tumören uppvisar höggradig mikrosatellitinstabilitet, vilket innebär inaktivering av DNA mismatch-reparation. MSI-H kan orsakas av förvärvade (somatiska) eller medfödda (ärfliga) genetiska förändringar.

<sup>2</sup> **MSS/MSI-L (MSI-low):** Tumören uppvisar mikrosatellitstabilitet eller visar MSI för enstaka markörer.

#### Kliniska situationer där MSI kan ha betydelse

Tumörer med MSI-H i stadium II har en god prognos med lägre recidivrisk än tumörer med MSS/MSI-L. Fyndet bör vägas in i beslut om adjuvant cytostatikabehandling enligt nationellt vårdprogram. Vid fynd av MSI-H utan samtidig *BRAF*-mutation (se nedan) bör familjeanamnes göras och ställningstagande till vidare onkogenetisk utredning tas. Syftet med en onkogenetisk utredning är att identifiera familjer med ärfligt kolorektalcancer. I dessa familjer skall särskilda kontrollprogram erbjudas för familjemedlemmar med ökad risk.

#### Aktiverande mutationer i *BRAF*, *KRAS* och *NRAS*

<sup>3</sup> För *BRAF* rapporteras den mutation som med nuvarande kunskap betraktas som aktiverande (V600E). Tumörer med denna *BRAF*-mutation är resistenta mot EGFR-hämmande behandling med antikropparna cetuximab och panitumumab, och denna behandling skall enligt nationellt vårdprogram då inte användas. *BRAF*-mutation är vid avancerade tumörer (stadium IV) en negativ prognostisk faktor.

<sup>4</sup> För *KRAS* och *NRAS* rapporteras de mutationer som med nuvarande kunskap betraktas som aktiverande (kodon 12, 13, 59, 61, 117 och 146). Tumörer med dessa *KRAS/ NRAS*-mutationer är resistenta mot EGFR-hämmande behandling med antikropparna cetuximab och panitumumab, och denna behandling skall enligt nationellt vårdprogram då inte användas.




## ClinSeq Analysrapport

Personnummer 121212-1212  
Analys genomförd 2016-01-02

Dr Namn Namnsson  
Onkologimottagningen  
Stora Lasarettet  
123 45 Stadsby

Blodprov taget 2016-01-01, remiss-ID 98765432, etikett 12345678  
Tumörprov taget 2016-01-02, remiss-ID 14253647, etikett 34567890

Randomisering till ALASCCA-studien

Mutationsklass A, patienten kan randomiseras
Mutationsklass B, patienten kan randomiseras

### Tolkning

Tilläggsinformationen från ClinSeq-panelen är av potentiell klinisk betydelse. Analyserna är utförda på forskningsbasis med en för forskning validerad men inte kliniskt ackrediterad metod. För tolkningsstöd se nedan.

#### Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

- <sup>1</sup> **MSI-H (MSI-high):** Tumören uppvisar höggradig mikrosatellitinstabilitet, vilket innebär inaktivering av DNA mismatch-reparation. MSI-H kan orsakas av förvärvade (somatiska) eller medfödda (ärtligena) genetiska förändringar.
- <sup>2</sup> **MSS/MSI-L (MSI-low):** Tumören uppvisar mikrosatellitstabilitet eller visar MSI för enstaka markörer.

#### Kliniska situationer där MSI kan ha betydelse

Tumörer med MSI-H i stadium II har en god prognos med lägre recidivrisk än tumörer med MSS/MSI-L. Fyndet bör vägas in i beslut om adjuvant cytostatikabehandling enligt nationellt vårdprogram. Vid fynd av MSI-H utan samtidig *BRAF*-mutation (se nedan) bör familjeanamnes göras och ställningstagande till vidare onkogenetisk utredning tas. Syftet med en onkogenetisk utredning är att identifiera familjer med ärftlig kolorektalcancer. I dessa familjer skall särskilda kontrollprogram erbjudas för familjemedlemmar med ökad risk.

#### Aktiverande mutationer i *BRAF*, *KRAS* och *NRAS*

- <sup>3</sup> För *BRAF* rapporteras den mutation som med nuvarande kunskap betraktas som aktiverande (V600E). Tumörer med denna *BRAF*-mutation är resistent mot EGFR-hämmande behandling med antikropparna cetuximab och panitumumab, och denna behandling skall enligt nationellt vårdprogram då inte användas. *BRAF*-mutation är vid avancerade tumörer (stadium IV) en negativ prognostisk faktor.
- <sup>4</sup> För *KRAS* och *NRAS* rapporteras de mutationer som med nuvarande kunskap betraktas som aktiverande (kodon 12, 13, 59, 61, 117 och 146). Tumörer med dessa *KRAS/NRAS*-mutationer är resistent mot EGFR-hämmande behandling med antikropparna cetuximab och panitumumab, och denna behandling skall enligt nationellt vårdprogram då inte användas.



# ALASCCA Forskningsdatabas kommer att bli en stor högkvalitativ gen- och tumörvävnadsdatabas och biobank för kommande spets-forskning inom tjock- och ändtarmscancer

PI3K är en intressant signalväg för uppkomst av tjock- och ändtarmscancer

Det finns med största sannolikhet flera andra intressanta och obeforskade signalvägar

ALASCCA kommer att generera ett unikt forskningsmaterial för framtida forskning kring andra signalvägar

Ju fler forskare som beforskar det insamlade materialet desto större är sannolikheten att intressanta fynd hittas till nytta för framtida patienter

# Alla kliniker/forskare som är med i ALASCCA kan ta ut data och biomaterial för egen forskning

## ALASCCA Forskningsdatabas

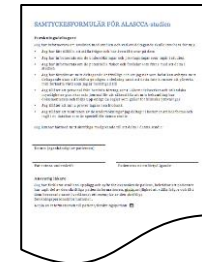
- Genomisk analys
- Utfall från studien
- Data från hälsoregister
- Biologiska prover



Fenotypdata

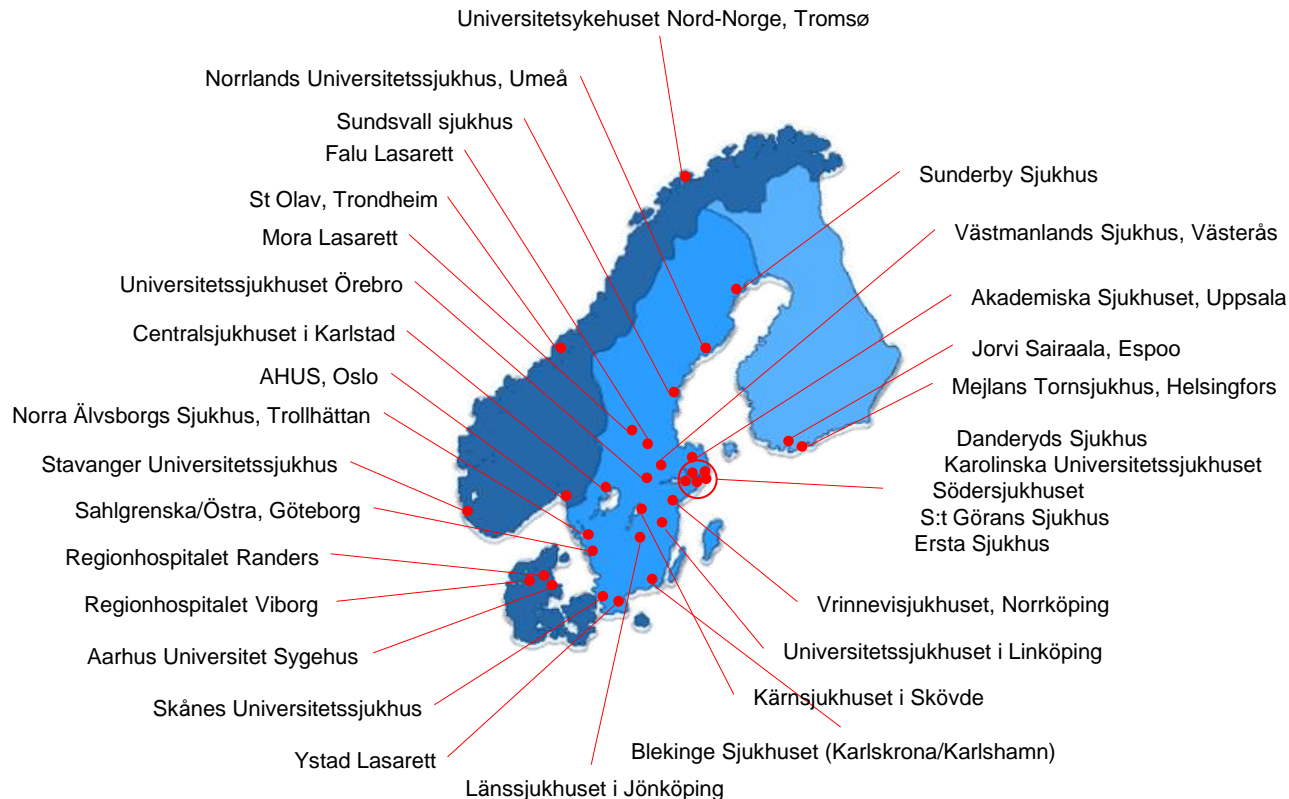


Biomaterial



Brett samtycke

# ALASCCA är en pan-Nordisk studie med 32 kliniker i Sverige, Norge, Finland och Danmark



# ALASCCA och dess många samarbetspartners

## Akademi

10 universitet i 4 länder

## Studiecentra

32 studiecentra i 4 länder

## eCRF/Monitorering

eCRF och Monitorering med hjälp av RCC  
Norr och KTA

## Sjukhusapotek

1 centralapotek och 25 lokala sjukhusapotek i  
4 länder

## Register

Koppling till Swedish Colorectal Cancer  
Registry och CRCBaSE

## Forskningsplattformar

Högteknologiska plattformar  
som SciLife Lab, KIBB och SMB

## Forskningsnätverk

Swedish Colorectal Cancer  
Study Group

## Myndigheter

4 etiknämnder och 4 läkemedelsverk i 4  
länder

## Expertkonsulter

Tex inom ansökning, tillverkning av  
studieläkemedel, projektledning, IT

## Finansiärer

Vetenskapsrådet och Cancerfonden

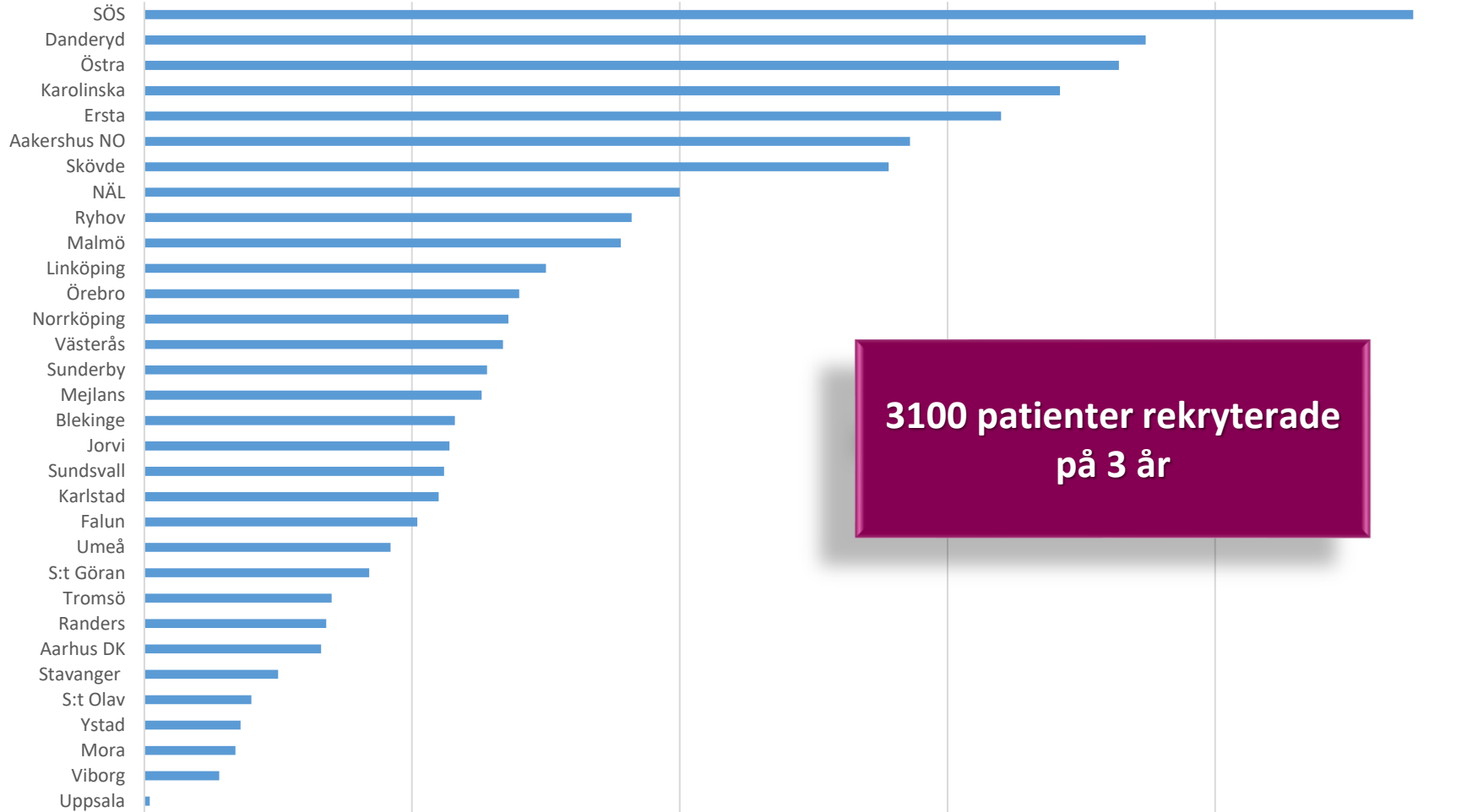
## Patologilaboratorier

20+ patologilaboratorier i 4 länder

## Industri

Tillverkare av läkemedel och  
studieläkemedel

# Antal rekryterade per klinik



**3100 patienter rekryterade  
på 3 år**

# ALASCCA

- Möjlighet till ökad överlevnad (400-500 liv/år) vid användning vanlig aspirin
- Om positiva resultat- kort tid till implementering i vården
- Snabb implementering av högteknologiska genanalyser och bioinformatisk kompetens i vården
- Pro-bono ut svar av gen-analyser som redan används i rutin
- Uppbyggnad av en nationell (nordisk) forskningsinfrastruktur integrerad i vården
- Stor högkvalitativ gen- och tumörvävnads-databas och biobank för kommande forskning i - ytterligare ökad överlevnad (byggsten för precisions medicin)

# Medicinsk forskning synergier till hälso- och sjukvården

Genom att driva klinisk forskning integrerad i vården

- Fås implementering av nya metoder och infrastruktur ”på köpet”
- Kortar tid från ny kunskap/behandling till att det når patient
- Varje studie ger kunskap inte bara inom sitt eget specifika område
- Skapar vi förutsättningar på riktigt för precision medicin : rätt behandling , till rätt patient vid rätt tidpunkt

## Acknowledgement **ALASCCA Study Group**

<b>ALASCCA Core Team</b>	Madelene Ahlberg, Sabine Süllow Barin, Tongplaew Singnomkiao, Christina Edberg, Hanna Rosén, Ola Steinberg, Anna Martling
<b>ALASCCA Steering Committee</b>	Anna Martling, Bengt Glimelius, Mef Nilbert, Henrik Grönberg
<b>ALASCCA Data Access Committee</b>	Eva Angenete, Anders Edsjö, Bengt Glimelius, Henrik Grönberg, Beatrice Melin, Mef Nilbert, Richard Palmqvist, Tobias Sjöblom, Kenneth Smedh, Ingvar Syk, Tom Öresland, Lene Iversen, Anna Martling
<b>ClinSeq/SciLifeLab</b>	Johan Lindberg, Rebecka Bergström, Venkatesh Chellappa, Anastassija Kotsalaynen, Mengxiao He, Simon Sundling, Mattias Rantalainen; Lars Engstrand, Valtteri Wirta
<b>Local PIs and research nurses</b>	Agneta Karhu, Anna Benckert, Anette Boesen Bräunder, Anna Persson Leppänen, Bastian Jansson-Grönwald, Berith Wennström, Björn Ohlsson, Bo Thelin, Carola Haapamäki, Caroline Persarvet, Christin Näslund, Dana Jaksic Dubravka, Elin Larsson, Emma Rosander, Eva Angenete, Eva-Lena Danielsson, Filip Sköldberg, Franziska Jones, Frida Lédel, Gustaf Hägglund, Hanna Ljungbåge, Heidi Miltvedt, Helena Laurell, Helgi Birgisson, Hillevi Björkqvist, Ilona Keränen, Ingrid Palmquist, Ingvar Syk, Irene Karlsson, Jenny Silverhjelm, Josefin Karlsson, Josefin Segelman, Kamilla Persson, Karin Hassel, Karin Nyqvist, Karin Westberg, Katrine Emmertsen, Kenneth Smedh, Kirsten Haupt, Kristin Woll, Lea Bruun, Lena Bernrup, Lena Eweman, Lena Hansson, Lene Hjerrild Iversen, Lisa Eskilsson, Malin Engdahl, Malin Olsson, Malin Samuelsson, Marcel Sadeghi, Maria Williamsson, Marie Naess, Markku Haapamäki, Martin Janson, Martine Saether, Mattias Prytz, Maziar Nikberg, Merete Helgeland, Monica Olsson, Monica Hedström, Morgan Nordén, Niklas Zar, Olof Hallböök, Per Loftås, Peter Matthiessen, Petra Flygare, Pia Näsval, Rebecca Englund, Richard Bernhoff, Rikke Demming, Selja Koskensalo, Simona Magnusson, Sophie Lindberg, Staffan Haapaniemi, Stig Norderval, Susanne Haas, Søren Laurberg, Taru Lehtonen, Thérèse Karlsson, Tom Öresland, Tone Klaening, Torhild Veen, Trond Dehli, Urban Ersson, William Lossius, Zunash Malik, Åsa Olofsson





Tack !

---

