



AKTIVITETSRAPPORT

# Relapsprojektet 2015-2020

▪ Personlig medicin ved hæmatologisk kræft

Klinisk Implementeringsenhed, Hæmatologisk Afdeling



AALBORG UNIVERSITETSHOSPITAL  
– i gode hænder

# KOLOFON

## Relapsprojektet – Personlig Medicin ved hæmatologisk kræft AKTIVITETS RAPPORT 2015-2020

Version 1  
Marts 2021

### Redaktion

Martin Bøgsted

### Forfattere og bidragsydere (alfabetisk)

Anja Führer  
Anne Stidsholt Roug  
Anne Stoffersen Rytter  
Charles Vesteghem  
Helle Høholt  
Jane Ildal  
Karen Dybkær  
Lars Børty Nielsen  
Lise Tordrup Elkjær  
Mads Sønderkær  
Marianne Tang Severinsen  
Martin Bøgsted  
Mia Sommer  
Paw Jensen  
Pernille From Blindum  
Rasmus Froberg Brøndum  
Simon Christian Dahl  
Tarec Christoffer El-Galaly

### Layout

Design, Region Nordjylland  
Opsætning: Lise Tordrup Elkjær, Hæmatologisk Afdeling

### Udgiver

Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

### Oplag

Digitalt: <https://aalborguh.rn.dk/forskning/forskningsomraader/specialer/haematologi/relapsprojektet>  
Trykt eksemplar kan rekvireres hos [lit@rn.dk](mailto:lit@rn.dk)

### Yderligere oplysninger

Hæmatologisk Afdeling  
Aalborg Universitetshospital  
Forskningens Hus  
Sdr. Skovvej 15  
9000 Aalborg

[www.haematologi.rn.dk](http://www.haematologi.rn.dk)

# INDHOLD

<b>1 Indledning</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Kliniske protokoller</b> .....	<b>5</b>
Hypoteser og mål med relapsprojektet .....	5
<b>3 Organisering</b> .....	<b>6</b>
Projektledelse og sekretariat .....	6
Klinisk Implementeringsenhed .....	6
Hæmatologisk Biobank .....	6
Molekylærbiologisk Laboratorium .....	7
Gendiagnostik .....	7
Klinisk datavidenskab .....	8
Inklusion af patienter .....	10
Resultat af genom-analyserne .....	10
PrOnco og Beacon .....	10
PRO-analyser .....	11
Sundhedsøkonomi .....	11
<b>4 Forskeruddannelse</b> .....	<b>12</b>
Ph.d.-forløb .....	12
Studenterprojekter og postdocs .....	12
<b>5 Det fremtidige arbejde med personlig medicin</b> .....	<b>13</b>
<b>6 Publikationer</b> .....	<b>14</b>
Videnskabelige artikler .....	14
Populærvidenskabelige bidrag .....	15
<b>7 Projektgruppe og samarbejdspartnere</b> .....	<b>16</b>
Projektledelse .....	16
Afdelingsledelse .....	16
Kliniske funktioner .....	16
Laboratoriefunktioner .....	17
Samarbejdspartnere .....	17
<b>8 Efterskrift</b> .....	<b>19</b>

# 1 Indledning

Kræft opstår ved ændringer i en celledes gener og genudtryk, så den bliver fejlprogrammeret og er i stand til at dele sig uhæmmet og dermed være grobund for en voksende samling af celler, der danner en kræftsvulst. Sammensætningen af genetiske ændringer i kræftcellerne fra person til person kan være meget uensartet, hvilket betyder, at det varierer, hvilke behandlinger patienterne reagerer eller er resistente overfor. Man har dog udviklet en række tumorspecifikke behandlingsstrategier baseret på kendskabet til de erhvervede defekter i generne og deres udtryk, og den udvikling forventes at fortsætte med uformindsket styrke i fremtiden. Sådanne behandlingsstrategier kaldes personlig medicin.

Implementeringen af de nye muligheder for at undersøge kræftcellernes gener og deres udtryk kræver, udover ændringer i klinikken, også etablering af tidssvarende, klinisknære gendiagnostiske og bioinformatiske aktiviteter, tværfagligt samarbejde og ikke mindst opbygningen af patientcentrerede databaser som grundlag for et datastyret og evidensbaseret sundhedsvæsen.

De hæmatologiske kræftsygdomme, dvs. kræft i det bloddannende system, er hyppigt årsag til kræftrelaterede dødsfald. Derfor er det opmuntrende, at der aktuelt ses markante fremskridt i behandlingen på grund af introduktionen af en række nye lægemidler.

Baseret på en stor anerkendelse af Hæmatologisk Afdelings mangeårige forskning i behandlingsresistent hæmatologisk kræft og økonomisk velvilje fra hospitalsledelsen på Aalborg Universitetshospital, blev der i slutningen af 2015 afsat puljemidler til et fem års hæmatologisk kræftprojekt, der skulle implementere og analysere de nye teknikkers effekt på patientniveau samt, økonomiske og organisatoriske forhold. Projektet blev konkret implementeret til at omfatte patienter med genvækst af kræft, også kaldet relaps, samt patienter med progression af deres hæmatologiske sygdom. Målet var at etablere nye standarder, der supplerer den veldokumenterede primærbehandling. Forud for dette var "Relapsbehandling af udvalgte kræftsygdomme" i november 2013 blevet udpeget som en af Aalborg Universitetshospitals nye spydspidsfunktioner.

Projektet er påbegyndt 1. oktober 2015 og baserer sig på protokollerne ProGen og ProSeq, som begge er godkendt af Videnskabsetisk Komité for Region Nordjylland.

Implementeringen er et kvantespring for den moderne medicin og et paradigmeskift for sundhedsvæsenet, der nu er et skridt tættere på at kunne tilpasse behandlingen til patienternes personlige behov.

# 2 Kliniske protokoller

## Hypoteser og mål med relapsprojektet

Hypotesen for projektet er således, at man ved hjælp af en analyse af kræftsvulstens ændringer i gener og genudtryk på individuel basis kan forudsige effekten af kemoterapeutika.

Målet med projektet var at implementere en infrastruktur, der kan bidrage til at teste hypotesen. Implementeringen af et sådant projekt indbefatter, at man laver en omfattende kortlægning af tumorens og patientens normale gener for at kunne identificere, hvilke forskelle der er kræftspecifikke.

I projektet indgik også en undersøgelse af, om patienternes helbredsrelaterede livskvalitet bliver påvirket i løbet af behandling for tilbagefald og forværring af hæmatologisk kræftsygdom. Derudover ønskede vi at undersøge, hvilke symptomer på sygdom og behandling, der er fremherskende under og efter et behandlingsforløb.

Sådanne omfattende undersøgelser af væv og gener kræver godkendelse fra den videnskabetiske komité (VEK), der sikrer, at projektet bliver udført etisk forsvarligt. Herunder at der er lagt en plan for behørig information til patienterne. Projektet blev godkendt af VEK og implementeret via de to forsøgsprotokoller ProGen og ProSeq.

### ProGen

Ny klassifikation af maligne blodsygdomme – Implementering via et to-faset prospektivt registrerings- og valideringsstudie ved relaps, VEK jr. nr.: N-20150042, godkendt 25. september 2015.

### ProSeq

Prospektiv gensekventering og personlig medicin – ProSeq. Afprøvning af ny in vitro-gendiagnostik omfattende gensekventering, VEK jr. nr.: N-20160089, godkendt 16. februar 2017.

# 3 Organisering

Projektet blev organiseret i en række enheder med klart definerede opgaver. Nedenfor gives en kort beskrivelse af de enkelte enheder.

## Projektledelse og sekretariat

Relapsprojektet blev initieret og ledet af klinisk professor Hans Erik Johnsen i tæt samarbejde med professor i molekylærbiologi Karen Dybkær og professor i bioinformatik og statistik Martin Bøgsted. Karen Dybkær og Martin Bøgsted har været centrale figurer igennem hele projektet som ledere af henholdsvis den laboratoriemæssige del og den datavidenskabelige del af projektet.

Alle læger på Hæmatologisk Afdeling har været involveret i blandt andet arbejdet med at identificere patienter, der kunne indgå i protokollen. Det overordnede projektansvar overgik ved Hans' død den 17. maj 2018 til daværende ledende overlæge Paw Jensen, som varetog opgaven, indtil Marianne Tang Severinsen tiltrådte som forskningsansvarlig overlæge den 1. marts 2019. Marianne Tang Severinsen har herefter varetaget det overordnede ansvar og ledelsen af projektet i tæt samarbejde med Martin Bøgsted og Karen Dybkær.

Klinisk Implementeringsenhed, som i projektperioden har været et vigtigt element i at knytte den laboratoriemæssige og den kliniske verden sammen, blev fra projektets start ledet af overlæge Tarec Christoffer El-Galaly og siden af overlæge Anne Stidsholt Roug. Sekretariatsfunktionen har i hele projektperioden været varetaget af forskningssekretær Lise Tordrup Elkjær, som har været tovholder på projektets mange delelementer.

## Klinisk Implementeringsenhed

Klinisk Implementeringsenhed har varetaget screening af forsøgsparticipanter, patientinklusion, patientinformation, indhentning af samtykke, lavet en klinisk database og registreret kliniske data i den til projektet oprettede REDCap-database. Derudover har Klinisk Implementeringsenhed haft en koordinerende rolle i forhold til indsamling af biologisk materiale, herunder vævs-, blod- og knoglemarvsprøver, samt indsamling af spytp prøver, mundskrab og hudstansbiopsier. Dertil har Klinisk Implementeringsenhed varetaget indhentning og registrering af patientrapporterede data (PRO-data). Der har i størstedelen af projektets løbetid været tilknyttet to projektsygeplejersker og en deltidsansat speciallæge i hæmatologi. Resultater fra de gennemførte molekylærgenetiske undersøgelser er blevet præsenteret ved lokale tumorkonferencer for læger ansat på Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital. Klinisk Implementeringsenhed har igennem det sidste år, i tæt samarbejde med Afdeling for Molekylær Diagnostik og Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, arbejdet med implementering af personlig medicin som driftsfunktion ved Aalborg Universitetshospital.

## Hæmatologisk Biobank

Til relapsprojektet er der oprettet en forskningsbiobank, som modtager, oprenser og registrerer det vævs- og cellemateriale, der indgår i ProGen- og ProSeq-protokollerne. Til studiet inkluderes også normalt væv i form af en spytp prøve, mundskrab eller hudstansbiopsi. For prøvehåndtering og processering er der udarbejdet detaljerede standardprocedurer, som sikrer en hurtig og reproducerbar logistik og nedfrysning.

## Molekylærbiologisk Laboratorium

Vævs- og celleprøver fra hæmatologiske patienter, som er inkluderet i forskningsprojektet, haves fra Hæmatologisk Biobank eller Patologifdelingen. Målet er at oprense og sekventere arvemateriale i form af DNA, dvs. kortlægge arvematerialet, og måle aktiviteten af generne ved hjælp af RNA-sekventering. For nogle af de hæmatologiske kræftformer er forekomsten af syge celler i blod og marv ikke så høj i forhold til mængden af raske celler. Men fordi det alene er de syge cellers arvemateriale, der ønskes kortlagt og som danner basis for individuel behandlingsvurdering, har det været nødvendigt at isolere dem ved en højt specialiseret teknik, der kan adskille enkeltceller på basis af de proteiner, der udtrykkes på overfladen. Syge celler fra patienter med diagnoserne myelomatose, kronisk lymfatisk leukæmi og akut myeloid leukæmi er blevet isoleret ved brug af multiparametrisk fænotypning med flowcytometri og enkeltcellesortering for at få nok celler til sekventeringsanalyse. Fra de hæmatologiske kræftformer, som danner tumorvæv, er der udtaget materiale tre forskellige steder i tumor, så sekventeringsanalyserne kan give et så repræsentativt billede som muligt af, hvordan arvematerialet (DNA'et) ser ud for de syge celler. Det er nemlig et kendt fænomen, at kræftceller ændrer sig over tid, og at ikke alle kræftceller i en svulst ser helt ens ud i deres DNA/arvemateriale. DNA og RNA er oprenset på samme tid fra de samme celler, så eventuelle fejl i DNA-koden i et gen direkte kan sammenlignes med, hvor meget genet er udtrykt.

Hver enkelt person har sit helt eget DNA-arvemateriale, som for os allesammen indeholder variationer og fejl, uden at det af den grund gør os syge. Det er nødvendigt at have rask eller normalt DNA med i sekventeringsanalysen, så tumorspecifikke variationer kan identificeres. Det raske DNA er oprenset fra spytt, hudbiopsier eller sorterede celler fra blodet.

Efter omhyggelige analyser af DNA-kvalitet og mængde fra syge og raske celler gennemføres DNA-sekventering af alle de områder i arvematerialet, som koder for proteiner. DNA-fejl, som kun findes i kræftcellerne, kortlægges dermed meget præcist, også selv om de kun findes i en lille del af de syge celler. Udtrykket af de enkelte gener og større brud i kromosomerne kan bestemmes ved RNA-sekventering.

For udvalgte prøver sker klargøring til RNA-sekventering i Hæmatologisk Forskningslaboratorium. DNA- og RNA-sekventering foregår i starten ved eksternt firma men er efterhånden fuldstændigt overgået til Afdeling for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital.

## Gendiagnostik

Ved at bruge de informationer, der kommer ud af DNA- og RNA-sekventering, kan specifikke mutationsprofiler eller gensignaturer i den enkelte patients sygdomsramte væv tillade en ny vurdering af, om der er særlige muligheder for en målrettet behandling. Mutationsprofiler er DNA-ændringer, som kan påvirke, hvordan et gen ser ud, udtrykkes og fungerer, og specifikke DNA-ændringer kan være afgørende for at bestemme, hvilken type hæmatologisk kræft, en patient har, hvordan behandlingsmulighederne ser ud, og om der er helt specifikke behandlingsstoffer, som kan forventes at have effekt. Gensignaturer er RNA-ændringer, der kan understøtte en mere præcis diagnose, prognose og vurdering af, hvordan cellerne vil respondere på en given behandling. For at sikre en pålidelig bestemmelse af, hvordan mutationsprofiler for de syge celler ser ud, DNA-sekventeres tumor- og normalprøverne med gennemsnitlig læsedybde (antal gange hver DNA-base i arvematerialet er aflæst) på mindst 100x for tumor- og 50x for normalprøverne. RNA-sekventeringerne fra tumorprøven gennemføres med minimum 30 millioner læsninger i alt, så genudtryk af enkeltgener kan vurderes på robust vis.

## Klinisk datavidenskab

Formålet med datavidenskab er at etablere systematiske og så vidt muligt automatiserede metoder til at samle og analysere kliniske og genomiske data og føre dem tilbage til anvendelsen i klinikken. Det indebærer en tværvideenskabelig indsats på tværs af datamanagement, biostatistik og bioinformatik.

Til at støtte arbejdet med indsamling og generering af data samt muliggøre den efterfølgende brug og formidling af data har vi opbygget en brugerdefineret infrastruktur, hvor primært en REDCap-database benyttes til registrering og opbevaring af kliniske data og laboratedata og som platform for specialiserede projekter.

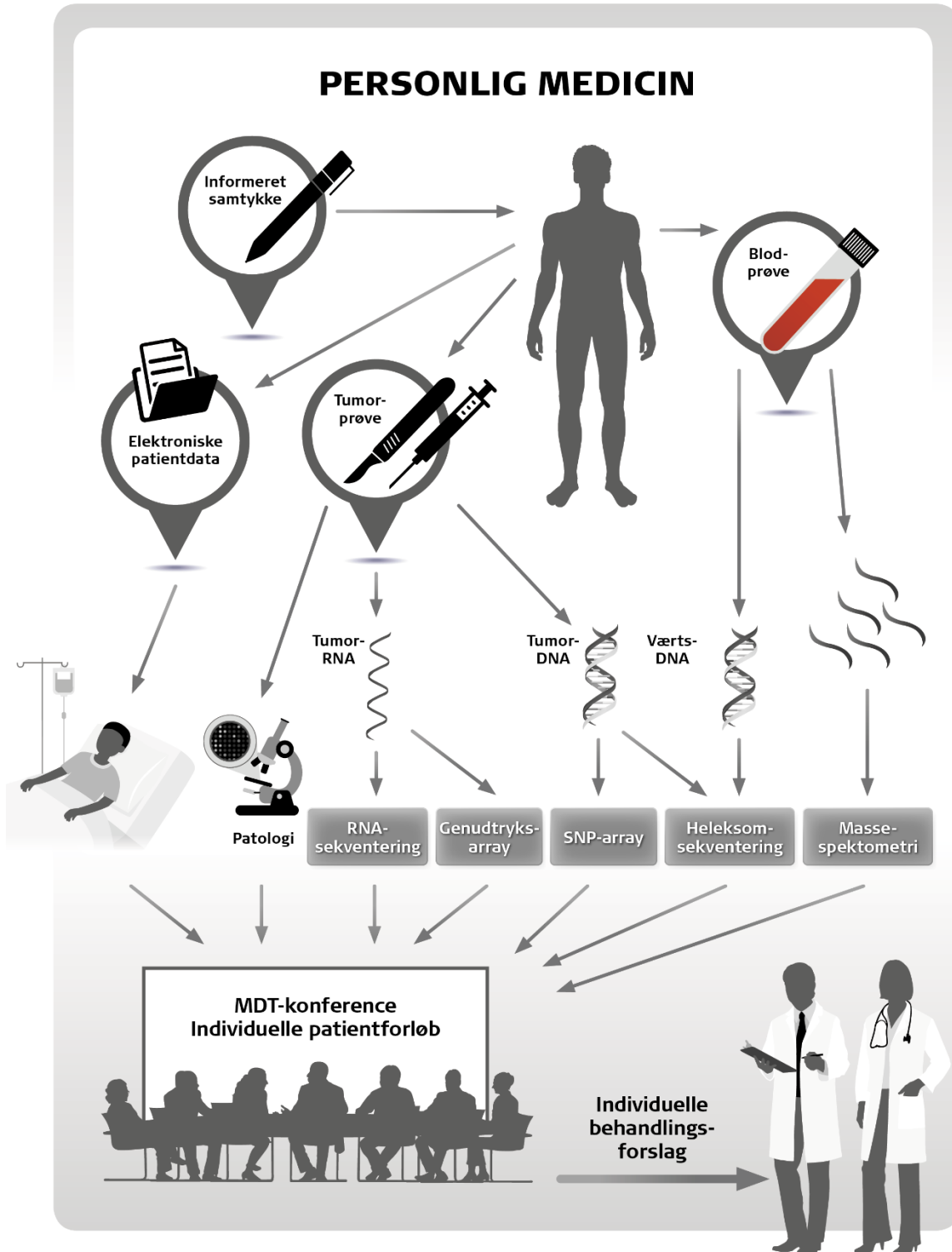
Derudover har vi udviklet en webbaseret platform, PrOnco, til opbevaring af og søgning i de genererede kræftspecifikke genetiske data. Platformen understøtter også kvalitetssikring af data i REDCap og sørger for at monitorere og strømline dataindsamlingen. PrOnco er udviklet til at kunne bruges igen i andre projekter om personlig medicin i hele Danmark, ligesom den indeholder en søgemaskine, der hjælper forskere og klinikere verden over med at finde patienter, der ligner deres med henblik på at indhente erfaringer fra patienter i dette projekt, samtidig med at patienternes identitet beskyttes.

Sekventeringsdata blev sendt til supercomputeren Computerome på Danmarks Tekniske Universitet og processeret og analyseret af bioinformatikere ved Hæmatologisk Afdeling i et standardiseret og kvalitetssikret analyse-workflow. Dette workflow, som er udarbejdet og testet i det nationale NEXT Bioinformatik-samarbejde, er baseret på fælles standarder for processing af sekventeringsdata. Herved bestemmes DNA-mutationer i kræftcellerne som har klinisk relevans, DNA-stabilitet i hele arvemassen vurderes i form af mikrosatellitstabilitetsstatus, og større brud i kromosomerne bestemmes ved RNA-sekventering. Systematisk analyse efter samme fremgangsmåde for hver inkluderet patient giver yderligere information om, hvor mange DNA-mutationer, der er i hele arvematerialet i form af tumormutationsbyrde, om der er områder i DNA'et, som er gået tabt, eller som ved en fejl er dupliseret i form af somatiske kopinummervariationer, og om der er særlige mønstre af mutationer i DNA, der kan indikere, hvorfor kræften er opstået i form af mutationssignaturer. Alle de påviste DNA-mutationer analyseres og vurderes nøje manuelt efter en standardiseret analyseprotokol.

Da mere målrettet behandling på den ene side har potentiale til at bringe omkostningerne til medicin ned, men på den anden side også forøge dem, blev der etableret et analyseapparat til at vurdere medicinomkostningerne til patienterne i studiet. Her kobles kliniske data fra REDCap-databasen med omkostningsdata fra Sygehusapoteket, Aalborg Universitetshospital.

For en oversigt over prøveforløbet, se Figur 1.

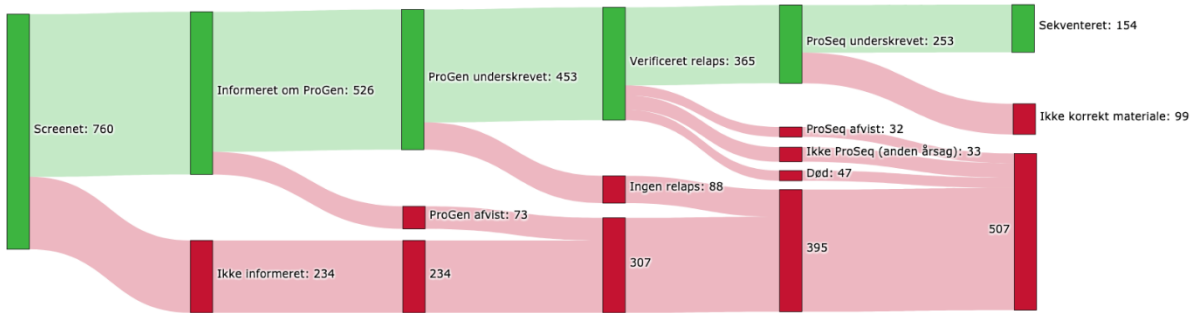




Figur 1. Illustration af prøverforløbet i personlig medicin fra patientinformation, vævsudtag, analyser og diagnostik samt individuelle behandlingsforslag, som drøftes på tværfagligt specialismøde (multidisciplinær teamkonference, MDT) og præsenteres for kliniker og patienten.

## Inklusion af patienter

I forsøgsperioden blev i alt 760 patienter med enten klinisk mistanke om, eller bekræftet, tilbagefald eller progression af hæmatologisk sygdom screenet for inklusion i ProGen. Af disse patienter accepterede 453 inklusion i ProGen og heraf havde 365 patienter verificeret tilbagefald eller progression af hæmatologisk sygdom. Patienterne blev efterfølgende tilbudt deltagelse i ProSeq. Her blev 253 patienter inkluderet, og i alt 154 patienter havde egnet tumorvæv til genomanalyser, se Figur 2. Patienter inkluderet i ProGen og ProSeq var fordelt på otte overordnede hæmatologiske maligne sygdomsgrupper, hvoraf de største udgjordes af diffust storcellet B-celle lymfom og myelomatose.



Figur 2

Antallet af inkluderede patienter kan følges gennem diagrammet. Man ser f.eks., at 760 patienter blev screenet for inklusion, at 526 patienter var egnede til at blive tilbudt inklusion i projektet, og at 453 af disse skrev under.

## Resultat af genom-analyserne

Analyseresultater af prøverne fra de første 92 patienter inkluderet i ProSeq, som er DNA- og RNA-sekventeret, viste, at forskellige specifikke DNA-varianter havde potentiel klinisk relevans i 62 % af de analyserede prøver, mens der var DNA-varianter med stærk klinisk relevans i 9,5 % af patienternes prøver. Med andre ord betyder det, at for mere end halvdelen af de inkluderede patienter var der klinisk relevant information om diagnose, prognose eller specifik behandlingsmulighed ved at analysere deres DNA og RNA med sekventering, men graden, af hvor klinisk relevant informationen er, varierer og er ikke altid underbygget med systematiske og randomiserede kliniske forsøg. For lige omkring hver tiende patient var der sekventeringsdata, som var af en karakter, der i kliniske studier er vurderet af stærk relevans, hvilket gør dem interessante i forhold til en individuel vurdering af behandlingsmuligheder. Frekvensen og tilstedeværelsen af de hyppigste genetiske varianter i de forskellige kræfttyper var i overensstemmelse med, hvad der er observeret i andre og tilsvarende studier. I modsætning til solide kræftformer som lunge- eller tarmkræft fandt vi ikke, at tumormutationsbyrden eller mikrosatellitinstabiliteten var vigtig for prognose eller respons hos hæmatologiske kræftpatienter.

## PrOnco og Beacon

Patienternes kliniske og genetiske data er lagt ind i PrOnco-plattformen og danner baggrund for en række forskningsprojekter, der f.eks. afdækker karakterisering og udvikling af tumorresistens. Derudover er det blevet muligt for forskere verden over at spørge via Beacon-systemet, om vi har set specifikke genændringer hos patienterne i relapsprojektet ([Beacon-network.org](http://Beacon-network.org)). Det betyder, at forskere kan henvende sig og deltage i samarbejdsprojekter om specifikke tumortyper.

## PRO-analyser

I projektet indgik analyse af patientrapporterede oplysninger (PRO). Formålet med PRO-projektet var at undersøge PRO-datas potentiale hos hæmatologiske kræftpatienter i løbet af deres sygdomsforløb og klarlægge, hvorvidt PRO-data kunne facilitere patient-centreret pleje og behandling i en personlig medicin-kontekst. PRO-studiet var således et longitudinelt, observationelt studie, der undersøgte mønstre i udviklingen af helbredsrelateret livskvalitet hos hæmatologiske patienter med tilbagefald eller forværret sygdom i løbet af det første år efter relapsdiagnosen. Vi fandt, at hæmatologiske patienter med relaps eller progressiv sygdom rapporterede moderate eller alvorlige symptomer og/eller funktionelle problemer ved baseline, og at nogle patienter oplevede forværring af helbredsrelateret livskvalitet 12 måneder efter relapsdiagnosen. Derudover viste PRO-studiet en sammenhæng mellem nedsat funktionsevne og estimeret overlevelse. Vi var således i stand til at identificere patienter med forværring i helbredsrelateret livskvalitet i løbet af relaps-behandlingen og dermed i stand til at understrege PRO-datas potentielle bidrag til en personlig medicin-strategi med henblik på at forbedre udfaldet for denne patientgruppe.

## Sundhedsøkonomi

Udgangspunktet for den sundhedsøkonomiske del af projektet var et ønske om at kortlægge medicinudgifterne ud fra spørgsmålene, om det var muligt at etablere det nødvendige datagrundlag for omkostnings-/effektanalyser til sammenligning af konventionel behandling med personlig medicin samt afgøre, hvor store de årlige medicinudgifter til relapsbehandling var i perioden.

Udgifterne til medicinsk behandling af hæmatologiske kræftpatienter er siden projektets start i 2015 fordoblet på Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital. Denne udvikling reflekterer indførelsen af nye og bedre behandlinger, som både forbedrer patienternes livskvalitet og overlevelse. Omkostningerne lægger dog et tiltagende pres på budgettet.

Da udgifterne til den medicinske behandling generelt opgøres på afdelingsniveau, er det ikke muligt at koble dem til de enkelte patienter og dermed forske i fx, hvem der modtager de dyre behandlinger, om der er ulighed i behandlingen på tværs af socioøkonomiske skel eller forudsige fremtidige udgifter.

De detaljerede registreringer af patienternes behandlinger i dette projekt har givet mulighed for at få omkostningen ned på individniveau. Dette har givet mulighed for at vurdere udgifterne til relapsbehandling i perioden og forstå, hvad der karakteriserer variationerne i patientomkostningerne. Indtil videre er der ikke udført en omkostnings-/effektanalyse af konventionel behandling mod personlig medicin ved sammenligning til de kliniske studier, der indførte den konventionelle behandling. Men det kunne overvejes i et fremtidigt studie, når datagrundlaget er blevet mere udbygget.

Et område, som er blevet undersøgt, er behandlingen af myelomatose. Her er kommet flere nye behandlingsvejledninger, og patienter med denne diagnose repræsenterer en gruppe, hvor der anvendes mange nye og dyre stoffer. Denne diagnosegruppe blev derfor valgt som pilotprojekt for opgørelse af omkostninger på individniveau. Vi indsamlede præcise opgørelser af behandlingen for 41 patienter med progredierende myelomatose, koblede disse med priser fra sygehusapoteket og prissatte indlæggelser, ambulante besøg, blodtransfusioner og autologe stamcelletransplantationer ud fra DRG-takster. Vi estimerede en gennemsnitlig 3-års omkostning fra første progression på 1,2 mio. DKK, men også en stor variation i omkostningerne grundet de heterogene behandlingsforløb.

# 4 Forskeruddannelse

## Ph.d.-forløb

### **Patient-reported outcome measures on the trajectory of haematological cancer**

**Mia Sommer, cand.scient.san., ph.d., Hæmatologisk Afdeling, 2017-2020**

Vejleder: Mette Grønkjær (Forskningsenhed for Klinisk Sygepleje)

Medvejledere: Tarec C. El-Galaly, Martin Bøgsted, Erik Elgaard Sørensen (Forskningsenhed for Klinisk Sygepleje)

### **Decision Support Tools for Precision Oncology**

**Charles Vesteghem, cand.scient., Hæmatologisk Afdeling, 2019-2022**

Vejleder: Martin Bøgsted

Medvejledere: Ursula Falkmer (Onkologisk Afdeling), Rasmus Froberg Brøndum, Karen Dybkær

### **The role of genetic alterations and immune surveillance in diffuse large B-cell lymphoma**

**Marijana Nestic, cand.scient., Hæmatologisk Afdeling, 2017-2021**

Vejleder: Karen Dybkær

Medvejledere: Martin Bøgsted, Inge Søkilde (Afdeling for Molekylær Diagnostik), Tarec C. El-Galaly

### **Targeting multidrug resistance mechanisms in Diffuse Large B-cell Lymphoma**

**Issa Ismail Issa, cand.polyt., Hæmatologisk Afdeling, 2020-2023**

Vejleder: Karen Dybkær

Medvejleder: Martin Bøgsted

## Studenterprojekter og postdocs

### **The molecular and proteome effects of Cisplatin on DNA damage response in diffuse large B-cell lymphoma**

**Hulda Haraldsdóttir, stud.polyt., Hæmatologisk Afdeling, 2020-2021**

Vejleder: Karen Dybkær

Medvejledere: Linnéa Schmidt, Issa Ismail Issa, Hanne Due Rasmussen, Allan Stensballe (AAU) og Christopher Aboo (AAU)

### **Genes controlling treatment resistance in aggressive malignant B-cell cancers**

**Postdoc: Linnéa Schmidt, cand.scient., ph.d., Klinisk Institut, Aalborg Universitet og Hæmatologisk Afdeling, Aalborg UH, 2019-**

Vejleder: Karen Dybkær

### **Molecular hallmarks of efficient bortezomib responders**

**Postdoc: Hanne Due, cand.scient., ph.d., Klinisk Institut, Aalborg Universitet og Hæmatologisk Afdeling, Aalborg UH, 2021-**

Vejleder: Karen Dybkær

# 5 Det fremtidige arbejde med personlig medicin

Der har i 2020 været fokus på at gøre personlig medicin til kræftpatienter til et standardtilbud, hvilket vil sige, at vi i løbet af året har overdraget relapsprojektets infrastruktur og personaleressourcer samt laboratoriemæssige og kliniske procedurer til Afdeling for Molekylær Diagnostik, og tilbuddet er blevet udbredt til Onkologisk Afdeling. Det betyder, at Aalborg Universitetshospital nu på lige fod med andre danske afdelinger deltager på de ugentlige nationale multidisciplinære teamkonferencer (MDT), hvor en række eksperter på tværs af landet vurderer behandlingsmulighederne for de enkelte patienter. Selve forskningsdelen videreføres nu med forskningsprotokollen ProSeq Cancer (VEK jr. nr.: N-20200018). Dataindsamlingen i projektet betyder, at vi på Aalborg Universitetshospital på sigt kan evaluere effekten af den lokale indsats, men også deltage i nationale og internationale forsøgsprotokoller inden for temaet.

Udover etableringen af en infrastruktur til gavn for patienterne har projektet ikke kun udviklet Hæmatologisk Forskningsafsnit fagligt, men også bidraget til en videreudvikling af hele kræftområdet på Aalborg Universitetshospital via massiv uddannelse og fokus på tværvideenskabeligt arbejde.

Med hensyn til den videre udvikling af personlig medicin har vi indtil nu kun set toppen af isbjerget. Via relapsprojektet er Hæmatologisk Afdeling blevet en betydelig aktør indenfor personlig medicin. Vi deltager f.eks. i en række protokoller med elementer af personlig medicin, f.eks. DCCCs Center for Præcisionsmedicin i Blodkræft og et Knæk Cancer projekt om genetisk karakterisering af B-celle-maligniteter med fokus på resistent CLL.

Indsigten i hvordan DNA-mutationsprofiler og RNA-signaturer kan bruges til mere præcis diagnosticering, prognosevurdering og prædiktion af behandlingsrespons har udmøntet sig i samarbejde med større kliniske behandlingskonsortier (f.eks. Remodl-B fase III) til afdækning af, hvordan molekulære kendetegn ser ud for patienter med diffus storcellet B-celle lymfom, som har effektivt respons på behandling med bortezomib. PrOnco-platformen har også affødt en del samarbejdsprojekter. Den bliver bl.a. brugt i DCCC-centret, men vi er også begyndt at udvikle dens funktionalitet i samarbejde med Molekylær Medicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. Derudover har vi deltaget i en række udvalg under den Nationale Strategi for Personlig Medicin.

Vi forventer, at personlig medicin, baseret ikke blot på genetiske data, men også bredt på alle sundhedsdata, vil accelerere i fremtiden. Gennem relapsprojektet er det vores opfattelse, at Region Nordjylland har fået et stærkt udgangspunkt for at møde fremtidens udfordringer. Men udviklingen går stærkt, så det er alfa og omega, at vi hele tiden følger med og sikrer finansiering til området. Regionsrådet og Hospitalsledelsen har da også i flere omgange sikret yderligere fremtidig finansiering af området.

# 6 Publikationer

## Videnskabelige artikler

### Peer-reviewed (fagfællebedømte)

**Børtly Nielsen L, Brøndum RF, Bøgsted M.** ccostr: An R package for estimating mean costs with censored data. *Journal of open source software*. 2019 Sep 5. doi: 10.21105/joss.01593.

**Bødker JS, Sønderkær M, Vesteghem C, Schmitz A, Brøndum RF, Sommer M, Rytter AS, Nielsen MM, Madsen J, Jensen P, Pedersen IS, Grubach L, Severinsen MT, Roug AS, El-Galaly TC, Dybkær K, Bøgsted M.** Development of a Precision Medicine Workflow in Hematological Cancers, Aalborg University Hospital, Denmark. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 29;12(2). pii: E312. doi: 10.3390/cancers12020312. PubMed PMID: 32013121.

**Nesic M, El-Galaly TC, Bøgsted M, Pedersen IS, Dybkær K.** Mutational landscape of immune surveillance genes in diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1080/17474086.2020.1755958. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32293210.

**Vesteghem C, Brøndum RF, Sønderkær M, Sommer M, Schmitz A, Bødker JS, Dybkær K, El-Galaly TC, Bøgsted M.** Implementing the FAIR Data Principles in precision oncology: review of supporting initiatives. *Brief Bioinform*. 2020 May 21;21(3):936-945. doi: 10.1093/bib/bbz044. PMID: 31263868; PMCID: PMC7299292

**Sommer M, Nielsen LK, Nielsen LB, Brøndum RF, Nielsen MM, Rytter AS, Vesteghem C, Severinsen MT, El-Galaly TC, Bøgsted M, Grønkjær M, Jørgensen L.** The use of patient-reported outcomes in precision medicine and hematological cancer patients with relapse or progressive disease – a longitudinal observational study. *Technical report, to be submitted*.

**Vesteghem C, Brøndum RF, Sønderkær M, Bødker JS, Schmitz A, Pedersen IS, Pedersen AS, Sommer M, Rytter AS, Nielsen MM, Ladekarl M, Severinsen MT, Kybkær K, El-Galaly TC, Roug AS, Bøgsted M.** PrOnco: A solution for data integration and reporting in precision oncology. *Technical report, to be submitted*.

**Brøndum RF, Vestergaard AS, Børtly L, Vesteghem C, Rytter AS, Nielsen MM, Severinsen MT, Jensen P, Gregersen H, El-Galaly TC, Dybkær K, Ehlers LH, Bøgsted M, Roug AS.** Direct costs of antineoplastic and supportive treatment for progressive multiple myeloma in a tax-based healthcare system. *Submitted*.

### Non peer-reviewed (ikke fagfællebedømte)

**Brøndum RF, Dybkær K, Bøgsted M.** Realiseringen af personlig medicin i Danmark – hvad kræves der fra et bioinformatisk synspunkt? *Best Practice*, april 2017.

**Johnsen HE, Dybkær K, Bøgsted M, El-Galaly TC.** Precision Medicine - Implementering af individualiseret behandling og vidensdatabase for hæmatologiske patienter med relaps. *Best Practice*, juli 2016.

## Populærvideenskabelige bidrag

### Aviser og internet

[Personlig medicin skal give mere effektiv kræftbehandling, TV2 Nord, 18 januar 2016](#)

[Personlig medicin skal forbedre kræftbehandling, Dagens Medicin, 19. januar 2016](#)

[Personlig medicin mod kræft, Nordjyske Stiftstidende, 20. januar 2016](#)

[Aalborgforskere viser vejen for personlig kræftbehandling, TV2 Nord, 28. oktober 2016](#)

[Hjemmeside bringer individuel kræftbehandling et skridt nærmere, Dagens Medicin, 11. november 2016](#)

[Modstandsdygtige kræftsvulster får kamp til stregen, Nordjyske Stiftstidende, 23. juni 2018](#)

[Gen-data fra 150 nordjyske hæmatologiske patienter går verden rundt, Hæmatologisk Tidsskrift, 27. oktober 2020](#)

### Aalborg Universitetshospital

[Aalborgforskere viser vejen for personlig kræftbehandling, 28. oktober 2016](#)

[Genanalyse skal føre til målrettet kræftbehandling, 16. november 2016](#)

[Nordjyske kræftdata deles i global søgemaskine, 10. september 2020](#)

[Ph.d.-forsvar ved Mia Sommer, 22. oktober 2020](#)

[Personlig medicin har indtaget nordjyske hospitaler, 18. december 2020](#)

### TV

[Projekt giver håb for kræftramte, TV2 Nord \(via dropbox\), 18. december 2020](#)

### Podcast

[Når medicinen bliver personlig, Sundhedstegn, Region Nordjylland, 23. oktober 2020](#)

Kan også streames via <https://podcast24.dk/episoder/sundhedstegn/nar-medicinen-bliver-personlig>

### Sociale Medier

[Det her er godt nyt for kræftbehandling, 19. september 2020](#)

# 7 Projektgruppe og samarbejdspartnere

## Projektledelse

- Hans Erik Johnsen, klinisk professor, overlæge, dr. med. (projektleder fra 2015 til sin død i maj 2018)
- Paw Jensen, tidligere ledende overlæge, Hæmatologisk Afdeling (2015-november 2020), projektleder maj 2018-februar 2019.
- Marianne Tang Severinsen, forskningsansvarlig overlæge, klinisk lektor, ph.d. (projektleder fra 1. marts 2019 og frem til projektets afslutning)
- Tarec Christoffer El-Galaly, klinisk professor, overlæge, dr. med., leder af KIE 2015-2018
- Anne S. Roug, klinisk lektor, overlæge, ph.d., leder af KIE 2018-2020
- Martin Bøgsted, professor, cand.scient., ph.d., leder af Klinisk Datavidenskab
- Karen Dybkær, professor, cand.scient., ph.d., leder af molekylærbiologisk laboratorium
- Lise Tordrup Elkjær, sekretær for projektledelsen, Hæmatologisk Afdeling og Klinisk Kræftforskningscenter

## Afdelingsledelse

- Jakob Madsen, ledende overlæge, Hæmatologisk Afdeling (november 2020-)
- June Korup, afsnitsledende sygeplejerske, Hæmatologisk Afdelings ambulatorium og dagafsnit (2 Øst)
- Majbritt Bøgh Riis, afsnitsledende sygeplejerske, Hæmatologisk Afdelings sengeafsnit (7 Vest)

## Kliniske funktioner

### Klinisk Implementeringsenhed (KIE)

- Tarec Christoffer El-Galaly, klinisk professor, overlæge, dr. med., leder af Klinisk Implementeringsenhed (2015-2018)
- Anne Stidsholt Roug, klinisk lektor, overlæge, ph.d., leder af Klinisk Implementeringsenhed (2018-2020)
- Camilla Baggesen, klinisk projektsygeplejerske
- Mia Sommer, cand.scient.san., ph.d., klinisk projektsygeplejerske
- Cecilie Caland Nielsen, cand.scient.san.publ., klinisk projektsygeplejerske
- Marlene Maria Nielsen, cand.scient.san.publ., klinisk projektsygeplejerske
- Anne Stoffersen Rytter, cand.scient.san.publ., klinisk projektsygeplejerske
- Pernille From Blindum, cand.scient.san.publ., klinisk projektsygeplejerske

### Klinisk Forskningsenhed (KFE)

Klinisk Forskningsenhed deltog som referencegruppe og bestod af:

- Marianne Tang Severinsen, overlæge, ph.d., leder af Klinisk Forskningsenhed (2015-2017)
- Henrik Gregersen, overlæge, ph.d., leder af Klinisk Forskningsenhed (2018-)
- Ulla Kjær, ledende projektsygeplejerske, Klinisk Forskningsenhed (2015-2019)
- Charlotte Schmidt Skov, ledende projektsygeplejerske, Klinisk Forskningsenhed (2019-)



## Laboratoriefunktioner

### Molekylærbiologisk Laboratorium

- Karen Dybkær, professor, cand.scient., ph.d., molekylærbiolog, Hæmatologisk Forskningsafsnit/Klinisk Institut, leder af Molekylærbiologisk Laboratorium
- Julie Støve Bødker, molekylærbiolog, cand.scient., ph.d.
- Alexander Schmitz, molekylærbiolog, dr.rer.nat
- Anette Eisenhardt Rasmussen, forskningsbioanalytiker
- Zuzana Valnickova Hansen, forskningsbioanalytiker
- Helle Høholt, forskningsbioanalytiker
- Louise Hvilshøj Madsen, forskningslaborant
- Henning Sand Christensen, forskningsbioanalytiker
- Jane Ildal, forskningslaboratorietekniker
- Anja Führer, forskningsbioanalytiker

### Klinisk Datavidenskab

- Martin Bøgsted, professor, cand.scient., ph.d., senior biostatistiker, Hæmatologisk Forskningsafsnit/Klinisk Institut, leder af Klinisk Datavidenskab.
- Rasmus Froberg Brøndum, senior bioinformatiker, cand.scient., ph.d.
- Mette Dahl Bendtsen, statistiker, cand.scient.oecon.
- Mads Sønderkær, senior bioinformatiker, cand.scient., ph.d.
- Charles Vesteghem, løsningsarkitekt, cand.scient.
- Anders Sune Pedersen, softwareudvikler, cand.scient., ph.d.
- Louise Pedersen Pilgaard, softwareudvikler, cand.polyt.
- Simon Christian Dahl, softwareudvikler, cand.scient.med.
- Lars Børty Nielsen, sundhedsøkonom, cand.oecon.
- Henrik Vitus Bering Laursen, sundhedsøkonom, cand.scient. med.
- Jonatan Groth Frausing, studentermedhjælper, stud.scient.

## Samarbejdspartnere

### Afdeling for Molekylær Diagnostik, Aalborg UH

- Henrik Krarup, professor, overlæge, ph.d.
- Inge Søkilde Pedersen, professor, cand.scient., ph.d.

### Onkologisk Afdeling, Aalborg UH

- Ursula Falkmer, professor, overlæge, ph.d.
- Morten Ladekarl, professor, overlæge, ph.d.

### Patologiafdelingen, Aalborg UH

- Preben Johansen, overlæge
- Lykke Grubach, cand.scient., molekylærbiolog
- Anja Høegh Brüggmann, ledende overlæge, ph.d.

**Klinisk Kræftforskningscenter, Aalborg UH**


Tak til alle medlemmer af Klinisk Kræftforskningscenter, under ledelse af Ursula Falkmer, der i alle årene har støttet op om projektet.

**Danish Center for Healthcare Improvements, Aalborg Universitet**

- Lars Holger Ehlers, professor, ph.d.
- Anne Sig Sørensen, adjunkt, ph.d.

# 8 Efterskrift

Tak til klinisk professor Hans Erik Johnsen, der var leder af relapsprojektet fra starten i 2015 til sin død den 17. maj 2018. Det var Hans, der gjorde projektet muligt med sin energi og visionære indsigt. Hans var ikke blot leder, men sørgede for at inkludere alle deltagere i centrale beslutninger om projektet, så det kunne fortsætte og afsluttes uden hans involvering. Det har lykkedes til fulde, og der er ingen tvivl om, at dette pionerarbejde vil sætte sig spor i kræftbehandlingen mange år fremover på Aalborg Universitetshospital.



Relapsprojektet 2015-2020  
- Personlig medicin ved  
hæmatologisk kræft

Klinik Kirurgi og Kræftbehandling  
Hæmatologisk Afdeling  
Personlig Medicin  
Sdr. Skovvej 15  
9000 Aalborg  
[www.haematologi.rn.dk](http://www.haematologi.rn.dk)

Marts 2021



AALBORG UNIVERSITETSHOSPITAL  
- i gode hænder