

FÆLLES ANSØGNINGSSKEMA TIL KVALITETS- OG UDVIKLINGSMIDLERNE UNDER KEU



REGION: Region Midtjylland	DATO: 30.06.2017	LØBENR.: (udfyldes af regionen)
----------------------------	------------------	---------------------------------

STAMOPLYSNINGER

ANSØGERS NAVN, MAIL, TLF mm.

Peter Vedsted, professor, forskningsleder
Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP)
Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C
Mail: p.vedsted@ph.au.dk
Telefon: 8716 7905

PROJEKTANSVARLIG: Peter Vedsted

ØVRIGE DELTAGERE (samarbejdspartnere eller tilknytning til forskningsinst. el.lign):

Forsøgsansvarlig overlæge, PhD Bodil Ginnerup Pedersen,
Institut for Klinisk Medicin - Røntgen og Skanning, Aarhus Universitetshospital (AUH)
Palle Juul-Jensens Boulevard 99
8200 Aarhus N
Mail: bodilped@rm.dk
Telefon: 4046 5581

Professor, PhD, Karina Dalsgaard Sørensen
Institut for Klinisk Medicin - Molekylær Medicinsk afdeling (MOMA), AUH
Palle Juul-Jensens Boulevard 99
8200 Aarhus N
kdso@clin.au.dk
Telefon: 7845 5316

Professor, PhD, Michael Borre,
Institut for Klinisk Medicin - Urinvejskirurgi, afd. K, AUH
Palle Juul-Jensens Boulevard 99
8200 Aarhus N
borre@clin.au.dk
Telefon: 78452616

Professor Jørgen Bjerggaard,
 Urinvejskirurgisk afd. U
 Hospitalsenhed Vest, Holstebro
 Mail: jorgen.bjerggaard.jensen@ki.au.dk
 Telefon: 2613 3790

Projektleder, AnnBritt Brandi Krog
 Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
 Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C
 Mail: abbk@ph.au.dk
 Telefon: 8716 8575

I samarbejde med: Karolinska Institutet (KI) og Karolinska Laboratoriet (KUL), Stockholm, hvor STHLM3 analysen foretages.

PROJEKTBEKRIVELSE

PROJEKTETS TITEL: Tidlig og præcis opsporing af prostatakraft i almen praksis med nye biomarkører og multiparametrisk MR skanning (PRIMA)

PROJEKTETS (ANSØGNINGENS) EMNE: Tidlig opsporing af aggressiv prostatacancer i almen praksis ved gentest kombineret med MR-scanning.

OPDATERING VEDR. TIDLIGERE AFHOLDT PROJEKT (sæt x):

NYOPRETTET PROJEKT (sæt x): X

FORMÅL:

Formålet med dette studie er i en prospektiv kohorte af mænd i almen praksis i alderen 50-69 år:

- I. - at sammenligne om der er forskel på andelen af mænd fundet mistænkt for prostatakraft ved MR-scanning baseret på hhv. STHLM3-test eller PSA-test.
- II. - at sammenligne andelen af prostatakraft-diagnoser (fredelige/aggressive) opdaget ved brug af hhv. STHLM3-testen og PSA-testen med registerdata for sammenlignelige patienter med tilknytning til almen praksis, der ikke deltager i forsøget.
- III. - at undersøge det diagnostiske bidrag fra den kontrastforstærkede sekvens til påvisning af signifikant PCa ved mpMRI af prostata. Kunne denne sekvens udelades, kunne kapaciteten for MR prostata øges og udgifterne til undersøgelsen reduceres betydeligt.
- IV. - at udvikle og teste nye molekyllære markører for prostatakraft diagnose/prognose i urin-, blod- og vævsprøver.

PROJEKTBEKRIVELSE (kort resumé) – selve projektbeskrivelsen vedlægges som bilag, der kan linkes til.

Prostatakræft (PCa) er den hyppigste kræftform og den næsthypigste kræftrelaterede dødsårsag hos mænd i Danmark. Hvert år får ca. 4500 danske mænd stillet diagnosen PCa, hvoraf 1200 hvert år dør som følge af sygdommen.

Tidlig påvisning er afgørende for muligheden for at helbrede patienterne, men de nuværende metoder til diagnose af PCa er langt fra optimale. I dag opdages PCa typisk på baggrund af en forhøjet PSA-test, efterfulgt af en ultralydsvejledt biopsi af prostata. Denne metode er ringe, da PSA ikke er specifik for PCa og heller ikke kan skelne de aggressive PCa tilfælde fra de fredelige. Desuden er biopsi-metoden upræcis og må ofte gentages, før en eventuel cancer opdages og problematisk, da 2-4 % af mændene påføres livstruende blodforgiftning. Der er således et stort behov for nye og bedre metoder til at detektere PCa.

I dette projekt vil vi teste en helt ny strategi til tidlig opsporing af PCa i almen praksis, som kombinerer et nyt sæt af meget lovende biomarkører (Stockholm-3-testen, herefter STHLM3-testen) med de nyeste MR-scanningsmetoder. Vi forventer at kunne reducere antallet af unødige biopsier med mere end 50 % og overdiagnose af fredelige PCa med over 25 %, mens vi sikrer tidlig detektion af de aggressive tilfælde. Vi vil inkludere 3000 mænd i almen praksis, som kommer ind for at få taget en PSA-test. STHLM3-testen kan belyse om manden er i forhøjet risiko for at have klinisk signifikant (aggressiv)PCa. Afhængig af PSA- og STHLM3-resultatet, vil manden få forskellige udredningsforløb (se patient-flow, figur 1). Opfyldes kriterierne for en STHLM3 test tilbydes MR-scanning af prostata modsat standardproceduren i dag, hvor der henvises direkte til TRUS-biopsi. Påviser MR-scanningen et suspekt fund, udføres MR-vejledt biopsi. Denne metode har vist, at kunne reducere påvisning af lav-risiko cancer med 89 %, øge påvisningen af højrisiko cancer med 18 % og reducere behovet for biopsi med 51 % (for referencer henvises til protokollen, bilag 1).

Resultaterne i projektet skal bruges til at definere en ny, bedre og mere personlig strategi for tidlig og præcis opsporing af PCa i fremtiden. Vi vil også fortsætte vores forskning i nye og bedre aggressivitetmarkører for PCa med henblik på, at udvikle nye urin- og blodbaserede tests som kan vejlede om, hvilken behandling der er bedst for den enkelte patient.

EVALUERING (metode og tidsramme samt plan for implementering og formidling) (1)

METODE:

Rekruttering:

Vi ønsker over ca. 2 år at inkludere i alt 3000 mænd fra Region Midtjylland i alderen 50-69 år. Mændene indrulleres i projektet, når de henvender sig til deres praktiserende læge med ønsket om at få målt PSA. Enten som følge af symptomer, familiebaggrund eller generel helbredstjek. Der foreligger en række inklusionskrav i studiet som eksempelvis, at manden skal være uden forhistorie med PCa og prostatabiopsi, og at der skal afgives et skriftligt samtykke til at deltage i projektet.

Projektet er et tværfagligt samarbejde mellem almen praksis i Region Midtjylland, Forskningsenheden for Almen Praksis, AU, Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA), AUH, Urologisk afdeling, Holstebro, Urologisk Afdeling, AUH inkl. satellitter i Horsens og Randers samt MR centret, Røntgen og Skanning, AUH.

Almen praksis er udvalgte på baggrund af følgende kriterier: er geografisk placeret i Region Midtjylland og tilhører Afdeling for Blodprøver og Biokemi i enten Holstebro, Herning, Horsens, Randers eller Aarhus. Praksis må ikke indgå som en del af det andet igangværende studie ProCaRis. I alt 194 almen praksis i region Midtjylland vil blive inviteret med til at deltage i patientrekrutteringen (se practice recruitment, figur 2). Praksis er opgjort via dataudtræk fra Yderregistret Region Midtjylland trukket per 2. maj 2017.

Dataindsamling og praktisk gennemførelse:

STHLM3- og PSA testen:

Praktiserende læge rekvirerer og tager blodprøver til både PSA- og STHLM3-testen hos patienter, som har afgivet deres samtykke til at deltage i projektet. PSA-testen analyseres på det lokale laboratorium og blodprøver til STHLM3-testen sendes til MOMA, som videresender disse til Stockholm for analyse. Svarafgivelsen via LABKA til praktiserende læge vil blive designet således, at lægen direkte af svarafgivelsen kan se, hvilken handling blodprøvesvaret skal udløse jf. protokol. Dette skal sikre størst mulig sikkerhed, smidighed og ensartethed i projektudførelsen.

MR-scanning:

Patienter som enten har et forhøjet PSA-resultat eller ved STHLM3 testen har fået påvist en forhøjet risiko for PCa, henvises til MR-scanning. Praktiserende læge henviser patienter direkte til MR-scanning før yderligere urologisk udredning. Patienten får svar på scanningen i urologisk ambulatorium, hvor urolog og patient sammen lægger plan for evt. behandling eller opfølgning. Påvises ved MR-scanning tvetydig fund (PIRADS 3) eller tegn på behandlingskrævende PCa (PIRADS 4-5), tilbydes MR vejledt prostatabiopsi og patienten følges i urologisk regi. Hos patienter, hvor MR-scanningen ikke rejser mistanke om behandlingskrævende PCa, gives svar ligeledes i urologisk ambulatorium, hvor urolog og patient sammen lægger plan for videre udredning og opfølgning, (se patient-flow, figur 1).

Praktiserende læge modtager epikrise for alle henviste patienter.

Endepunkter og statistiske overvejelser:

Som det primære endepunkt sammenligner vi andelen af patienter PCa-mistænkt ved MR-scanning baseret på hhv. STHLM3-testen og PSA-testen. Som sekundære endepunkter vil vi undersøge det samlede antal fredelige og aggressive PCa-diagnoser fundet ved brug af hhv. STHLM3-test og PSA-test.

Ved inklusion af 3000 mænd har vi 95% statistisk styrke for at vise, at STHLM3-testen er 60 % mere effektiv end $PSA \geq 3$ til påvisning af mistanke om PCa (PIRADS 3-5) ved MR-scanning.

Desuden har vi 95 % statistisk styrke til at vise, at STHLM3-testen er 75 % mere effektiv end PSA ≥ 3 til diagnose af signifikant PCa ved hjælp af MR-scanning/MR-vejledet biopsi. Vi forventer derfor at have tilstrækkelig power til alle endepunkter.

TIDSRAMME:

2017:

- Udvikling af WebReq-modul (elektronisk forskningsmodul til datafangst)
- Opsætning af svarmetode samt åbning af praksis i LABKA
- Udvikling af formidlingsmateriale til patienter og praktiserende læger
- Pilotstudie i almen praksis, MOMA, MR centret, AUH samt urologisk afd., AUH og Holstebro

2017/2018:

- Invitation af almen praksis
- Opstart af interventioner i almen praksis
- Fortsat udvikle og teste nye molekulære markører for prostatakræft diagnose/prognose i urin-, blod- og vævsprøver

2018/2019:

- Udsende nyhedsbreve kvartalsvis
- Honorering af læger halvårligt (januar/juli)
- Analyse af data, herunder sammenligne kliniske data med registerdata
- Artikelskrivning til publicering
- Evaluering af kontrastforstærkede sekvens til påvisning af signifikant PCa mpMRI (ved MR-scanning)
- Fortsat udvikle og teste nye molekulære markører for prostatakræft diagnose/prognose i urin-, blod- og vævsprøver

2019:

- Afslutte projekt
- Honorering af læger for sidste honoreringsperiode
- Artikelskrivning til publicering

FORMIDLING:

Positive, negative såvel som inkonklusive resultater vil blive søgt publiceret i internationale og peer-reviewede tidsskrifter.

KEU vil løbende blive holdt underrettet om resultaterne, så de kan indgå i sundhedsplanlægningen i regionen.

PLAN FOR IMPLEMENTERING: Projektet udrulles i 2017/2018 og vil forløbe indtil vi har opnået det ønskede antal patienter (3000), men forventes <i>mht. patientinklusion</i> afsluttet i 2019. Vi forventer, at det bliver muligt på baggrund af data indsamlet undervejs, løbende at kunne præsentere foreløbige resultater for relevante grupper, herunder beslutningstagere. Resultaterne kan således indgå i beslutningsprocessen omkring planlægningen af prostatakæftbehandling i Region Midtjylland.
Vurdering/overvejelse om efterfølgende udbredelse og implementering i almen praksis
START- OG SLUTTIDSPUNKT (evt. forventet): Projektet er planlagt til at forløbe i perioden fra 2017 til 2020.

BUDGET
ANSØGT BELØB (2): 416.820 kr.
BEVILLING (indeværende år og evt. efterfølgende år): I forbindelse med inklusion af patienter, vil de deltagende læger skulle honoreres for ekstra tidsforbrug svarende til et ekstra modul på 10 min (138,94 kr.). Der søges om bevilling til finansiering af denne honorering af praktiserende læger.
ANSØGT MIDLER SPONSERET FRA ANDRE SIDER: Projektet er indtil videre økonomisk støttet af Kræftens Bekæmpelse med 1,97 mio. kr. til delvis dækning af udgifter til blodprøver, molekulære tests og MR-scanninger. Forsøgsansvarlig overlæge Bodil Ginnerup Pedersen fra Røntgen og Skanning AUH, er desuden af Region Midtjylland deltidsfrikøbt fra sin overlægestilling mhp. forskning, herunder forskning i forbindelse med dette projekt. Der bliver løbende søgt midler ved både private og offentlige fonde til yderligere dækning af udgifter til blodprøver, molekulære tests, scanninger, TAP- og VIP-løn.
BUDGET FORDELT PÅ ÅR: 2017/2018: 208.410 kr. 2019: 208.410 kr. (Se bilag 2)
TOTALBUDGET: 416.820 kr.

AFSLUTTENDE RAPPORT/ARTIKEL SENDES TIL DET REGIONALE SEKRETARIAT:
SUPPLERENDE OPLYSNINGER:
BILAGSFORTEGNELSE: Figur 1: Patient-flow Bilag 1: Protokol Figur 2: Practice Recruitment Bilag 2: Budget

- (1) I forbindelse med evaluering skal projektet forholde sig til mulighederne for at anvende Triple Aim .
- (2) Et udspecificeret budget vedlægges, hvor det er markeret præcist, hvilke midler der ansøges om hos KEU.

Tidlig og præcis opsporing af prostatakraft i almen praksis med nye biomarkører og multiparametrisk MR skanning (PRIMA)

Baggrund

Kliniske udfordringer

Prostatakraft (herefter PCa) er den hyppigste kræftsygdom blandt danske mænd, når der ses bort fra overfladisk hudkræft. Hvert år får ca. 4500 danske mænd stillet diagnosen PCa, idet den gennemsnitlige livstidsrisiko er ca. 10 %. Man har tidligere ment, at PCa var en sygdom, som man døde med og ikke af. Det billede er revideret efter, at man har påvist, at ca. 1200 danske mænd hvert år dør som følge af sygdommen (Engholm, G., et al., Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.0 (17.12.2014) Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. 2015: <http://www.ancr.nu>).

PCa er en kompleks sygdom. Således kan man ved sektion af mænd med alder over 50 år, der dør af anden årsag, som tilfældigt fund finde kræftceller i prostata i helt op til 40 % [1]. Mange mænd går således rundt med celleforandringer, der aldrig giver anledning til oplevet sygdom. Hos andre udvikles manifest sygdom med risiko for både lokal spredning og med spredning til især knogler, og hos denne gruppe af mænd er tidlig diagnose afgørende for deres behandlings- og overlevelsesmuligheder.

Symptomer på PCa optræder sjældent i det lokaliserede og teoretisk kurable sygdomsstadie, men kan omfatte blod i urinen eller i sæden, hurtig indsættende impotens, smerter i bækkenet eller ved endetarmen – symptomer man også finder ved en række andre lidelser. Udredning for sygdommen omfatter digital rektal eksploration og blodprøve mhp. måling af prostata specifikt antigen (herefter PSA), der kan være forhøjet ved prostatakraft. Rektal eksploration er imidlertid en *ufølsom undersøgelse* til påvisning af prostatakraft, og PSA er en *uspecifik markør* for prostatakraft. Således kan man have PCa uden, at PSA er forhøjet og en række godartede tilstande som fx forstørret prostata eller prostatitis kan give anledning til eleveret PSA. Yderligere udredning består derfor af transrektale ultralydsvejledte biopsier (TRUS biopsi), hvor man via endetarmen tager 10-12 vævsprøver ud fra prostata vha. af en biopsinål. Ultralyd benyttes til at lokalisere selve kirtlen, idet man ikke overbevisende kan påvise kræftknuder i prostata vha. ultralyd. I stedet tages biopsier forskellige steder i prostata på en *standardiseret, men tilfældig måde* og ofte gentagne gange, da man ved første TRUS biopsi hos patienter med vedvarende forhøjet PSA kun påviser cancer hos 22-38 %, hvilket falder til 10-17 % ved anden biopsi-runde og 5-15 % ved 3. biopsi-runde [2]. Ikke sjældent er patienten nødt til at lade sig stikke i prostata flere gange før diagnosen bliver bekræftet, hvilket er belastende både for den enkelte og for samfundet, idet en større opgørelse af bivirkningerne ved prostatabiopsi påviser infektionsgener hos 11 % (herunder livstruende sepsis), større eller mindre blødningskomplikationer hos 65 %, smerte og ubehag hos 8 % [3,4].

MR skanning

Multiparametrisk MR skanning af prostata (mpMRI) er indenfor de sidste 5-10 år blevet afprøvet mhp. påvisning af PCa hos patienter med vedvarende forhøjet PSA og negativ TRUS biopsi [5-9]. Studierne har omfattet afprøvning af forskellige skanningsmetoder mhp. størst mulig detektionsrate, og herudover har man udviklet teknikker til at foretage MR-vejledt biopsi (MRGB, MR guided biopsy) af suspekte områder

identificeret vha. forudgående MR-skanning. I et review finder man således en poollet sensitivitet m.h.t. påvisning af PCa, alene ved imaging og ikke ved biopsi, på ca. 80 % og en specificitet på omkring 85 % [10]. I et andet review fandt man en detektionsrate af PCa ved MRGB på 66 % med signifikant cancer i 43 %. Sidstnævnte tal var ens ved standard biopsi og MRGB. MRGB viste sig at være mere effektiv, idet 1/3 færre mænd blev biopseret ved MR vejledt frem for standard proceduren med TRUS. Forfatterne konkluderer, at MRGB påviser et tilsvarende antal signifikante kræfttilfælde som standard proceduren, men at dette opnås ved gennemførelsen af færre biopsier på færre mænd og med en 10 %'s reduktion i antallet af påviste ikke-signifikante cancere. De konkluderer også, at der er stor variation imellem de gennemførte kliniske studier, og at der er behov for større og mere homogene multicenterstudier [11]. I et prospektivt studie undersøgte man effekten af en MR-strategi på biopsi-naive mænd i sammenligning med standardudredningen med TRUS-biopsi. Her fandt man, at man med MR skanning og MR-vejledt biopsi kunne reducere påvisning af lav-risiko cancer med 89 %, øge påvisningen af intermediær-højrisiko cancer med 18 % og reducere behovet for biopsi med 51 % [12].

Den nye Stockholm 3 (STHLM3) test til tidlig opsporing af PCa

Selvom screening med PSA-test i nogle arbejder angives at reducere mortaliteten ved PCa [13,14], anbefales populationsbaseret PSA-screening ikke i Danmark, og aktuelt ej heller i andre lande, pga. en uacceptabel og uforholdsmæssig høj risiko for både over-diagnostik og overbehandling af lav-risiko sygdom, set i forhold til den beskedne positive effekt på PCa mortaliteten. PCa har imidlertid en kendt arvelig (familiær) komponent og målrettet testning af udvalgte højrisikogrupper kan være hensigtsmæssig. Store internationale GWAS (genomewide association studies) studier har indtil nu kortlagt >100 risiko SNPs (single nucleotide polymorphisms) for PCa. Tilsammen kan disse SNPs forklare ca. 35% af den familiære ophobning af PCa [15]. Hver enkelt SNP øger risikoen for PCa ganske lidt (typisk 1.1-1.2 gange), men effekten er kumulativ således at de 10% af den mandlige befolkning, som bærer flest risiko SNPs, har ca. 3-gange højere risiko for at få PCa (ca. 30%) end baggrundsbefolkningen (ca. 10%) [15]. Ved genotypering af disse risiko SNPs i en almindelig blodprøve er det således muligt at identificere de mænd i befolkningen, som har forhøjet risiko for at få PCa.

Et nyligt svensk studie har i et screenings-set-up i Stockholm undersøgt, om man ved at bruge et forbedret biomarkør panel – den såkaldte Stockholm 3 (STHLM3) test - kan øge specificiteten for påvisning af signifikant PCa ved TRUS-biopsi, sammenlignet med standard henvisning baseret på en forhøjet PSA test [16]. STHLM3 testen kombinerer genetiske markører (232 risiko SNPs) med et udvidet panel af plasma protein markører (tPSA, fPSA, iPSA, hK2, MSMB, MIC) samt kliniske variabler (alder, familiehistorie og tidligere prostata biopsi/undersøgelse). Man fandt ved brug af denne nye STHLM3 test (i stedet for en standard PSA test), at behovet for TRUS-biopsi kunne reduceres med 32 % og påvisning af lav-risiko PCa med 17 %, mens man bevarede samme høje sensitivitet for signifikant PCa [16]. Desuden påviste STHLM3 testen signifikant PCa hos 16% af de mænd som havde en normal PSA test (PSA<3), dvs. sikrede tidlig diagnose af disse potentielt behandlingskrævende PCa tilfælde som PSA havde misset.

Samme STHLM3 test blev i et efterfølgende studie afprøvet i sammenligning med *klinisk standard udredning* og her kunne behovet for TRUS-biopsi reduceres med hele 50 % og overdiagnose af lav-risiko PCa med 23 %, hvilket understreger betydningen ikke alene af bedre biomarkører, men også af en mere struktureret tilgang til tidlig PCa opsporing [17]. Der indgik ikke undersøgelse med MR og MR-vejledt biopsi, men alene med TRUS-biopsi i disse to studier. Det forventes at mpMRI får stigende betydning i den tidlige

diagnostiske udredning af PCa i nær fremtid. Det er derfor vigtig at afprøve disse nye og forbedrede biomarkører (STHLM3 testen) i kombination med mpMRI i et klinisk studie.

Udvikling af nye molekulære biomarkører for PCa i blod, urin og væv.

Foruden klinisk afprøvning af STHLM3 testen (se nedenfor), ønsker vi med dette projekt at udvikle andre og nye molekulære biomarkører for PCa, som kan måles i en urin-, blod- eller vævsprøve. Målet er at disse nye biomarkører, evt. i kombination med PSA og STHLM3 testen, i fremtiden vil kunne bruges som en ny ”best-performing” præ-selektionstest for mpMRI og prostata biopsi, samt til at afgøre om en given PCa er klinisk relevant/behandlingskrævende.

En række nyere studier har vist at molekulære markørkandidater (inkl. DNA, RNA, metylering-, protein-, lipid-markører etc) i urin og blod eller i diagnostiske prostatabiopsier har potentiale til at forbedre sensitivitet og specificitet af tidlig PCa detektion samt til at forudsige sygdommens aggressivitet mere nøjagtigt [18-21]. I forbindelse med vore tidligere og igangværende studier har vi identificeret en række nye diagnostiske og prognostiske biomarkørkandidater for prostatacancer på både RNA-, DNA-, metylerings-, og proteinniveau, hvoraf nogle er publicerede [22-26]. Målet med dette projekt er at undersøge om disse og andre nye molekulære markørkandidater kan detekteres i en urin- eller blodprøve og/eller i diagnostiske prostatabiopsier. Ved at korrelere alle molekulære fund til relevante kliniske parametre for patienterne, samt til resultaterne af PSA og STHLM3 testen, kan vi vurdere disse biomarkørkandidaters potentiale til at forudsige resultatet af mpMRI skanning og prostatabiopsi, samt sygdommens aggressivitet. For at finde det bedst mulige markørpanel vil vi både undersøge vore egne nye biomarkørkandidaterne samt kombinere disse med andre urin-, blod- eller biopsi-baserede kandidatmarkører fra litteraturen (fx EN2, PCA3, TMPRSS2-ERG, GSTP1, APC, RASSFA, 4-kallikrein test, PHI test, miR-141, miR-375) og med eksisterende kliniske nomogrammer [18,19,27].

En ny ikke-invasiv eller minimalt-invasiv molekulærdiagnostisk test som kan sikre mere præcis PCa diagnose og/eller mere præcis prognose vil være af stor værdi for den kliniske behandling af patienter mistænkt for eller diagnosticeret med PCa. På sigt ville en sådan test kunne hjælpe med at reducere overdiagnose, overbehandling og overdreven brug af biopsier.

Formål

Formålet med dette studie er i en prospektiv kohorte af mænd i alderen 50-69 år:

- 1) - at undersøge potentialet af en udredningsstrategi i almen praksis, der kombinerer genetisk risikotestning ved Stockholm-3-testen (herefter STHLM3 testen) og mpMRI mhp. at påvise tidlig, men behandlingskrævende PCa. Vi vil i studiet sammenligne nøjagtigheden af standard PSA-test med STHLM3-testen, idet vi forventer, at sidstnævnte vil vise sig mere effektiv til opsporing af PCa og reducere behovet for biopsi betydeligt og samtidig øge påvisningen af behandlingskrævende PCa, mens den endnu kan helbredes.
- 2) - at undersøge det diagnostiske bidrag fra den kontrastforstærkede sekvens til påvisning af signifikant PCa ved mpMRI af prostata. Kunne denne sekvens udelades, kunne kapaciteten for MR prostata øges og udgifterne til undersøgelsen reduceres betydeligt.

- 3) - at sammenligne vores resultater med antallet af PSA-tests, forhøjede PSA tests, TRUS-biopsier og indolente/signifikante PCa'er, der opdages ved den nuværende kliniske praksis, ved hjælp af sundhedsregisterdata for sammenlignelige patienter med tilknytning til almen praksis, der ikke deltager i vores forsøg.
- 4) - at udvikle og teste nye molekulære markører (herunder DNA, RNA, protein og lipidmarkører) for PCa diagnose/prognose i urin-, blod- og vævsprøver. Vi vil retrospektivt sammenligne disse med PSA og individuelle STHLM3 variabler mhp at definere nye best-performing multi-markør paneler for en fremtidig præ-selektionstest for prostata mpMRI og/eller mhp at vurdere PCa aggressivitet og vejlede om behandlingsvalg.

Resultaterne i dette 'proof-of-concept-study' skal medvirke til at definere en ny fremtidig strategi for PCa-udredning i Danmark.

Metode

Projektet repræsenterer et prospektivt interventionsstudie og skal gennemføres som et tværfagligt samarbejde mellem almen praksis i Region Midtjylland, Forskningsenheden for Almen Medicin, AU, Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA), AUH, Urologisk afdeling, Holstebro, Urologisk Afdeling, AUH inkl. satellitter i Horsens og Randers samt MR centret, Røntgen og Skanning, AUH. Undersøgelsen betragtes som et offentligt forskningsprojekt og anmeldes via regionen. Patientsamtykke indhentes i almen praksis efter mundtlig og skriftlig information til patienten.

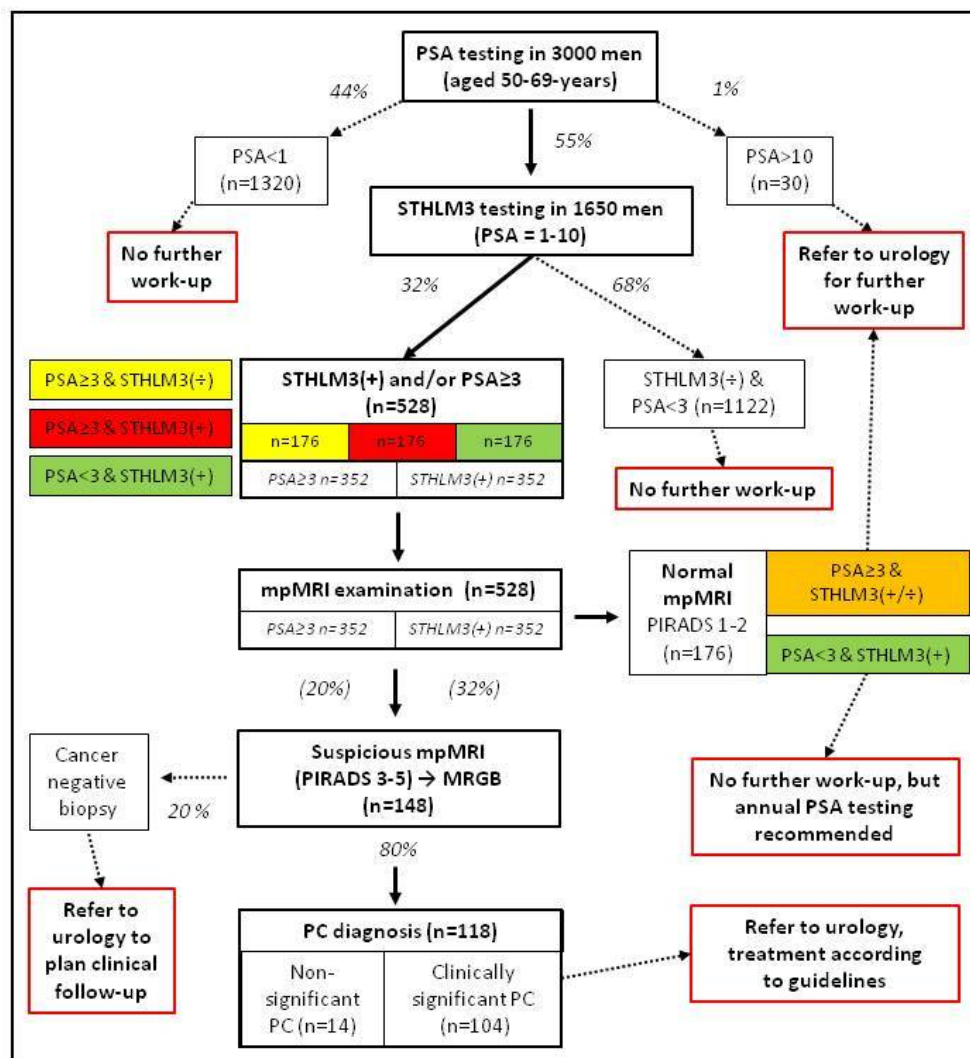
I alt 194 almen praksis i region Midtjylland vil blive inviteret med til at deltage i patientrekrutteringen. Vi forventer at ca. halvdelen siger ja til at deltage. Blodprøvesvar og tidsfrister i kræftpakkeforløb vil blive formidlet og sikret via LABKA og Webreq-modulet, som også anvendes i et andet igangværende studie (ProCaris) vedr. PSA- og gentest for PCa livstidsrisiko i almen praksis, som ligeledes udføres i samarbejde mellem MOMA og FEAP, og er godkendt af VEK (Sagsnr. 1-10-72-43-12).

Patientrekruttering:

Vi ønsker over ca. 2 år at undersøge i alt 3000 mænd fra Region Midtjylland i alderen 50-69 år uden forhistorie med PCa eller prostatabiopsi, der henvender sig til deres praktiserende læge med ønsket om at få målt PSA som følge af symptomer, familiebaggrund eller generel helbredstjek. Der henvises til *Figur 1* over patient-flow.

Mænd med PSA > 10 ng/ml vil uden videre blive henvist til urologisk afdeling mhp. udredning i kræftpakkeforløb, forventet antal =30. Mænd med PSA < 1 ng/ml vil blive afsluttet uden videre (forventet antal n=1320), da deres risiko for at dø af prostatacancer vides at være meget lav [28]. De resterende ca. 1650 mænd med PSA = 1-10 ng/ml, som repræsenterer en gråzone i forhold til PSA-testens nøjagtighed, vil blive tilbudt en STHLM3 test. På baggrund heraf forventer vi, at ca. 528 mænd vil blive vurderet som høj-risiko, enten som følge af forhøjet PSA (3-10 ng/ml) og eller forhøjet genetisk risiko i flg. STHLM3 testen (≥ 10 % risiko for betydende PCa, dvs. Gleason score ≥ 7). Disse 528 mænd vil blive henvist til urologisk

afdeling mhp. direkte henvisning til MR skanning af prostata før yderligere udredning. Endpoint er her antallet af påviste kræft-suspekte områder på MR skanningen henvist hhv. som følge af forhøjet PSA eller forhøjet STHLM3 test.



Figur 1, Patient-flow

Praktisk gennemførelse af blodprøvetagning og svarafgivelse:

Praktiserende læge (PL) rekvirerer og tager blodprøver til både PSA- og STHLM3 testen hos patienter, som har givet deres samtykke til at deltage i projektet. PSA testen analyseres indenfor 3 dage på det lokale laboratorium, mens blodprøven til STHLM3 test i første omgang sendes til MOMA. Der kan nu udspille sig følgende scenarier med tilsvarende aktionsmuligheder:

1. PL modtager svar via LABKA, at PSA <1 ng/ml: Der foretages ikke yderligere iht. gældende guidelines på området. Der foretages ikke en STHLM3-test, men blodprøverne gemmes i MOMA og opbevares i en forskningsbiobank.
2. PL modtager svar via LABKA, at PSA er 1,0-2,9 ng/ml: Patienten informeres om den normale PSA blodprøve, men at resultatet af STHLM3 gentesten afventes. MOMA sender herefter STHLM3 blodprøverne til Karolinska Laboratoriet (KUL) i Stockholm for analyse. Forventet varighed heraf er ca. 6-8 uger, hvorefter PL modtager svaret via MOMA og LABKA. Er testen forhøjet, henvises patienten til urologisk afdeling med anmærkning på henvisningen, at patienten er med i projekt og skal henvises direkte til mpMRI. Er testen normal, foretages ikke yderligere iht. gældende guidelines på området. Evt. overskydende materiale fra blodprøverne destrueres af KUL eller gemmes i forskningsbiobank i MOMA.
3. PL modtager svar via LABKA, at PSA er 3,0-10 ng/ml: patienten henvises straks, og det vil sige uden at afvente udfaldet af STHLM3-testen, til urologisk afdeling med anmærkning på henvisningen, at patienten er med i projekt og skal henvises direkte til mpMRI. STHLM3 testen gennemføres på alle disse patienter. Evt. overskydende materiale fra blodprøverne destrueres af KUL eller gemmes i forskningsbiobank i MOMA.
4. PL modtager svar via LABKA, at PSA er >10 ng/ml: patienten henvises til urologisk afdeling mhp urologisk udredning i flg. gældende guidelines på området. Der foretages ikke en STHLM3-test, men blodprøverne gemmes i MOMA og opbevares i en forskningsbiobank.

Svarafgivelsen via LABKA til PL vil blive designet således, at PL direkte af svarafgivelsen kan se, hvilken handling blodprøvesvaret skal udløse jf. protokol. Dette skal sikre størst mulig sikkerhed, smidighed og ensartethed i projektudførelse aht. både PL og de inkluderede patienter. STHLM3 testsvar afgives fra MOMA til PL.

Praktisk håndtering af henvisning til urologisk afdeling:

Henvisningen fra PL vil være markeret således, at visiterende læge på urologisk afdeling tydeligt kan se, at patienten skal henvises direkte til mpMRI før yderligere urologisk udredning. Henvisningen sker elektronisk via EPJ som gældende for øvrige kliniske patienter men med anmærkning på henvisningen om, at patienten er med i PRIMA projektet.

Praktisk gennemførelse af MR skanning af prostata:

MR centret ved AUH er den eneste afdeling i Danmark, der indtil videre har opnået certificering som 'Centre of Excellence for prostate MRI' fra et af verdens førende centre på Radboud University Hospital, Nijmegen, Holland. De ca. 528 mænd med forhøjet risiko som følge af PSA eller gentest vil få tilbudt MR skanning af prostata indenfor 2 uger, idet der på MR centret, AUH, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, Aarhus N, etableres stand-by-tider til projektdeltagere.

Umiddelbart før MR undersøgelsen tages hhv. blodprøve og urinprøve fra til forskningsbiobank (se afsnit om dette) mhp. udvikling af nye molekulære markører.

MR-undersøgelsen udføres på 3 Tesla MR skanner med phased-array coil, men uden endorektal coil og skal omfatte standardmæssig multiparametrisk undersøgelse med T2 vægtede sekvenser, diffusionsvægtede sekvenser med forskellige b-værdier [29] samt dynamiske kontrastsekvens. I forbindelse med kontrastsekvensen indgives gadoliniumholdigt kontrast intravenøst, 0.1 mmol/kg, svarende til 2 ml/kg

legemsvægt Dotarem® (Guerbet, Frankrig). Undersøgelsen antages at vare 45-60 minutter for patienten. Efterfølgende evalueres billederne af certificeret prostata-radiolog i henhold til PIRADS-klassifikationen version II og svar sendes til henvisende urologisk afdeling. Billederne vil først blive vurderet uden adgang til den dynamiske kontrast sekvens og derefter med den dynamiske kontrast-sekvens, hvilket vil muliggøre evaluering af den diagnostiske værdi af kontrastsekvensen. Urologisk afdeling vil modtage svar på MR-skanningen, baseret på den fulde sekvens, indenfor 5 hverdage.

Konsekvens af MR skanning:

Såfremt der ved MR påvises PIRADS 3, 4 eller 5 læsioner (svarende til tvetydige fund eller, at tilstedeværelse af behandlingskrævende PCa findes sandsynligt eller meget sandsynligt), sættes patienten på vores fælles MDT-konference og tilbydes MR vejledt prostata-biopsi på MR centret, AUH, efter gældende praksis i vores afdeling. Der er tale om et indgreb, vi tidligere har udført på mere end 400 kliniske patienter igennem 2½ år, og som foregår i MR skanneren og af en varighed af ca. 60 minutter. Der foretages i gennemsnit 2,1 indstik pr. kræft-suspekto område med 17 G nål, jf. vores erfaring fra øvrige kliniske patienter på vores afdeling. Biopsierne sendes, præcis som ved kliniske patienter, til patologisk institut, AUH, mhp histologisk undersøgelse. Prøverne opbevares på patologisk institut efter de gældende regler, der omfatter kliniske patienter. Patienter, der modtager MR-vejledt biopsi kommer atter på MDT-konference og til svar i urologisk ambulatorium, hvor urolog og patient sammen lægger plan for evt. behandling eller opfølgning. Se patient-flow, figur 1.

Patienter med PIRADS 1 og 2 læsioner (behandlingskrævende PCa usandsynligt eller meget usandsynligt) får svar i urologisk ambulatorium, hvor urolog og patient sammen lægger plan for videre udredning og opfølgning, se patient-flow, figur 1.

Praktiserende læge modtager epikrise for alle henviste patienter.

Afvigelser fra standardbehandlingen:

Forhøjet PSA uanset STHLM3 test: I dag henvises patienter med PSA over hhv. 3 ng/ml (50-59 år) eller over 4 ng/ml (60+) til udredning på urologisk afdeling, typisk i kræftpakkeforløb. Afhængig af øvrige symptomatologi og kliniske fund vil urologen evt. iværksætte urodynamisk undersøgelse eller udredning for PCa med TRUS-biopsi, 10-12 tilfældige indstik i de bagerste ca. 2 cm af prostata (prostata's diameter ca. 4-7 cm med nogen individuel variation). Såfremt man finder PCa, iværksættes evt. overvågning (lavrisiko) eller behandling (intermediær-højrisiko). Er biopsierne normale, vil patienter i Region Midtjylland, der som en af de få regioner i DK har MR prostata-service, ofte blive tilbudt MR skanning EFTER biopsi mhp. at påvise behandlingskrævende PCa, der ikke umiddelbart er påvist ved de standardiserede, men tilfældige indstik. Det skal anføres, at de nationale anbefalinger fra Danske Prostata Cancer Gruppe (DAPROCA) vedr. MR prostata lyder som følger: *Hos patienter med vedvarende forhøjet PSA, og hvor tidligere TRUS-biopsi ikke umiddelbart forklarer PSA-niveauet, anbefales mpMRI af prostata til evt. at udløse målrettet biopsi.*

I dette studie afviger patienthåndteringen derved, at MR skanningen laves FØR øvrig urologisk udredning. Det har den fordel, at patienten ikke har forandringer i prostata (blødning, irritation, fibrose) som følge af biopsitagningen, der kan udgøre et problem for evalueringen af MR billederne og herudover, at urologen allerede har MR skanningssvaret, når der skal tages stilling til øvrige udredning, i stedet for FØRST at lave udredning med evt. TRUS-biopsi og først derefter MR skanning. Det er projektgruppens opfattelse, at der ikke findes ulemper ved denne fremgangsmåde, og ydermere er det projektgruppens opfattelse, at kliniske

patienter engang i ikke fjern fremtid alligevel vil blive undersøgt med MR før prostata-biopsi. Manglen på uddannede prostata-radiologer i DK forhindrer en sådan national strategi i klinisk regi i øjeblikket.

Normal PSA, men forhøjet STHLM3 test: Disse patienter er unikke for dette studie og ville ikke under normale, kliniske omstændigheder opnå nogen form for udredning i forhold til gældende dansk retningslinje. Det er projektgruppens opfattelse, at disse patienter kan drage fordel af at deltage i studiet pga deres øgede genetiske risiko, som ikke i flg. gældende dansk retningslinje udløser særlige foranstaltninger i forsøget på at opspore betydende, men endnu kurabel, PCa. Herudover vil den urologiske opfølgning kunne tage sig af gener, der ikke nødvendigvis skyldes PCa – eksempelvis vandladningsbesvær som følge af benign prostatahypertrofi (BPH, godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).

Statistiske overvejelser

Som det primære endepunkt sammenligner vi andelen af patienter identificeret med PCa-mistænkelige læsioner ved mpMRI (PIRADS 3-5) baseret på STHLM3 vs. PSA testen. Som sekundære endepunkter vil vi undersøge det samlede antal PCa diagnoser og aggressive / signifikante PCa diagnoser (Gleason score ≥ 7), der opdages som en funktion af de primære tests. Ved inklusion af 3000 mænd har vi 95 % power (eller 87 %, $\alpha = 0,05$) for at vise, at STHLM3 testen er 60 % mere effektiv end $PSA \geq 3$ til påvisning af PCa mistænkelige læsioner ved mpMRI. Desuden har vi 95 % power (eller 82%) til at vise, at STHLM3 testen er 75 % (eller 60 %) mere effektiv end $PSA \geq 3$ til diagnose af signifikant PCa vha. mpMRI / MRGB. Vi forventer derfor at have tilstrækkelig power til alle endepunkter. Såfremt nødvendigt (på grund af lavere end forventet hændelsesfrekvens / effektstørrelse), kan vi rekruttere flere mænd i undersøgelsesperioden ved at øge antallet af praktiserende læger. Der henvises til Figur 1.

Forsøgspersonerne

Inklusionskriterier:

Mænd i Region Midtjylland, der opsøger alment praktiserende læge mhp at få målt PSA og

- Alder 50-69 år
- Uden tidligere påvist prostatacancer
- Uden tidligere prostata-biopsi
- Har ikke fået målt et forhøjet PSA-niveau ved evt. tidligere PSA-tests
- Uden kontraindikationer for MR undersøgelse i 3 Tesla MR skanner
- Taler og forstår dansk
- Med afgivet informeret skriftligt samtykke

Eksklusionskriterier:

Mænd i Region Midtjylland, der opsøger alment praktiserende læge mhp at få målt PSA og

- Alder under 50 år
- Alder 70 år eller derover
- Palpabel tumor i prostata ved rektal eksploration
- Tidligere diagnosticeret med og/eller behandlet for en urogenital cancersygdom
- Pacemaker, ICD eller efterladte pace-elektroder
- Tilstedeværelse af metal i hjerne (inkl. Coils, Clips, Shunts og Stents),
- Vaskulære Stents, Clips eller Coils i aorta

- Implanterede Neuro-stimulatorer eller Medicin-pumper
- Øreimplantat herunder; Cochlearimplantat (CI) eller Stapesprotese
- Tilstedeværelse af granatsplinter eller metalsplinter i kroppen inkl. øjnene
- Svært nedsat nyrefunktion med eGFR <30 ml/min

Risici, bivirkninger og ulemper på kort og lang sigt

Risici og ulempe ved blodprøvetagning:

Der er ikke yderligere risiko ved udtagningen af blod til STHLM3 testen, idet patienten i forvejen får et indstik for at få taget PSA-test. Ved blodprøvetagning kan man opleve smerter ved indstik, og der kan efterfølgende komme forbigående misfarvning af huden.

Risici og ulemper ved udtagning af urin- og blodprøve til biobank umiddelbart før MR-skanning:

Ulempen ved urinprøveafgivelse anses som minimal. Patienten skal rutinemæssigt tømme urinblæren forud for MR-skanningen, da det giver bedre billedkvalitet. I den seance vil patienten blive bedt om at tage urin fra i prøveglas. Blodprøven til biobank vil blive udtaget gennem den i.v. adgang, der anlægges i fossa cubiti, mhp. kontrastindgift og antages derfor heller ikke at give patienten yderligere ulempe.

Risici og ulempe ved MR skanning:

MR skanning omfatter undersøgelsen af patienten i et kraftigt magnetfelt under påvirkning med radiobølger og måling af magnetisk resonans fra protoner i kroppen vha. en antenne placeret på patientens bugvæg. Der indgår ikke ioniserende stråling i undersøgelsen, og der er dermed ingen carcinogene eller mutagene effekter af skanningen. Der vil i forsøget blive taget samme forholdsregler vedr. MR sikkerhed som ved andre, kliniske patienter jf. gældende metalskema i afdelingen, og der er derfor ingen kendte risici forbundet med selve skanningen. Der skal i forbindelse med skanningen indgives intravenøs gadoliniumholdig kontrast. Dette udskilles gennem nyrerne og er ufarligt for patienter med normal nyrefunktion (se eksklusionskriterier). De almindeligste bivirkninger ved det påtænkte kontraststof Dotarem® omfatter jf. produktresuméet en følelse af varme, kulde og/eller smerter ved injektionsstedet samt forbigående hovedpine og paræstesier (hos mere end 1 ud af 10 individer). Patienten kan udvikle en allergisk reaktion i forbindelse med kontrastindgift, hvoraf de alvorlige så som hjertestop, respirationsstop, svælg- og lungeødem, bronkospasmer, dyspnø og nysen er meget sjældne (sjældnere end 1 ud af 10 000 individer). En allergisk reaktion vil øjeblikkeligt blive behandlet efter gældende retningslinjer i afdelingen. Patienten vil blive udspurgt til kendt allergi overfor MR kontraststof umiddelbart før kontrastindgiften. Af og til kan patienten få forbigående rødme og misfarvning af huden for indstiksstedet for i.v. adgangen.

Risici og ulempe ved MR vejledt prostatabiopsi:

Jf. ovenfor er der ingen risici i forbindelse med ophold i MR skanneren. Der vil forud for indgrebet blive givet antibiotika-profylakse efter gældende praksis på urologisk afd. (typisk 1 g Cipro 1 time før indgrebet) og taget fornødne forholdsregler, med pausering, evt. substitution og måling af INR om relevant, ved antikoagulations-behandlede patienter. MR vejledt biopsi opleves kun sjældent (anslået 1 ud af 50) som smertefuldt, i så fald helt forbigående. Vi foretager 2-3 indstik per læsion – i gennemsnit 2,1 indstik/ læsion og i gennemsnit 2,3 indstik/patient (enkelte patienter vil have mere end 1 læsion). Vi forventer derfor både lavere risiko for blødningskomplikationer og sepsis end ved TRUS-biopsi, hvor der gøres 10-12 indstik. Med vores erfaringer med MRGB på AUH igennem 2½ år, er risikoen for sepsis ca. 1,5 % hos patienter, der

tidligere er bioteret gentagne gang, hvilket vides at øge risikoen for sepsis ved næste biopsi (resistensudvikling i forhold til antibiotika-profylakse). Vi forventer derfor ikke højere sepsis-risiko hos en biopsi-naiv population. Risikoen skal i øvrigt sammenlignes med en kendt risiko for sepsis ved TRUS-biopsi på 2-4 %. Patienterne vil efter biopsi-tagningen blive instrueret om symptomer og forholdsregler ved sepsis og vil, som efter gældende klinisk praksis i vores afdeling, blive udstyret med direkte, døgnåbent telefonnummer til nærmeste urologiske afdeling. Patienter, med tegn på sepsis, vil blive indlagt straks til i.v. antibiotisk behandling på urologisk afsnit og håndteret klinisk som enhver anden patient med sepsis efter prostatabiopsi.

Vi har ud af en population på over 400 patienter endnu ikke haft blødningskomplikationer, der har krævet lægelig intervention.

Udtagning af nyt biologisk materiale indebærer opbygning af en forskningsbiobank til brug for aktuelle projekt samt fremtidig forskning. Vi har tilladelse fra Datatilsynet til vores eksisterende forskningsbiobank (PC-projektet; projektansvarlig Michael Borre):Urinvejskirurgisk afdeling, AUH: J.nr. 2013-41-2041 (erstatte tidligere tilladelser: J.nr. 2000-41-0242, J.nr. 2002-41-2640, J.nr. 2007-41-1220) og MOMA, AUH: J.nr. 2013-231-0041.

Ved studiestart hos praktiserende læge (laboratorium):

- Information og skriftlig samtykke
 - Familiær prostatacanceranamnese
 - Til standard måling af total PSA udtages:
 - 1 standard serum glas. Dette sendes til lokal KBA, som foretager analysen i henhold til gældende praksis.
 - Til STHLM3 test udtages:
 - 3x 10 ml EDTA blod
 - 1x 3.5 ml LiHep blod
- Disse glas sendes via lokal KBA til MOMA.

Procedure for håndtering af STHLM3 blodprøver i MOMA:

I MOMA processeres og nedfryses STHLM3 blodprøverne, før forsendelse af passende aliquots til Karolinska Laboratoriet (KUL), Stockholm, hvor STHLM3 analysen foretages. Der sendes kun prøver til KUL for de patienter som har total serum PSA = 1-10 målt på lokal KBA. Overskydende biologisk materiale vil blive opbevaret i MOMAs forskningsbiobank. Evt overskydende materiale fra KUL, Stockholm, enten destrueres, eller sendes retur til MOMA, hvor det vil blive opbevaret i en forskningsbiobank. Det opbevarede materiale forventes anvendt til såvel aktuelle som fremtidige molekylærbiologiske undersøgelser til forudsigelse af prostata cancer og dennes aggressive potentiale. Datatilsynet ansøges om tilladelse til videre opbevaring af ikke forbrugt biologisk materiale.

Ved fremmøde til MR scanning på AUH

Foruden rutinemæssige prøver, indsamles der fra hver patient i forbindelse med besøg for MR scanning ca. 60 mL blod og ca. 50 mL urin.

- 1 x 9 mL blod i gel-glas (serum)
- 5 x 9 mL EDTA-blod (plasma + buffy coat)
- ~50 mL urin (supernatant + pellet)

De indsamlede blod- og urinprøver vil blive opbevaret i forskningsbiobank i MOMA iht. gældende lovgivning og forventes anvendt til såvel aktuelle som fremtidige molekylærbiologiske undersøgelser til forudsigelse af prostatacancer og dennes aggressive potentiale. Datatilsynet ansøges om tilladelse til videre opbevaring af ikke forbrugt biologisk materiale.

Oplysninger fra patientjournaler

Information om PSA-tests vil blive indhentet fra LABKA, der er Region Midtjyllands database over blodprøve analyser således som det er gjort i et tidligere studie [30]. Information om patienterne i almen praksis indsamles i Webreq modulet og sendes til Forskningsenheden for Almen Praksis og MOMA løbende. Information om skanninger, biopsier og opsporing af prostatakræft vil blive indsamlet på MR centeret/AUH og på de urologisk afdelinger i Aarhus og Holstebro.

Der indhentes samtykke efter Sundhedslovens § 43, stk. 1 om indhentning af oplysninger i Elektronisk Patientjournal. Journalopslag vil ske for at yde patienten bedst mulig diagnostik og behandling og vil omfatte patienter, der faktisk henvises til MR skanning som led i projektet. Patienten vil blive bedt om, at udfylde en samtykkeerklæring, som giver investigator mulighed for, at der videregives relevant information fra patientens journal i henhold til projektet. Det drejer sig om relevant information i forhold til PCa: opfølgning, eventuelt behandlingstilbud, komplikationer til behandling, resultater af histopatologisk undersøgelse. Data vil blive videregivet fra afdelingens journalmateriale inkl. den elektroniske patientjournal.

Behandling af personoplysninger i projektet

Oplysninger vedr. forsøgspersoner beskyttes efter Lov om behandling af personoplysninger. Projektet anmeldes via Region Midtjyllands fællesanmeldelse til Datatilsynet og til DSAM's multi-praksisudvalg (MPU).

Blodprøver vil i pseudo-anonymiseret form blive sendt til KUL, Stockholm, Sverige, mhp udførelse af STHLM3 testen. Svarafgivelsen fra KUL sker elektronisk til MOMA. Der oprettes en Databehandleraftale mellem KUL/Karolinska Institutet og MOMA (AU/AUH) for at garantere datasikkerheden. I MOMA oprettes en projekt database i REDCap til sikker opbevaring og behandling af kliniske, parakliniske og molekylære data for deltagende patienter. Projektdatabasen anmeldes til Datatilsynet. REDCap er et webbaseret database-værktøj til oprettelse af projektspecifikke "databaser" med henblik på registrering af data, herunder personoplysninger, i forskningsprojekter. Systemet drives og supporteres af Institut for Klinisk Medicin på Aarhus Universitet. Region Midtjylland har indgået en rammedatabehandleraftale, som omfatter samtlige regionens projekter, der benytter REDCap.

MR-undersøgelserne sendes til specialsoftware dedikeret prostataevaluering på en AUH-server placeret i Nijmegen, Holland, via sikret VPN-forbindelse. Overførslen sker uden anonymisering, da DICOM-tags er både vanskelige, men især meget tidskrævende at fjerne fra MR-billederne. MR centret, AUH, har i forvejen en praksis med at anvende denne software og server til kliniske patienter med MR prostata, og har en standardformular godkendt af regionens chefjurist Charlotte Pallesgaard, hvor patienten med sin underskrift giver tilladelse til, at billederne overføres. Der vil ikke finde overførsel sted, hvis ikke patienten giver sit samtykke hertil. Samtykket vil blive indhentet umiddelbart inden, at patienten lægger sig i skanneren, men informationsmateriale + samtykkeerklæring sendes med MR-indkaldelsen ud til patienten, så der gives betænkningstid. Der er tale om overførsel til server i andet EU-land og dermed ikke *tredje-land*. Overførslen er således under EU-regler og anmeldt til datatilsynet (journalnummer 1-16-02-341-14). Der er skrevet kontrakt mlm. AUH og Radboud University Hospital, Nijmegen, Holland, hvor serveren står, der gensidig forpligter hinanden mht til kontrol for lækage fra VPN-tunnelen, fortrolighed og tavshedspligt. AUH er ejer af databasen og er *data-controller*. Jurist Susanne Kudsk, TTO ved AUH, har været med i udarbejdelsen af kontrakten.

Økonomi

Initiativtagere til forsøget er forsøgsansvarlig overlæge, PhD Bodil Ginnerup Pedersen, Røntgen og Skanning, AUH samt molekylærbiolog og professor, PhD, Karina Dalsgaard Sørensen, Molekylærmedicinsk Afdeling (MOMA), AUH.

Øvrige projektdeltagere er:

Professor Peter Vedsted, Forskningsenheden for almen praksis, Aarhus Universitet

Projektleder AnnBritt Brandi Krog, Forskningsenheden for almen praksis, Aarhus Universitet

Professor Michael Borre, Urinvejskirurgisk afd. K, AUH

Professor Jørgen Bjerggaard, Urinvejskirurgisk afd., Hospitalsenhed Vest, Holstebro

Postdoc, PhD i molekylærbiologi, Jacob Fredsøe, Molekylærmedicinsk Afdeling (MOMA), AUH.

Projektet er indtil videre økonomisk støttet af Kræftens Bekæmpelse med 2 mio. Kr. til delvis dækning af udgifter til blodprøver og MR skanninger. Bodil Ginnerup Pedersen er desuden af Region Midtjylland deltidsfrikøbt fra sin overlægestilling mhp. forskning, herunder forskning i forbindelse med dette projekt. Der bliver løbende søgt midler ved både private og offentlige fonde til yderligere dækning af udgifter til blodprøver, skanninger, TAP- og VIP-løn samt honorering af praksislæger. Fondsmidler administreres via forskningskonti på AUH i henhold til Regionens FAS-direktiv, samt via forskningskonti på Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet. Der udbetales ikke fondsmidler direkte til forsker, og der er ej heller interessekonflikter i forhold til ansøgte fonde.

Evt. Vederlag og/eller andre goder til forsøgspersonerne

Der ydes ikke vederlag til forsøgspersonerne. Ej heller ydes der kørselsgodtgørelse.

Rekruttering af forsøgspersoner og informeret samtykke

Rekrutteringen af forsøgspersoner vil ske hos udvalgte praktiserende læger i Region Midtjylland. Patienter, der henvender sig til deres praktiserende læge mhp at få foretaget en PSA-test, vil af deres praktiserende læge modtage mundtlig information om muligheden for at deltage i nærværende studie og få udleveret en skriftlig deltagerinformation ved interesse. Hvis patienten beslutter sig for at deltage, vil den praktiserende læge bede patienten om et skriftligt samtykke jf. Komitésystemets fortrykte standardsamtykkeerklæring ”S4: Samtykkeerklæring til habile personer”. PL indhenter samtykke efter at have afgivet information. Patienten kan udbede sig betænkningstid og bestille ny tid hos sin praktiserende læge, evt. med bisidder, men vil ellers umiddelbart kunne give sit mundtlige og skriftlige samtykke til deltagelse i forsøget, hvorefter blodprøvetagning bestilles. Underskrevet, indskannet samtykkeerklæring sendes elektronisk til MOMA, AUH, hvorefter originalen kan destrueres hos praktiserende læge.

Patienten vil blive informeret om, at han når som helst kan trække sit samtykke tilbage. Relevante patienter vil blive indkaldt via e-Boks eller pr. brev til MR-skanning, ambulante svar og anden opfølgning. Patienten vil her samtykke ved fremmøde og i øvrigt, som efter gældende regler for håndtering af kliniske patienter og instruks for sikker kirurgi, blive anmodet løbende om samtykke til procedurer og indgreb umiddelbart før de foretages.

Offentliggørelse af resultater

Positive, negative såvel som inkonklusive resultater vil blive søgt publiceret i internationale, peer-reviewed tidsskrifter. Studiet vil blive anmeldt på www.clinicaltrials.gov.

Videnskabsetisk afsnit

Der rekrutteres voksne, habile personer. Nærværende forsøg skal identificere nye og mere præcise måder at opspore PCa på med udgangspunkt i individuelle risikofaktorer – også kaldet personlig medicin. Anvendelsen af mere specifikke biomarkører kombineret med state-of-the-art MR undersøgelse af prostata mhp. at påvise behandlingskrævende PCa, før det har spredt sig, har direkte fordele for de deltagende forsøgspersoner og vil kunne styrke diagnostikken i primærsektoren betydeligt for kommende patienter.

Patienter, der ender med at få foretaget MR skanning pga. forhøjede markører, vil, foruden MR skanningen, få fuld urologisk opfølgning. Risici forbundet med billeddiagnostik og urologisk udredning i dette studie vurderes at være lavere end for kliniske patienter henvist pga. forhøjet PSA, idet den negative prædiktive værdi for MR prostata vides at være > 95 % og der er tale om en ikke tidligere biopoteret population (se venligst redegørelse under afsnittet vedr. *’Risici, bivirkninger og ulemper på kort og lang sigt’* og *’Afvigelse fra standardbehandlingen’*).

Der er risiko for øget sygeliggørelse med psykosociale konsekvenser for forsøgspersonen i forbindelse med at få påvist en øget genetisk risiko uden, at der aktuelt påvises abnormitet ved MR eller urologisk udredning. Det projektgruppens vurdering, at fordele opvejer risici og ulemper i denne sammenhæng, idet fornøden opfølgning kan iværksættes for patienter i høj-risiko.

Oplysninger om erstatningsordning

Forsøget er omfattet af patienterstatningen.

References

- 1 Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la RG. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; **15**(1):3866-3871.
- 2 Yacoub JH, Verma S, Moulton JS, Eggener S, Aytakin O. Imaging-guided prostate biopsy: conventional and emerging techniques. *Radiographics* 2012; **32**(3):819-837.
- 3 Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001; **166**(3):856-860.
- 4 de Jesus CM, Correa LA, Padovani CR. Complications and risk factors in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Sao Paulo Med J* 2006; **124**(4):198-202.
- 5 Hambrock T, Futterer JJ, Huisman HJ, Hulsbergen-vandeKaa C, van Basten JP, van O, I et al. Thirty-two-channel coil 3T magnetic resonance-guided biopsies of prostate tumor suspicious regions identified on multimodality 3T magnetic resonance imaging: technique and feasibility. *Invest Radiol* 2008; **43**(10):686-694.
- 6 Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T et al. Three-tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012; **62**(5):902-909.
- 7 Krieger A, Csoma C, Iordachital II, Guion P, Singh AK, Fichtinger G et al. Design and preliminary accuracy studies of an MRI-guided transrectal prostate intervention system. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2007; **10**(Pt 2):59-67.
- 8 Engehausen DG, Engelhard K, Schwab SA, Uder M, Wach S, Wullich B et al. Magnetic resonance image-guided biopsies with a high detection rate of prostate cancer. *ScientificWorldJournal* 2012; **2012**:975971.
- 9 Jung AJ, Coakley FV, Shinohara K, Carroll PR, Kurhanewicz J, Cowan JE et al. Local staging of prostate cancer: comparative accuracy of T2-weighted endorectal MR imaging and transrectal ultrasound. *Clin Imaging* 2012; **36**(5):547-552.
- 10 Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011; **261**(1):46-66.
- 11 Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L et al. Image-Guided Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging-Derived Targets: A Systematic Review. *Eur Urol* 2012.
- 12 Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014; **66**(1):22-29.

- 13 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014: **384**(9959):2027-2035.
- 14 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009: **360**(13):1320-1328.
- 15 Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014: **46**(10):1103-1109.
- 16 Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* 2015: **16**(16):1667-1676.
- 17 Eklund M, et al. The Stockholm-3 model (STHLM3) can improve prostate cancer diagnostics in men aged 50-68 years compared with current clinical practice. *Eur Urol Focus* 2016.
- 18 Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol* 2011: **50 Suppl 1**:85-89.
- 19 Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, Savage C, Vickers AJ, Bjartell A. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncol* 2011: **50 Suppl 1**:61-75.
- 20 Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med* 2012: **4**(127):127rv3.
- 21 Velonas VM, Woo HH, dos Remedios CG, Assinder SJ. Current status of biomarkers for prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2013: **14**(6):11034-11060.
- 22 Pandha H, Sorensen KD, Orntoft TF, Langley S, Hoyer S, Borre M et al. Urinary engrailed-2 (EN2) levels predict tumour volume in men undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2012: **110**(6 Pt B):E287-E292.
- 23 Haldrup C, Mundbjerg K, Vestergaard EM, Lamy P, Wild P, Schulz WA et al. DNA methylation signatures for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy of clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013: **31**(26):3250-3258.
- 24 Haldrup C, Kosaka N, Ochiya T, Borre M, Hoyer S, Orntoft TF et al. Profiling of circulating microRNAs for prostate cancer biomarker discovery. *Drug Deliv Transl Res* 2014: **4**(1):19-30.
- 25 Kristensen H, Haldrup C, Strand S, Mundbjerg K, Mortensen MM, Thorsen K et al. Hypermethylation of the GABRE~miR-452~miR-224 promoter in prostate cancer predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2014: **20**(8):2169-2181.
- 26 Strand SH, Orntoft TF, Sorensen KD. Prognostic DNA methylation markers for prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2014: **15**(9):16544-16576.
- 27 Shariat SF, Karakiewicz PI, Margulis V, Kattan MW. Inventory of prostate cancer predictive tools. *Curr Opin Urol* 2008: **18**(3):279-296.

- 28 Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjoberg DD et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016; **34**(23):2705-2711.
- 29 Ohgiya Y, Suyama J, Seino N, Hashizume T, Kawahara M, Sai S et al. Diagnostic accuracy of ultra-high-b-value 3.0-T diffusion-weighted MR imaging for detection of prostate cancer. *Clin Imaging* 2012; **36**(5):526-531.
- 30 Mukai TO, Bro F, Pedersen KV, Vedsted P. [Use of prostate-specific antigen testing]. *Ugeskr Laeger* 2010; **172**(9):696-700.

Budget for projekt PRIMA 2017-2019

Bilag 2

"Tidlig og præcis opsporing af prostatakræft i almen praksis med nye biomarkører og multiparametrisk MR skanning (PRIMA)"

	2017/2018	2019	Hele perioden	Søges hos KEU
Drift				
Honorering af læger: 3000 gentest x konsultationspris á 138,94 kr:				-
ultimo 2017/primo 2018	208.410,00		208.410,00	208.410,00
1/1 2019 - 31/12 2019		208.410,00	208.410,00	208.410,00
Drift i alt	208.410,00	208.410,00	416.820,00	416.820,00
Total søges hos KEU	208.410,00	208.410,00	416.820,00	416.820,00