



Folke Hermansens Fond til fremme av kreftforskning ved Stavanger Universitetssykehus ble opprettet i 2006. Fondet har som formål gjennom økonomisk støtte   styrke praktisk forskning, studier, undervisning, publisering og annet arbeid med tilknytning til kreftforskning ved Stavanger Universitetssykehus

INNHold

Om Folke Hermansen	2
Fra styret.....	3
Tildelinger fra Folkefondet.....	5
Doktorgrader	8
Publikasjoner.....	10
Betydningen av Folkefondet for kreftforskningen.....	14
Rapporter fra prosjektene.....	18

Folke Hermansen

Folke Hermansen døde 5. oktober 2006, 61 år gammel. Kun seks uker tidligere ble han hastig innlagt på Stavanger Universitetssjukehus, og fikk helt uventet diagnosen kreft. Oppholdet på K1-avdelingen på sykehuset gjorde sterkt inntrykk på ham. Kort før han gikk bort etablerte han Folke Hermansens fond til fremme av kreftforskningen ved Stavanger Universitetssjukehus som et verdig punktum på sitt samfunnsengasjerte virke.

23 år gammel overtok han Elektrosenteret, som da var nær en konkurs. Med en helt usedvanlig innsats og energi sørget han for at forretningen vokste raskt, samtidig som han ved siden av arbeidet tok artium som privatist.

Han var engasjert i lokalpolitikk, og spesielt næringspolitikk sto ham nær. I to perioder var han med i Stavanger bystyre for Høyre, og han hadde verv som styreformann i Hetland Sparebank, Handelsfinans og nestformann i Rogalandsbanken. Han kjøpte Hotell Atlantic og solgte det senere videre. Han hadde også i flere år en større aksjepost i Stavanger Aftenblad.

På slutten av 1980-årene solgte han Elektrosenteret, og ble hovedaksjonær – og snart eiere i Det Stavangerske Damskibsselskab, DSD. Et nytt selskap skulle få en kraftig videreutvikling under hans drivende ledelse. Internasjonal shipping ble satsingsområdet fra tidlig på 1990-tallet. I 2006 hadde DSD over 500 ansatte og en omsetning på 1 milliard kroner. I 2005 feiret ”Selskabet” 150 år. Gjennom DSD eier Folke Hermansen AS også 40 prosent av HSD ASA og 60 prosent av Norlines.

Hans forretningstift brakte ham også inn i andre satsingsområder. Han overtok selskapet Rogalandsdata, dømte det om til Alliansen, og vitaliserte selskapet med stor kraft, før det i 2006 ble solgt videre. Det samme kan sies om hans engasjement i Nor Cargo. Innen eiendom viste han tilsvarende egenskaper, og gjennom selskapet Folke Hermansen A/S eide han flere velkjente bygg, som DSD-bygget på Børehaugen, Ankerbygget og Politihuset i Sandnes. Folke Hermansen satt i nesten 60 interne og eksterne styrever og råd, og hadde likevel alltid tid når noen trengte et råd eller støtte.

Han var sjenerøs og bød på seg selv. Han støttet opp om byens utvikling med store gaver, som 5 millioner til et professorat i Informatikk til det nyetablerte Universitetet i Stavanger, 10 millioner kroner til Konserthuset og en betydelig sum til etableringen av Viking Stadion

Han var en ”folkelig” og jovial person, som snakket like ivrig om bunnsmøring av robåten som kontrahering av 110.000-tonnere til 50-60 millioner dollar. Han var en miljøskaper og gledesspreder. Alle som møtte Folke Hermansen i sosial sammenheng, fikk bruke lattermusklene så det holdt. Historiene ville ikke passet inn alle steder, men de passet alltid til anledningen.

Han hadde forberedt seg og gledet seg til å jakte på det store naturområdet Vestre Vollane på Hardangervidda, som han kjøpte kort før han gikk bort. Han hadde tatt jegerprøven og gått inn nye fjellsko. Han hadde invitert venner og kjente til å tilbringe tid sammen med seg der, men skulle aldri få oppleve denne naturperlen som jaktområde.

Hytta på Sjernarøy hadde en spesiell plass hos Folke Hermansen. Han og familien benyttet dette stedet hele året. Og en stor venneflokk fikk oppleve hans kokkekunster.

Mest av alt huskes han som en alltid tilstedeværende venn, en omsorgsfull og oppofrende far og en hengiven ektemann. Han etterlater seg kone og to gutter på tre og seks år, samt fire voksne barn og barnebarn, mor, en søster, svoger og mange venner.

(Etter minneord av Steinar Olsen i *Stavanger Aftenblad* 6. oktober 2006)

Fra styret

Folke Hermansens Fond til fremme av kreftforskning ved Stavanger Universitetssjukehus (SUS) ble opprettet i 2006. Fondet har som formål gjennom økonomisk støtte å styrke praktisk forskning, studier, undervisning, publisering og annet arbeid med tilknytning til kreftforskning ved SUS – med langsiktig målsetning å bidra til utryddelse av kreft. Spesielt vektlegges forskning knyttet til diagnostikk, behandling og pleie av kreftpasienter.

Fondet skal bidra til kompetanseheving gjennom:

- at veilederkompetansen for kreftforskning styrkes ved SUS
- at det avlegges flere doktorgrader og publiseres et økt antall kvalitetssikrede forskningsartikler
- å virke som katalysator i å hente ut potensialet innen forskningskonsortiet mellom SUS og Rikshospitalet-Radiumhospitalet Helse Foretak (RRHF) og M.D. Anderson Cancer Clinic (MDACC), Houston, Texas.

Fondets støtte skal komme i tillegg til annen oppnåelig økonomisk støtte. Det er således et mål at en generell styrking av aktuelle kreftforskingsmiljøer ved SUS også skal lede til at disse miljøene kvalifiserer seg til å oppnå større grad av ekstern støtte, spesielt fra Kreftforeningen, Helse Vest og Forskningsrådet.

Det er et mål at Fondets virksomhet oppleves som så meningsfull at andre givere vil bidra til ytterligere oppbygging av kapitalen som ved stiftelsen i 2006 var på kr. 50 millioner. Målet har vært at bevilgningsrammen kunne opprettholdes på et høyt nivå og eventuelt økes. I sitt 10-årige virke har Folkefondet delt ut 34,6 millioner kroner til 49 prosjekt. Fondet har samtidig mottatt gaver på til sammen kr. 8,350 millioner gjennom disse årene.

Fondets kapital forvaltes etter sunne etiske prinsipper og med lav risiko.

Fondet hadde – takket være målrettet forvaltning – ved inngangen til 2016 en saldo på kr. 56 millioner. Virkningen av midlene framkommer av forskningsrapporten fra SUS som følger etter denne innledningen.

Folkefondet har en årlig søknadsfrist, og søknadene vurderes og innstilles av en ekstern vurderingskomite.

Styret har ved tildeling av forskningsmidler særlig søkt å stimulere forskningsområder hvor forholdene for praktisk nytteverdi måtte være relativt best til stede, eksemplifisert ved:

- Resultat-registre etter behandling av kreftpasienter i Rogaland.
- Systematisk innsamling av biologisk materiale fra kreftpasienter ved SUS.
- Studier av prognostiske faktorer basert på undersøkelser av primærsvulster eller spredningssvulster.
- Vitenskapelig utprøving av nye undersøkelses- eller behandlingsmetoder som etableres ved SUS.
- Utnytte potensialet innen forskningskonsortiet mellom SUS, Oslo Universitetssykehus og M.D. Anderson Cancer Clinic (MDACC).

Det er med stor tilfredshet og helt i Folke Hermansens ånd at styret for Folke Hermansens Fond kan formidle rapportene fra SUS om hvilke resultater midlene fra Fondet har gitt i antall doktorgrader og publikasjoner. Tilbakemeldingene viser at disse har vært av stor betydning for kreftforskningen ved SUS – til beste for regionens befolkning.

Takk til Forskningsavdelingen ved SUS for utarbeidelsen av rapporten.

Styrer takker også Folkefondets forvaltningskomité for god forvaltning.

Styret i Folkefondet 2016

Tore Lærdal (styreleder) Steinar Olsen Frøydis Langmark Endre Hermansen

Stein Tore Nilsen Bjørnar Gilje Jostein Soland (daglig leder)



Kreftforskning er nøyaktighetsarbeid som legger grunnlag for ny viten som kommer pasientene til gode.

Tildelinger fra Folkefondet

De årlige bevilgningene fra Folkefondet fremgår av denne tabellen fra Stavanger Universitetssjukehus:

År	Søker	Prosjekt	Type støtte	Beløp
2007	Jan PA Baak	Regression prediction in patients with high grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2-3): A proteomics analysis.	Phd stipend	500 000
2007	Jan PA Baak	Early breast cancer prognostication by genomics and proteomics	Phd stipend og driftsmidler	500 000
2007	Sumit Roy	Vasculo-interstitial thermotherapy; proof of concept.	Driftsmidler	240 000
2007	Oddmund Nordgård	Evaluation of GISP, a novel gastro-intestinal-specific protein, as a target for immunohistochemical detection of colon cancer lymph node metastases.	Driftsmidler	250 000
2007	Oddmund Nordgård	Mikrometastaser til vaktpost-lymfeknuter ved tykktarmskreft.	Driftsmidler	250 000
2007	Kathinka Dæhli Kurz	Dynamisk MR-mamma; ny protokoll for økt sensitivitet og spesifitet med kombinert perfusjon og dynamisk analyse.	Driftsmidler/ Utstyr	2 000 000
2007	Jon Arne Søreide	Palliativ kirurgisk kreftbehandling innen gastro- enterologisk fagområde – omfang og effekter	Driftsmidler	500 000
2007	Jon Arne Søreide	Levermetastaser og pankreaskreft – kir.beh i en populasjonsbasert tidskohort (1987-2006) & tumor- biologiske forhold i primær- og sek.svulster i lever.	Driftsmidler	250 000
2007	Bjørn Øglænd	Ungdomsstudien: Stavangerstudien.	Phd stipend og driftsmidler	450 000
2007	Hartwig Kørner	Laparoskopi-assistert kirurgi for kolorektal kreft	Driftsmidler	200 000
2008	Bjørn Steinar Nedrebø	Colon cancer in Norway: current standards, challenges and future improvements.	Phd stipend og driftsmidler	2 550 000
2008	Lars J. Vatten	Preeclampsia in pregnancy and risk factors of breast cancer as measured in the mother and in the female offspring in puberty.	Driftsmidler og studieopphold	400 000
2008	Bjørn Naume	Targeting treatment of metastatic breast cancer cells by characterisation of circulating tumor cells (CTCs).	Driftsmidler og studieopphold	400 000
2008	Peter Meyer	Kliniske faktorer og immunhistokjemiske markører som prognostiske faktorer ved diffust storcellet lymfom.	Driftsmidler	180 000
2008	Sumit Roy	MTandem radiofrequency ablation and radiotherapy for the treatment of medically inoperable early non-small cell lung cancer: a pilot study.	Driftsmidler	485 000
2010	Simon Møller	Dissecting the molecular relationship of DJ-1 in tumorigenesis and Parkinsons Disease using multiple model systems	Postdoc stipend	750 000
2010	Simon Møller	The use of zebrafish as a new model for studying human disease.	Driftsmidler	193 000
2010	Oddmund Nordgård	Molekylær påvisning av mikroskopisk kreftsykdom i blod og regionale lymfeknuter fra pasienter som opereres for ikke-småcellet lungekreft.	Driftsmidler	250 000
2010	Emiel Janssen	Hypermethylation in Endometrial cancer	Driftsmidler	79 000
2011	Hartwig Kørner	Implementation of laparoscopy-assisted surgery for colon cancer (Kjartan Stormark)	Phd stipend	2 175 000
2011	Håvard Søiland	Improvement of tamoxifen breast cancer treatment by TDM and better patient selection by means of genotyping	Postdoc stipend og driftsmidler	550 000

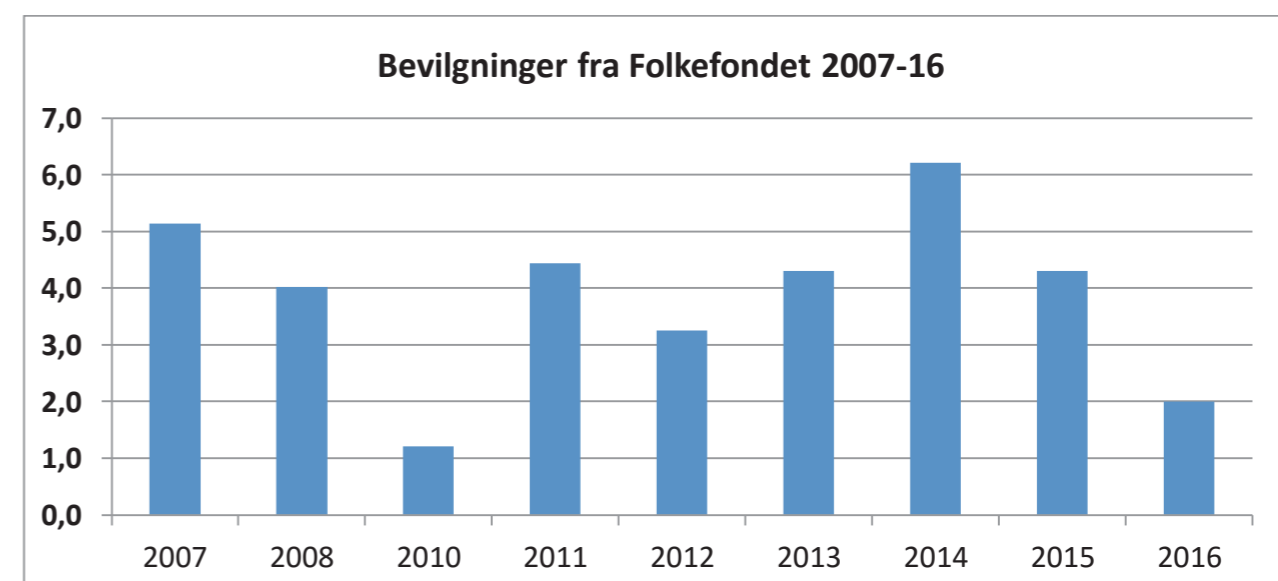
2011	Kjetil Søreide	Prognostisk betydning av genomprofiling med array comparativ genomhybridisering for kurativt opererte pasienter med colon cancer.	Postdoc stipend og driftsmidler	1 150 000
2011	Svein Joar A Johnsen	Maligne blodsykdommer ved primært Sjøgrens syndrom (PSS)	Driftsmidler og studieopphold	148 660
2011	Roald Omdal	Karakterisering av lymfomets antistoff hos pasienter med primært Sjøgrens syndrom	Driftsmidler	420 000
2012	Jon Arne Søreide	Kirurgisk kreftforskning - studiesykepleier	Forsknings-sykepleier	600 000
2012	Håvard Søiland	Adjuvant endokrin behandling ved brystkreft – steroidmetabolisme, bivirkninger og compliance	Driftsmidler	200 000
2012	Ingunn W. Jolma	Langtidsoverlevelse etter kirurgi for stadium II/III kolorektal cancer regulering av surviving/TERT og prognostisk betydning	Postdoc stipend og driftsmidler	900 000
2012	Umbreen Yousaf	A novel therapy for locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer based on nanoparticle albumin-bound paclitaxel and gemcitabine.	Phd stipend og Utenlandsstipend	1 000 000
2012	Kjetil Søreide	Immunprofiling av kolorektal cancer	Driftsmidler	350 000
2012	Rune Smaaland	A novel therapy for locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer based on nanoparticle albumin-bound paclitaxel and gemcitabine.	Driftsmidler	200 000
2013	Rune Smaaland	A novel therapy for locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer based on nanoparticle albumin-bound paclitaxel and gemcitabine.	Driftsmidler	300 000
2013	Håvard Søiland	Prospective Breast Cancer Biobanking	Driftsmidler	500 000
2013	Kristin Jonsdottir	Micro RNA's as prognosticators and predictors in breast cancer	Driftsmidler	2 700 000
2013	Marianne Berg	Klinisk relevans av instabilitet i tetranukleotider og mutasjon/endret ekspresjon i MSH3-genet i celler fra svulster i colon.	Postdoc stipend og driftsmidler	300 000
2013	Kirsten Lode	I am not the same - womens experiences of breast cancer: Implementation and evaluation of an expressive writing intervention.	Driftsmidler og studieopphold	300 000
2013	Johan Vikstrøm	Hjerte- og lungedoser ved intensitetsmodulert og respirasjonsstyrt strålebehandling av brystkreftpasienter	Driftsmidler	200 000
2014	Jon Arne Søreide	Generell biobank for solid tumors at Stavanger University Hospital.	Driftsmidler	700 000
2014	Emiel Janssen	Micro RNA-s as predictors for tamoxifen response in breast cancer.	Phd stipend og driftsmidler	2 209 000
2014	Håvard Søiland	Prospective breast cancer biobanking - klinisk betydning av sirkulerende biomarkører i langtidsoppfølging av operable brystkreftpasienter.	Driftsmidler	200 000
2014	Irene Tveiterås Øvestad	Utvikling av diagnostiske metoder for å påvise regresjonsforutsigbarhet for høy-gradig Cervikal Intraepitelial Neoplasia (CIN-3) i livmorhalsen.	Forsknings-assistent og driftsmidler	700 000
2014	Morten Lapin	Clinical relevance of genetic aberrations detected in circulating tumor cells and circulating tumor DNA from patients with advanced pancreatic cancer.	Phd stipend og driftsmidler	2 400 000
2015	Håvard Søiland	I am not the same - Breast Cancer in Psychosocial and Cultural Contexts	Driftsmidler	200 000
2015	Håvard Søiland	Personalized monitoring of breast cancer patients under treatment and follow-up	Driftsmidler	400 000
2015	Martin Watson	Clinical and biological relevance of EMAS in primary and metastatic colorectal cancers	Phd stipend og driftsmidler	2 400 000
2015	Hartwig Kørner	Palliative resections for metastatic colorectal cancer – a national cohort study	Driftsmidler	300 000

2015	Irene Tveiterås Øvestad	Utvikling av diagnostiske metoder for å påvise regresjonsforutsigbarhet for høy-gradig Cervikal Intraepitelial Neoplasia (CIN2-3) I livmorhalsen	Driftsmidler	700 000
2016	Kjetil Søreide	Colorectal cancer - destined for immunotherapy?	Driftsmidler	300 000
2016	Emiel Janssen	Personalised monitoring of breast cancer patients under treatment and follow-up	Driftsmidler	1 000 000
2016	Irene Tveiterås Øvestad	Utvikling av diagnostiske metoder for å påvise regresjonsforutsigbarhet for høy-gradig CIN I livmorhalsen	Driftsmidler	700 000
			Totalt	34 629 660

I alt er det i årene 2007-2016 delt ut 34,6 millioner kroner til 49 prosjekter.

Tildelingene foretas av styret etter innstilling fra en fagkomite med eksterne medlemmer hvor en legger vesentlig vekt på prosjekter som har god vitenskapelig kvalitet og mulighet for å gjennomføres ved Stavanger Universitetssjukehus.

Det har vært årlige tildelinger bortsett fra i 2009 da situasjonen i aksjemarkedet ikke tilsa at en skulle foreta utdelinger. Utdelingene i millioner kroner de enkelte årene fremgår av følgende figur:



Doktorgrader

Følgende åtte doktorgrader ved SUS er helt eller delvis finansiert fra Folkefondet:

- **Bjørn Øglænd:** Disputerte 2010, Norges Teknisk-Naturvitenskaplige Universitet (NTNU): *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in Norway : patterns of activity and undesired events*
- **Kai Erik Uleberg:** Disputerte 2011, Universitetet i Bergen: *Proteomic analysis of proteins secreted by biopsies containing CIN2-3 lesions*
- **Satu Oltedal:** Disputerte 2012, Universitetet i Stavanger: *Micrometastasis detection in sentinel lymph nodes from colon cancer patients*
- **Tom B. Glomsaker:** Disputerte 2013, Universitetet i Bergen: *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in Norway : patterns of activity and undesired events*
- **Dominik Piston:** Disputerte 2013, Universitetet i Stavanger: *Interaction partners and oxidation dependent complex formation of the Parkinson's disease associated protein DJ-1*
- **Bjørn Steinar Olden Nedrebø:** Disputerte 2013, Universitetet i Bergen
Avhandlingens tittel: *Colorectal cancer in Norway : national treatment guidelines and outcomes*
- **Bjørnar Gilje:** Disputerte 2014, Universitetet i Bergen: *Disseminated tumor cells in bone marrow from breast cancer patients - methods for detection and clinical implications.*
- **Svein Joar Auglænd Johnsen:** Disputerte 2015, Universitetet i Bergen: *Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome*

I tillegg til disse er følgende fem doktorgradsarbeider pågående med helt eller delvis finansiering fra Folkefondet:

- **Kjartan Stormark:** Universitetet i Bergen: *Colon Cancer in Norway II*
- **Ingvild Vatten Alsnes:** Norges Teknisk-Naturvitenskaplige Universitet (NTNU)
Betydningen av preeklampsi for hormonell og metabolsk risikoprofil hos mødre og barn 11 år etter fødselen.
- **Martin Watson:** Universitetet i Bergen: *Clinical and biological relevance of EMAS in primary and metastatic colorectal cancers*

- **Morten Lapin:** Universitetet i Stavanger: *Clinical relevance of genetic aberrations detected in circulating tumor cells and circulating tumor DNA from patients with advanced pancreatic cancer.*
- **Nina Gran Egeland:** Universitetet i Stavanger: *Micro RNA-s as predictors for tamoxifen response in breast cancer.*

Forsiden for de åtte doktorgradene som er offentlig forsvart, ser slik ut:



Publikasjoner

Publikasjoner som helt eller delvis utgår fra prosjekter støttet av Folkefondet:

1. Alsnes IV, Janszky I, Forman MR, Vatten LJ, Økland I. A population based study of associations between preeclampsia and later cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:657-64.
2. Berg M, Nordgaard O, Kørner H, Oltedal S, Smaaland R, Søreide JA, Søreide K. Molecular subtypes instage II-III colon cancer defined by genomic instability: early recurrence-risk associated with a high copynumbervariation and loss of RUNX3 and CDKN2A. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4):e0122391.
3. Berg M, Hagland HR, Søreide K. Comparison of CpG island methylator phenotype (CIMP) frequency in colon cancer using different probe- and gene-specific scoring alternatives on recommended multi-gene panels. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e86657.
4. Berg M, Guriby M, Nordgård O, Nedrebø BS, Ahlquist TC, Smaaland R, Oltedal S, Søreide JA, Kørner H, Lothe RA, Søreide K. Influence of microsatellite instability and KRAS and BRAF mutations on lymph node harvest in stage I-III colon cancers. *Mol Med*. 2013 Sep 10;19:286-93.
5. Björkblom B, Adilbayeva A, Maple-Grødem J, Piston D, Ökvist M, Xu XM, Brede C, Larsen JP, Møller SG. Parkinson disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal-induced cytotoxicity. *J Biol Chem*. 2013 Aug 2;288(31):22809-20.
6. Björkblom B, Maple-Grødem J, Puno MR, Odell M, Larsen JP, Møller SG. Reactive oxygen species-mediated DJ-1 monomerization modulates intracellular trafficking involving karyopherin β 2. *Mol Cell Biol*. 2014 Aug;34(16):3024-40.
7. Egeland Nina G, Siri Lunde, Kristin Jonsdottir, Tone H. Lende, Deirdre Cronin-Fenton, Bjørnar Gilje, Emiel A.M. Janssen, Håvard Søiland. The role of microRNAs as predictors of response to tamoxifen treatment in breast cancer patients. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 14;16(10):24243-75, Review
8. Fluge, Øystein, Bård Mannsåker, Anders Torp, Ingvill Mjaaland, Lars Helgeland, Jan Klos, Olav Mella, Sigbjørn Berentsen, Peter Meyer. Consolidative radiotherapy to residual masses after chemotherapy is associated with improved outcome in Diffuse large B-cell lymphoma. A retrospective study. (Submitted)
9. Gebriel Mohammed, Shubhangi Prabhudesai, Kai-Erik Uleberg, Eivind Larssen, Dominik Piston, Anne Hjelle Bjørnstad and Simon Geir Møller (2013) Zebrafish Brain Proteomics Reveals Central Proteins Involved In Neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.* 92, 104-115.
10. Gilje B, Nordgård O, Tjensvoll K, Borgen E, Synnøstvedt M, Smaaland R, Naume B. Comparison of molecular and immunocytochemical methods for detection of disseminated tumor cells in bone marrow from early breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014 Jul 15;14:514.
11. Glomsaker TB, Hoff G, Kvaløy JT, Søreide K, Aabakken L, Søreide JA. Patient-reported outcome measures after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(7):868-76.
12. Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT, Søreide K, Aabakken L, Søreide JA. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg*. 2013;100(3):373-80.
13. Gripsrud Birgitta Haga, Kelly J. Brassil, Barbara Summers, Håvard Søiland, Steven J. Kronowitz, Kirsten Lode. "Capturing the Experience: Reflections of Women with Breast Cancer Engaged in an Expressive Writing Intervention". *Cancer Nursing* 18.09. 2015
14. Gripsrud Birgitta Haga, Håvard Søiland, Kirsten Lode. "Ekspressiv skrivning som egenerapeutisk verktøy ett år etter brystkreftdiagnosen—resultater fra en pilotstudie". *Nordisk tidsskrift for helseforskning* 2014.10(02):45-61.
15. Helland T, Gjerde J, Dankel S, Fenne IS, Skartveit L, Drangevåg A, Bozickovic O, Flångeng MH, Søiland H, Mellgren G, Lien EA. The active tamoxifen metabolite endoxifen (4OHNDtam) strongly down-regulates cytoke­ratin 6 (CK6) in MCF-7 breast cancer cells. *PLoS One*. 2015 Apr 13;10(4):e0122339.
16. Janssen Emiel AM, Aida Slewa, Einar Gudlaugsson, Kristin Jonsdottir, Ivar Skaland, Håvard Søiland, Jan PA Baak. Biologic profiling of lymph node negative breast cancers by means of microRNA expression. *Mod Pathol*. 2010 Dec;23(12):1567-76.
17. Johnsen SJ *et al*. Low protein A20 in minor salivary glands is associated with lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol*. 2015 Dec 18. doi: 10.1111/sji.12405. [Epub ahead of print]
18. Johnsen SJ *et al*. Evaluation of germinal center-like structures and B cell clonality in patients with primary Sjögren syndrome with and without lymphoma. *J Rheumatol*. 2014; 41:2214-22.
19. Johnsen SJ. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. ISBN 978-82-308-2785-7.
20. Jonsdottir K, Zhang H, Slewa A, Jhagroe D, Björkblom B, Coffey E, Smaland R, Janssen EAM, Baak JP. The prognostic value of MARCKS-like1 (MARCKSL1) in lymph node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):381-90.
21. Jonsdottir K, Gran Egeland N, Ragle Aure M, Skaland I, Gudlaugsson E, Baak JPA and Janssen EAM. MiR-18a and miR-18b are expressed in the stroma of oestrogen receptor alpha negative breast cancers. Submitted Experimental molecular pathology, Feb. 2016.
22. Lapin Morten, Kjersti Tjensvoll, Satu Oltedal, Tove Buhl, Bjørnar Gilje, Rune Smaaland and Oddmund Nordgård MINDEC- an enhanced negative depletion strategy for circulating tumor cell enrichment. To be submitted to Scientific reports
23. Mittal Karuna, Shashi Donthamsetty, Angela Ogden, Da Hoon Choi, Meenakshi Gupta, Vaishali Pannu, Guilherme Cantuaria, Sooryanarayana Varambally, Michelle Reid, Kristin Jonsdottir, Emilius Adrianus Maria Janssen, Beatrice Knudsen, Padmashree Rida. Amplified centrosomes and mitotic index display poor concordance between patient tumors and cultured cancer cells Scientific reports. Submitted December 2015
24. Mæland Nilsen M, Uleberg KE, Janssen EA, Baak JP, Andersen OK, Hjelle A. From SELDI-TOF MS to protein identification by on-chip elution. *J Proteomics*. 2011 Nov 18;74(12):2995-8.
25. Naume B, Synnøstvedt M, Falk RS, Wiedswang G, Weyde K, Risberg T, Kersten C, Mjaaland I, Vindi L, Sommer HH, Sætersdal AB, Rypdal MC, Bendigtsen Schirmer C, Wist EA, Borgen E. Clinical outcome with correlation to disseminated tumor cell (DTC) status after DTC-guided secondary adjuvant treatment with docetaxel in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3848-57.
26. Nedrebø, Bjørn Steinar Olden; Søreide, Kjetil; Eriksen, Morten Tandberg; Dørum, Liv Marit; Kvaløy, Jan Terje; Søreide, Jon Arne; Kørner, Hartwig. Survival effect of implementing national treatment strategies for curatively resected colonic and rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2011 ;Volum 98.(5) s.716-723
27. Nedrebø, Bjørn Steinar Olden; Søreide, Kjetil; Eriksen, Morten Tandberg; Kvaløy, Jan Terje; Søreide, Jon Arne; Kørner, Hartwig. Excess mortality after curative surgery for colorectal cancer changes over time and differs for patients with colon versus rectal cancer. *Acta Oncologica* 2013 ;Volum 52.(5) s.933-940

28. Nedrebø, Bjørn Steinar Olden; Søreide, Kjetil; Nesbakken, Arild; Eriksen, Morten Tandberg; Søreide, Jon Arne; Kørner, Hartwig. Risk factors associated with poor lymph node harvest after colon cancer surgery in a national cohort. *Colorectal Disease* 2013 ;Volum 15.(6) s.E301-E308
29. Nordgård, Oddmund; Dhillon, Gurpartap Singh; Solberg, Steinar; Jørgensen, Lars Hilmar; Halvorsen, Ann Rita; Smaaland, Rune; Brustugun, Odd Terje; Helland, Åslaug. Novel Molecular Tumor Cell Markers in Regional Lymph Nodes and Blood Samples from Patients Undergoing Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE* 2013 ;Volum 8.(5): e62153.
30. Nordgård, Oddmund; Kørner, H; Aasprong, Ole Gunnar; Heikkilä, Reino. Vaktpostlymfeknuter ved kolorektal cancer. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2007 ;Volum 127.(1) s. 5-
31. Nordgård, Oddmund; Oltedal, Satu; Kørner, Hartwig; Aasprong, Ole Gunnar; Tjensvoll, Kjersti; Gilje, Bjørnar; Heikkilä, Reino. The potential of cytokeratin 20 and mucin 2 mRNA as metastasis markers in regional lymph nodes of colon cancer patients investigated by quantitative RT-PCR. *International Journal of Colorectal Disease* 2009 ;Volum 24.(3) s. 261- 268.
32. Nordgård, Oddmund; Oltedal, Satu; Aasprong, Ole Gunnar; Søreide, Jon Arne; Søreide, Kjetil; Tjensvoll, Kjersti; Gilje, Bjørnar; Heikkilä, Reino; Guriby, Marianne; Lothe, Ragnhild A; Smaaland, Rune; Kørner, Hartwig. Prognostic relevance of occult metastases detected by cytokeratin 20 and mucin 2 mRNA levels in sentinel lymph nodes from colon cancer patients. *Annals of Surgical Oncology* 2012 ;Volum 19.(12) s. 3719-3726
33. Nordgård, Oddmund; Oltedal, Satu; Kørner, Hartwig; Aasprong, Ole Gunnar; Tjensvoll, Kjersti; Gilje, Bjørnar; Heikkilä, Reino. Quantitative RT-PCR Detection of Tumor Cells in Sentinel Lymph Nodes Isolated From Colon Cancer Patients with an Ex Vivo Approach. *Annals of Surgery* 2009 ;Volum 249.(4) s. 602-607
34. Nordgård, Oddmund; Smaaland, Rune. SLN mapping in colorectal cancer. *The Lancet Oncology* 2011 ;Volum 12.(11) s. 990.
35. Norheim Katrine, Juliana Imgenberg-Kreuz; Kristin Jonsdottir; Emiel A Janssen; Ann-Christine Syvanen; Johanna K Sandling; Gunnel Nordmark; Roald Omdal. Epigenome-wide DNA Methylation Patterns Associated with Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome.. Accepted in *Rheumatology*, 25. November 2015
36. Oltedal, Satu; Gilje, Bjørnar; Kørner, Hartwig; Aasprong, Ole Gunnar; Tjensvoll, Kjersti; Heikkilä, Reino;
37. Smaaland, Rune; Nordgård, Oddmund. Detection of occult metastases in sentinel lymph nodes from colon cancer patients by K-ras mutation peptide nucleic acid clamp PCR. *Annals of Surgery* 2010 ;Volum 251.(6) s. 1087-1091
38. Oltedal, Satu; Aasprong, Ole Gunnar; Møller, Jannicke Horjen; Kørner, Hartwig; Gilje, Bjørnar; Tjensvoll, Kjersti; Birkemeyer, Elke; Heikkilä, Reino; Smaaland, Rune; Nordgård, Oddmund. Heterogeneous distribution of K-ras mutations in primary colon carcinomas: implications for EGFR-directed therapy. *International Journal of Colorectal Disease* 2011 ;Volum 26.(10) s. 1271-1277
39. Puno MR, Patel NA, Møller SG, Robinson CV, Moody PC, Odell M. Structure of Cu(I)-bound DJ-1 reveals a biscysteinate metal binding site at the homodimer interface: insights into mutational inactivation of DJ-1 in Parkinsonism. *J Am Chem Soc.* 2013 Oct 30;135(43):15974-7.
40. Shubhangi Prabhudesai, Rashed Abdullah, Guido Alves, Jan Petter Larsen and Simon Geir Møller (2013) LRRK2 perturbation in zebrafish leads to developmental defects, neuronal loss and synuclein aggregation. *J Neuroscience Research*. In press
41. Stormark K, Søreide K, Søreide JA, Kvaløy JT, Pfeffer F, Eriksen MT, Nedrebø BS, Kørner H. Nationwide implementation of laparoscopic surgery for colon cancer - short-term outcomes and long-term survival in a population based cohort. *Surg Endosc* 2016, in print.
42. Synnestvedt M, Borgen E, Wist E, Wiedswang G, Weyde K, Risberg T, Kersten C, Mjaaland I, Vindi L, Schirmer C, Nesland JM, Naume B. Disseminated tumor cells as selection marker and monitoring tool for secondary adjuvant treatment in early breast cancer. Descriptive results from an intervention study. *BMC Cancer.* 2012 Dec 22;12:616.
43. Søreide Kjetil, Martin M. Watson, Hanne R. Hagland. Deciphering the molecular code to colorectal liver metastasis biology through microsatellites and allelic loss: the good, the bad and the ugly, *Gastroenterology* 2016 (Accepted, in press).
44. Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, Oltedal S, Steen-Ottosen Berry K, Gilje B, Søreide JA, Javle M, Nordgård O, Smaaland R. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer. *Mol Oncol.* 2015 Dec 15. pii: S1574-7891(15)00227-6.
45. Tjensvoll K, Nordgård O, Smaaland R. Int J Cancer. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: methods of detection and clinical implications. 2014 Jan 1;134(1):1-8. doi: 10.100.
46. Uleberg KE, Ovestad IT, Munk AC, Brede C, van Diermen B, Gudlaugsson E, Janssen EA, Hjelle A, Baak JP. Prediction of spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia lesions grades 2 and 3 by proteomic analysis. *Int J Proteomics.* 2014;2014:129064.
47. Uleberg KE, Munk AC, Skaland I, Furlan C, van Diermen B, Gudlaugsson E, Janssen EA, Malpica A, Feng W, Hjelle A, Baak JP. A protein profile study to discriminate CIN lesions from normal cervical epithelium. *Cell Oncol (Dordr).* 2011 Oct;34(5):443-50.
48. Uleberg KE, Munk AC, Brede C, Gudlaugsson E, van Diermen B, Skaland I, Malpica A, Janssen EA, Hjelle A, Baak JP. Discrimination of grade 2 and 3 cervical intraepithelial neoplasia by means of analysis of water soluble proteins recovered from cervical biopsies. *Proteome Sci.* 2011 Jun 28;9:36
49. Veen T, Stormark K, Nedrebø BS, Berg M, Søreide JA, Kørner H, Søreide K. Long-Term Follow-Up and Survivorship After Completing Systematic Surveillance in Stage I-III Colorectal Cancer: Who Is Still at Risk? *J Gastrointest Cancer.* 2015 Sep;46(3):259-66.
50. Watson MM, Berg M, Søreide K. Prevalence and implications of elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotides in cancer. *Br J Cancer.* 2014;111 (5): 823-7.
51. Watson MM, Lea D, Rewcastle E, Hagland H.R., Søreide K. Elevated microsatellite instability at selected tetranucleotides (EMAST) in early stage colorectal cancers with and without high-frequency microsatellite instability (MSI): same, same but different? *Cancer Medicine*, 2016 accepted, in press
52. Øglænd B, Romundstad P, Vefring H, Forman M, Nilsen ST, Vatten L. Preeclampsia and adiponectin in cord blood. *Horm Res Paediatr* 2010;74:92-7.
53. Øglænd B, Vatten LJ, Romundstad PR, Nilsen ST, Forman MR. Pubertal anthropometry in sons and daughters of women with preeclamptic or normotensive pregnancies. *Arch Dis Child* 2009;94:855-9.
54. Øglænd B, Forman MR, Romundstad PR, Nilsen ST, Vatten LJ. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies. *J Hypertens* 2009;27:2051-4.
55. Øglænd B, Nilsen ST, Forman MR, Vatten LJ. Pubertal development in daughters of women with preeclampsia. *Arch Dis Child* 2011;96:740-3.

Betydningen av Folkefondet for kreftforskningen

I løpet av 10 år har Folkefondet tilført kreftforskningen ved Stavanger Universitetssjukehus 34,6 millioner til 49 kreftforskningsprosjekter. Midlene har allerede vært med på 55 publiserte artikler og har vært med på å finansiere åtte doktorgrader. Det er betydelig aktivitet i dag pga. bevilgede midler, og fem doktorgradsarbeider er i prosess, og en lang rekke artikler vil pga. bevilgningene komme de nærmeste årene.

Det sier seg selv at en slik støtte har hatt avgjørende betydning for at kreftforskningen ved SUS har kommet på et høyt internasjonalt nivå. Støtten har vært en avgjørende faktor i utviklingen av universitetssykehuset og opprettholdelse av formell godkjenning som universitetssykehus.

Viktig i denne forbindelse har vært samarbeidet med Radiumhospitalet og M D Anderson Cancer Center i Houston. Denne samarbeidsaksen har medført felles prosjekter og samarbeid som har hatt avgjørende betydning for utviklingen av kreftforskningen ved Stavanger Universitetssjukehus. Utviklingen hadde ikke vært mulig uten de betydelige midlene Folkefondet har bidratt med.

Det er kirurgisk behandling som varig helbreder flest kreftpasienter. Det er derfor spesielt gledelig at de kirurgiske miljøene ved Stavanger Universitetssjukehus har vært særlig aktive og fått finansiering fra Folkefondet - helt eller delvis - til sine prosjekter. Det hører med i dette bildet at kirurgi fikk topp evaluering fra Forskningsrådets evaluering av forskningsmiljøene i Norge (kun tre av 60 miljø fikk slik evaluering).

Folkefondet har bidratt til oppbygning av biobanker for kreftforskning ved Stavanger Universitetssjukehus. Dette er en betydelig forskningsressurs som vil ha stor betydning i årene som kommer.

Det er i denne rapporten dokumentert betydelig vitenskapelig aktivitet og resultater av bevilgninger fra Folkefondet. Faktisk er det slik at det grunnlag som er lagt – de miljøer som er bygget opp – og pågående prosjekt finansiert av Folkefondet, vil ha stor betydning for sykehusets vitenskapelige aktivitet. Det som er viktig i denne sammenheng, er at den forskningskompetansen som bygges opp, og de resultater som fremkommer, har direkte betydning for behandlingen av pasienter slik at flere overlever med betydelig bedre livskvalitet.

I kommende avsnitt gis en kort beskrivelse av de aktive kreftforskningsmiljøene ved Stavanger Universitetssjukehus.

Dagens kreftforskning

Kreftforskningen ved SUS kan i dag i hovedsak deles inn etter den forskningen som skjer i de følgende forskningsgruppene (leder av forskningsgruppen i parentes).

- Forskningsgruppe for Kirurgi (Jon Arne Søreide)
- Forskningsgruppe for Kreft og medisinsk fysikk (Bjørnar Gilje)
- Forskningsgruppe for Patologisk anatomi (Emiel Janssen)
- Forskningsgruppe for Brystkreft (Håvard Søliland)
- Forskningsgruppe for Radiologi (Kathinka Dæhli Kurz)

Forskningsgruppe for Kirurgi

Kirurgisk forskningsgruppe har tre professorer som er engasjert i veiledning av PhD-kandidater eller postdoc-kandidater. I 2013 disputerte to PhD-kandidater (B.Nedrebø og T. Glomsaker).

Flere i forskningsgruppen har vært medarbeidere på nasjonale/internasjonale studier eller prosjekter. Kirurgisk forskningsgruppe har pågående samarbeid med Haukeland Universitetssjukehus, Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling, Kreftregisteret, Oslo Universitetssykehus, St. Olav Hospital, NTNU, UNN, Norsk luftambulansse.

Ulike oppgaver og verv ivaretas av medlemmer av gruppen: Redaktør i British Journal of Surgery og i ScandJTraumaResEmergMed, medlemmer av Editorial Board i World J Gastroenterol, Scand J Surg, faglige medarbeidere i Tidsskr Nor Legeforen. Medlemmer av gruppen har ledet/eller vært medlem av grupper som utarbeider Handlingsprogrammer for kreftsykdommer på oppdrag fra Helsedirektoratet. Et medlem av gruppen er sentralt involvert i arbeidet med ny nasjonal kreftstrategi 2013-2017, og en er utnevnt medlem av Nasjonalt fagråd for utvikling av individuell tilpasset kreftbehandling, og som medlem i Nasjonalt publikasjonråd for medisin. I tillegg har vi nasjonal representant i European Society of Coloproctology.

Forskningsgruppe for Kreft og medisinsk fysikk

Forskningsgruppen er delt i tre.

1) Seksjon Stråleterapi

Det er etablert et tobakksavvenningstilbud for pasienter som skal til kurativ strålebehandling i seksjonen. (*Røykestopp for strålepasienter*). Samarbeidsprosjekt mellom Lungeavdelingen og Seksjon Stråleterapi. Arbeidstitel: *Pulmonary function tests as a selection method for respiratory gated radiotherapy in patients with left-sided breast cancer*. Det er innvilget støtte til prosjekt fra Folke Hermansens fond for å se videre på *Forbedring av pustekontrollert strålebehandling av brystkreft*

2) Seksjon for klinisk Hematologi og Onkologi

Pasientnær klinisk forskning i form av deltakelse i nasjonale og internasjonale studier innen utprøving av nye legemidler, samt nye behandlingsstrategier prioriteres. Prioritering av slike studier sikrer pasientene et godt tilbud i samsvar med den raske medisinske utviklingen som finner sted, samtidig som kunnskapsbasen for de aktuelle fagmiljøene styrkes. Vi deltar for tiden i 29 studier, hvor flesteparten også innebærer translasjonsforskning/basalforskning.

3) Laboratorium for Molekylærbiologi

Mikrometastasegruppen har arbeidet videre for å få tatt i bruk et nytt innovativt cytostatikum, basert på nano-teknologi, til bruk ved avansert/metastatisk pancreascancer, såkalt nab-paclitaxel (nano partikkel-bundet albumin-paclitaxel).

På grunnlag av eksisterende metodikk er vi klare for neste-generasjon målrettet sekvensering av DNA fra enkeltceller.

I vårt lungekreftprosjekt har vi undersøkt den prognostiske betydningen av kreftceller i blodprøver og regionale lymfeknuter hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft i samarbeid med Helland/Brustugun på Oslo Universitetssjukehus (OUS).

Nytt samarbeidsprosjekt med kirurgisk forskningsgruppe er for i gang. Her undersøkes blodprøver fra pasienter som opereres for tarmkreft for tilstedeværelse av sirkulerende kreftceller.

Forskningsgruppe for Patologisk anatomi

Ved avdeling for patologi har vi fokusert på følgende forskningstema «Prognostic and predictive factors in neoplasia». Denne forskningen har vært svært vellykket og vil bli videreført. Dette innbefatter utvikling og validering av molekulære biomarkører og deres anvendelse i klinikken. Noen av disse markørene gjelder klassiske patologi, mens andre gjelder kosthold, livstil, nevroendokrinologi og immunologi.

Forskningsgruppa har to store subgrupper:

1. Forskning på tekniske aspekter av biomarkører
2. Forskning på kliniske aspekter, særlig forebyggende og «skreddersydd» prognostisk og prediktiv medisin

Følgende prosjekter pågår for øyeblikket:

- *Comparing the prognostic and predictive value of microRNA, gene expression signatures and proliferation in early node negative breast cancer*
- *Identification of patients with high and low risk for stage progression of Ta,1 urotelial cancers of the urinary bladder.*
- *Development of diagnostic methods for the prediction of regression of high grade CIN-lesions(CIN2-3) of the cervix.*

Forskningsgruppe for brystkreft

Forskningsgruppe for brystkreft ble en realitet i 2014 og ledes av professor Håvard Søyland. En ønsket med dette å ivareta og videreutvikle den forskningsaktiviteten som er bygget opp på bryst- og endokrinkirurgisk seksjon det siste tiåret. Prosjektporteføljen omfatter forskning på både psykososiale og klassiske medisinske aspekter ved brystkreft. Målsetningen for forskningsgruppen er å skape prosjekter med ulike innfallsvinkler som grunnlag for rammen og visjonen til forskningsgruppen: *Fra molekyl til helt menneske.*

Forskningsaktiviteten på brystkreft har fokus på å samle inn biologisk, klinisk og selv-rapporterte (spørreskjema) materiale fra konsekutive operable brystkreftpasienter. Dette skjer i samarbeid med Haukeland Universitetssjukehus (HUS). I prosjektet: Prospective Breast Cancer Biobanking – en populasjonsbasert prospektiv monitorering av personorientert behandling og oppfølging av brystkreftpasienter.

Forskningsgruppe for Radiologi

I 2014 installerte vi en 3 Tesla MR, dette åpner for nye undersøkelsesmetoder, og vil også være veldig spennende forskningsmessig. For tiden er hovedfokus for forskning innen neuroimaging, nevrointervensjon og kardiologi, men det drives også forskning innen onkologi, pulmonologi, pediatri og brystdiagnostikk ved SUS. Det foreligger også et forskningssamarbeid med Rikshospitalet.



Finansiering av kreftforskning

I årene 2007-2016 er det i alt delt ut 34.6 millioner kroner til 49 prosjekter fra Folkefondet. Dette er den viktigste bidragsyter til kreftforskningen ved Stavanger Universitetssjukehus. Forskningsmidler fra Samarbeidsorganet i Helse Vest og interne ressurser ved SUS er også viktige for kreftforskningen ved sykehuset. Hadde en ikke hatt det betydelige bidrag Folkefondet har gitt, ville heller ikke kreftforskningen hatt det omfang og den kvalitet den har i dag.

De vesentlige bidragsytere er Folkefondet og Helse Vest. Andre eksterne midler er sparsomme. Det er et tankekors at det samles inn betydelige midler fra Rogaland til landsdekkende organisasjoner som f.eks. Kreftforeningen, som i svært liten grad kommer lokal kreftforskning til gode. Slike midler bør i større grad enn nå kanaliseres til f.eks. Folkefondet.

Rapporter fra prosjektene

Tildelinger 2007:

Forsker: Jan PA Baak

Prosjektets navn: *Regression prediction in patients with high grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2-3): A proteomics analysis.*

Tildelt sum: 500 000

Bevilgingen har blitt brukt til å støtte innsamling av biobank materialet og videre prosessering av dette. Biopsier fra livmorhals ble lagt i celledyrkningsvæske for å kunne isolere proteiner som ble skilt ut fra neoplastiske celler. Dette materialet har vært grunnlaget til doktorgraden til Kai Erik Uleberg (lønn finansiert fra Helse Vest) og gjort at SUS har etablert gode relasjoner med IRIS Biomiljø.

Resultatene visste at metoden vi har etablert er en god metode for å isolere proteiner fra vev uten å ødelegge vev i seg selv. Vi har også etablert nye metoder for å kunne kombinere to forskjellige protein identifikasjon metoder. Videre har vi funnet en biomarkører som kan skille mellom CIN2 og CIN3 (cytokeratin 2) og to biomarkører som kan forutse hvilke pasienter med CIN2-3 har lavest risiko for progresjon til kanser. Disse biomarkører er under validering akkurat nå, til dette bruker vi immunohistokjemi og vårt arkiv med parafin innstøpt vev. Det er Dr. Irene Øvestad som er prosjektleder for dette prosjektet og hun har fått støtte fra Folke Hermansen Fondet de siste årene også.

Prosjektet i sin helhet har ført til at patologene på Avdeling for patologi nå rutinemessig bruker både p16 og Ki67 som markører i diagnostikken. Dermed har pasienter fått en mer nøyaktig diagnose og har vi sannsynligvis begrenset en del under –og overbehandling av pasienter med Cervikal Intraepitelial Neoplasia.

Publikasjoner:

1. Uleberg KE, Ovestad IT, Munk AC, Brede C, van Diermen B, Gudlaugsson E, Janssen EA, Hjelle A, Baak JP. Prediction of spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia lesions grades 2 and 3 by proteomic analysis. *Int J Proteomics*. 2014;2014:129064.
2. Mæland Nilsen M, Uleberg KE, Janssen EA, Baak JP, Andersen OK, Hjelle A. From SELDI-TOF MS to protein identification by on-chip elution. *J Proteomics*. 2011 Nov 18;74(12):2995-8.
3. Uleberg KE, Munk AC, Skaland I, Furlan C, van Diermen B, Gudlaugsson E, Janssen EA, Malpica A, Feng W, Hjelle A, Baak JP. A protein profile study to discriminate CIN lesions from normal cervical epithelium. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Oct;34(5):443-50.
4. Uleberg KE, Munk AC, Brede C, Gudlaugsson E, van Diermen B, Skaland I, Malpica A, Janssen EA, Hjelle A, Baak JP. Discrimination of grade 2 and 3 cervical intraepithelial neoplasia by means of analysis of water soluble proteins recovered from cervical biopsies. *Proteome Sci*. 2011 Jun 28;9:36

Forsker: Jan PA Baak

Prosjektets navn: *Early breast cancer prognostication by genomics and proteomics*

Tildelt sum: 500 000

Bevilgingen har blitt brukt til å etablere en metode for å isolere samtidig DNA/RNA og protein fra fersk frosset vev. RNA som ble isolert på denne måte fra 112 pasienter og har blitt sendt til mikroRNA analyse. Denne analyse visste at mikroRNA ekspresjon korrelert godt med forskjellige viktige biologiske prosesser innenfor brystkreft. Disse korrelasjoner har vi senere validert i et større og uavhengig materialet. Resultatene av disse analysene har vært en del av doktorgraden til Kristin Jonsdottir (2013).

Noe av funnene har vi fulgt opp videre; en av mikroRNA molekylene visste seg å korrelere veldig godt med celledelingshastighet. Ved å inhibere dette molekyl klare vi å hemme brystkreftceller fra deling og spredning; i mus har vi visst at musene som ble behandlet med kreftceller med en inhibitor for det ene mikroRNA molekyl utvikler svulster signifikant mye senere en kontroll mus. For dette har vi søkt både patent og støtte slik at vi kan

prøve å utvikle et kommersielt produkt (ny behandling) av dette. Ellers har vi også funnet at MarcksL-1 kan ha nytte som biomarkør, dette holder vi på å validere i en ny og større gruppe av pasienter.

Kristin Jonsdottir fikk senere et PhD-stipendiat fra Helse Vest og et Postdoc stipendiat fra Folke Hermansen Fondet.

Publikasjoner:

1. Emiel AM Janssen, Aida Slewa, Einar Gudlaugsson, Kristin Jonsdottir, Ivar Skaland, Håvard Søyland, Jan PA Baak. Biologic profiling of lymph node negative breast cancers by means of microRNA expression. *Mod Pathol*. 2010 Dec;23(12):1567-76.
2. Jonsdottir K, Zhang H, Slewa A, Jhagroo D, Bjorkblom B, Coffey E, Smaland R, Janssen EAM, Baak JP. The prognostic value of MARCKS-like1 (MARCKSL1) in lymph node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):381-90.

Forsker: Sumit Roy

Prosjektets navn: *Vasculo-Interstitial thermotherapy; proof of concept.*

Tildelt sum: 240 000

En mindre del av midlene ble brukt til å kjøre innledende forsøk for å utvikle en dyremodell. Imidlertid ble prosjektet avsluttet før arbeidet med dyremodellen var ferdig, siden resultater fra en annen studie utført ved Oslo Universitetssykehus, med støtte fra Helse Vest (*Roy S. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36:1112-9*), ga grunnlag for å vurdere en sannsynlig mer aktuell tilnærming til behandlingen av leversvulster enn "vasculo-interstitial thermotherapy".

Ubenyttede midler som sto konto ble tilbakeført Fondet. Resterende beløp, som hadde blitt utbetalt for ovennevnte forsøk, ble også refundert.

Forsker: Oddmund Nordgård

Prosjektets navn: *Evaluation of GISP, a novel gastro-intestinal-specific protein, as a target for immunohistochemical detection of colon cancer lymph node metastases.*

Tildelt sum: 250 000

Bevilgningen ble brukt til reagenser og utstyr for gjennomføring av prosjektet, i henhold til søknaden (StaHF422102).

Vi utviklet og validerte antistoff mot GISP og anvendte dette i immunhistokjemisk analyse av normal tarm, tarmsvulster og lymfeknutemetastaser. Affinitetsrenset antistoff mot et subpeptid av GISP ble vist å være spesifikt og av høy kvalitet. De immunhistokjemiske analysene viste at PHGR1 protein hadde høye nivåer i de aller fleste tarmsvulster og i lymfeknutemetastaser, men lavt nivå i normale lymfeknuter, og virket således lovende som en markør for lymfeknutemetastaser ved tarmkreft. Vi benyttet også antistoffet til å kartlegge intracellulær lokalisering av GISP og enkelte andre molekulære karakteriseringer. Resultatene utløste midler til et FORNY prosjekt hos Forskningsrådet i 2012 (2,3 mill. NOK), som videreførte karakteriseringen av GISP som biomarkør.

Da prosjektet var avsluttet, hadde vi gjort funn som tydet på at GISP var en lovende markør for lymfeknutemetastaser ved tykktarmskreft, sågar for såkalte mikrometastaser som ikke oppdages ved rutineanalyse. Dette hadde potensiale til å forbedre diagnostikk-tilbudet for denne pasientgruppen. I ettertid har vi dessverre ikke funnet noen klar prognostisk betydning av slike analyser i vårt pasientmateriale.

Prosjektet er noe knyttet til Satu Oltedals doktorgrad (manuskript V). Doktorgraden er forøvrig ikke finansiert av denne tildelingen.

På grunn av arbeidet med patentsøknad i det nevnte FORNY prosjektet, ble publisering av resultater utsatt. Først i 2015 kunne vi frigi resultatene. En del av resultatene i prosjektet inngår i en større publikasjon som nå er til fagfellelvurdering i tidsskriftet «PLOS One»: Molecular Characterization of the Novel Gastrointestinal-Specific Protein PHGR1: A Promising Marker of Colorectal Cancer Metastases».

Forsker: Oddmund Nordgård

Prosjektets navn: Mikrometastaser til vaktpost-lymfeknuter ved tykktarmskreft.

Tildelt sum: 250 000

Bevilgningen ble brukt til reagenser for gjennomføring av prosjektet, i henhold til søknaden, og til publikasjonskostnader (StaHF422103). Prosjektet hadde også ekstern finansiering fra Helse Vest (3-årig prosjekt).

I dette prosjektet forsøkte vi å forbedre undersøkelsene av lymfeknuter i operasjonspreparatet ved tykktarmskreft, dels ved å undersøke de antatt mest relevante lymfeknutene (vaktpostlymfeknuter) og dels ved å bruke følsomme molekylære metoder. Vi viste at kartlegging av vaktpostlymfeknuter ved tykktarmskreft er gjennomførbart og tilsynelatende teknisk vellykket. Men andelen falske positive (metastaser til andre lymfeknuter enn vaktpost) var relativt høyt. De molekylære analysene identifiserte mikroskopiske metastaser hos mange pasienter. Men overlevesanalyser etter 3 års median oppfølging kunne dessverre ikke avdekke noen prognostisk betydning av disse funnene.

Prosjektet hadde potensiale til å forbedre diagnostikk-tilbudet for pasienter med tykktarmskreft. Dersom vi hadde identifisert en undergruppe pasienter med dårlig prognose, kunne disse i framtiden ha vært kandidater for tilleggsbehandling med cellegift. Dessverre gav prosjektet negative funn i forhold til prognose.

Prosjektet inngikk i Satu Olstedals doktorgradsavhandling: "Micrometastasis detection in sentinel lymph nodes" (disputas 2012).

Publikasjoner

Resultatene fra prosjektet er så langt offentliggjort i 7 publikasjoner, hvorav to er i nivå 2 tidsskrift.

1. Nordgård, Oddmund; Kørner, H; Aasprong, Ole Gunnar; Heikkilä, Reino. Vaktpostlymfeknuter ved kolorektal cancer. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2007 ;Volum 127.(1) s. 5-
2. Nordgård, Oddmund; Olstedal, Satu; Kørner, Hartwig; Aasprong, Ole Gunnar; Tjensvoll, Kjersti; Gilje, Bjørnar; Heikkilä, Reino. The potential of cytokeratin 20 and mucin 2 mRNA as metastasis markers in regional lymph nodes of colon cancer patients investigated by quantitative RT-PCR. *International Journal of Colorectal Disease* 2009 ;Volum 24.(3) s. 261- 268.
3. Nordgård, Oddmund; Olstedal, Satu; Kørner, Hartwig; Aasprong, Ole Gunnar; Tjensvoll, Kjersti; Gilje, Bjørnar; Heikkilä, Reino. Quantitative RT-PCR Detection of Tumor Cells in Sentinel Lymph Nodes Isolated From Colon Cancer Patients with an Ex Vivo Approach. *Annals of Surgery* 2009 ;Volum 249.(4) s. 602-607
4. Olstedal, Satu; Gilje, Bjørnar; Kørner, Hartwig; Aasprong, Ole Gunnar; Tjensvoll, Kjersti; Heikkilä, Reino; Smaaland, Rune; Nordgård, Oddmund. Detection of occult metastases in sentinel lymph nodes from colon cancer patients by K-ras mutation peptide nucleic acid clamp PCR. *Annals of Surgery* 2010 ;Volum 251.(6) s. 1087-1091
5. Olstedal, Satu; Aasprong, Ole Gunnar; Møller, Jannicke Horjen; Kørner, Hartwig; Gilje, Bjørnar; Tjensvoll, Kjersti; Birkemeyer, Elke; Heikkilä, Reino; Smaaland, Rune; Nordgård, Oddmund. Heterogeneous distribution of K-ras mutations in primary colon carcinomas: implications for EGFR-directed therapy. *International Journal of Colorectal Disease* 2011 ;Volum 26.(10) s. 1271-1277
6. Nordgård, Oddmund; Smaaland, Rune. SLN mapping in colorectal cancer. *The Lancet Oncology* 2011 ;Volum 12.(11) s. 990.
7. Nordgård, Oddmund; Olstedal, Satu; Aasprong, Ole Gunnar; Søreide, Jon Arne; Søreide, Kjetil; Tjensvoll, Kjersti; Gilje, Bjørnar; Heikkilä, Reino; Guriby, Marianne; Lothe, Ragnhild A; Smaaland, Rune; Kørner, Hartwig. Prognostic relevance of occult metastases detected by cytokeratin 20 and mucin 2 mRNA levels in sentinel lymph nodes from colon cancer patients. *Annals of Surgical Oncology* 2012 ;Volum 19.(12) s. 3719-3726

Forsker: Kathinka Dæhli Kurz

Prosjektets navn: Dynamisk MR-mamma; ny protokoll for økt sensitivitet og spesifitet med kombinert perfusjon og dynamisk analyse.

Tildelt sum: 2 000 000

Pengene ble aldri brukt slik det var avtalt. Avdelingen betalte selv de 2 mill uten å få overført pengene. Dette ble klarlagt noen år senere og pengene ble derfor tilbakeført fondet og utdelt på nytt.

Forsker: Jon Arne Søreide

Prosjektets navn: Palliativ kirurgisk kreftbehandling innen gastro- enterologisk fagområde – omfang og effekter.

Tildelt sum: 500 000

Midler er brukt til noe frikjøp av prosjektmedarbeider, løpende driftskostnader, inkl. Data-verktøy, kontorutstyr/-rekvisita, språkvask, faglitteratur, kongressdeltagelse etc.

Forskningsprosjekt med klare palliative aspekter er gjennomført med delvis bruk av de tildelte midler. Flere prosjekt er planlagt og forsøkt igangsatt, men er blitt forsinket pga vanskeligheter med frikjøp av kandidaten fra klinisk stilling.

Vårt engasjement også innen den palliative delen av kreftomsorgen har en direkte positiv betydning for den kompetanse og det engasjement som finnes ved Gastrokir avd. for denne pasientgruppen. Det profitterer våre egne pasienter på. Med denne bakgrunnen/kompetansen har også undertegnede nå foredrag på nasjonale universitetskurs i palliativ medisin, og vi har bidradd med bokkapitler i ny Nordisk lærebok i palliativ medisin.

Delvis finansiert av Folkefondet er PhD graden. Tom B. Glomsaker: "ERCP in Norway", PhD ved UiB 2013

Publikasjoner

1. Glomsaker TB, Hoff G, Kvaløy JT, Søreide K, Aabakken L, Søreide JA. Patient-reported outcome measures after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(7):868-76.
2. Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT, Søreide K, Aabakken L, Søreide JA. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg.* 2013;100(3):373-80.

Forsker: Jon Arne Søreide

Prosjektets navn: Levermetastaser og pankreaskreft – kir.beh i en populasjonsbasert tidsskohort (1987-2006) & tumor- biologiske forhold i primær- og sek.vulster i lever.

Tildelt sum: 250 000

Bevilgningen ble brukt til anskaffelse av frikjøp av prosjektmedarbeider, kontorrekvisita, data-utstyr/software/suppoert, kongress/møte deltagelse, språkvask/publiseringsting, poster-produksjon, etc

Vi har gjennomført en ganske arbeids- og tidskrevende prosess med datainnsamling om våre pasienter, og delvis komplettert follow-up data. Bearbeidelse av data er i gang. I klinisk kreftforskning vil det oftest være viktig å ha en tilstrekkelig oppfølgingstid, og publisering vil følgelig skje flere år etter at et prosjekt er initiert.

Fokus på pasientgruppene dette prosjektet omfatter er svært viktig, både for denne pasientgruppen, men også for det kreftbehandlingstilbudet SUS har hatt og skal ha i forhold til disse pasientene. Forskningstilnærming til dette er samtidig en kvalitetssikring av en rekke prosesser, men også en evaluering av oppnådde resultater.

Publikasjoner

1. Søreide, JA , Sandvik O, Søreide K. Pancreas surgery over more than two decades: improved outcomes relatd to an evolving process of care and increased volum. Poster /abstract presentert på European Hepato-Pancreatic-Biliary Association Congress, Manchester, 2015.
2. Søreide JA, Sandvik O., Søreide K. Improving pancreas surgery overtime: factors related to care or patient volume. *Submitted for publication , Febr 2016*

Forsker: Bjørn Øglænd

Prosjektets navn: Ungdomsstudien: Stavangerstudien.

Tildelt sum: 450 000

Bevilgningen ble brukt til utgifter i forbindelse med innhenting av data fra mødre og barn som deltok i den såkalte Ungdomsstudien i Stavanger. Overlege Bjørn Øglænd var ansvarlig for gjennomføringen av studien, og de data som ble hentet inn, ble grunnlaget for doktorgradsarbeidet til Øglænd.

I tillegg til Bjørn Øglænds arbeid, er fastlege og stipendiat Ingvild Vatten Alsnes i ferd med å skrive en avhandling som til dels også bygger på data fra Ungdomsstudien i Stavanger. Hennes arbeid er ennå på langt nær ferdig, men hun har publisert en artikkel (se nedenfor) og en artikkel er innsendt til vurdering. Begge disse to artiklene har grunnlag i data fra Ungdomsstudien

Funnene er interessant i å forstå hvorfor brystkreft forekommer sjeldnere hos mødre som har hatt preeklampsi i svangerskapet, sammenliknet med andre kvinner som også har født barn. Siden døtre av kvinner med preeklampsi også ser ut til å ha en viss reduksjon i risiko for brystkreft, var hensikten til studien å sammenlikne døtre av kvinner med og uten preeklampsi når døtrene er i inngangen til puberteten. Det er kjent at tidlig menarke øker sannsynligheten for brystkreft senere i livet, og hypotesen var derfor at døtre av mødre med preeklampsi kan ha en forsinket pubertet sammenliknet med andre jenter. Data fra Ungdomsstudien gir ingen sterk støtte for denne hypotesen, men resultatene viser at døtre av mødre med preeklampsi har høyere kroppsvekt og kroppsmasse (BMI), og høyre blodtrykk enn andre jenter ved 11 års alder. De har også en kjønnsormonell profil som skiller seg vesentlig fra andre jenter. Hvorvidt disse faktorene også er av betydning for framtidig brystkreftisiko, er naturligvis altfor tidlig å si.

Bjørn Øglænd har disputert med delvis finansiering fra Folkefondet. Ingvild Vatten Alsnes kommer til å disputere, mest sannsynlig i 2017, med grunnlag i data som delvis er innhentet med økonomisk hjelp fra Folkefondet.

Publikasjoner:

1. Ogländ B, Romundstad P, Vefring H, Forman M, Nilsen ST, Vatten L. Preeclampsia and adiponectin in cord blood. *Horm Res Paediatr* 2010;74:92-7.
2. Ogländ B, Vatten LJ, Romundstad PR, Nilsen ST, Forman MR. Pubertal anthropometry in sons and daughters of women with preeclamptic or normotensive pregnancies. *Arch Dis Child* 2009;94:855-9.
3. Ogländ B, Forman MR, Romundstad PR, Nilsen ST, Vatten LJ. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies. *J Hypertens* 2009;27:2051-4.
4. Ogländ B, Nilsen ST, Forman MR, Vatten LJ. Pubertal development in daughters of women with preeclampsia. *Arch Dis Child* 2011;96:740-3.
5. Alsnes IV, Janszky I, Forman MR, Vatten LJ, Økland I. A population based study of associations between preeclampsia and later cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:657-64.

Forsker: Hartwig Kørner

Prosjektets navn: Laparoskopisk assistert kirurgi for kolorektal kreft

Tildelt sum: 200 000

Dette prosjekt ble designet med tanke på en prospektiv studie av bruk av laparoskopisk kirurgi ved behandling av kreft i tykk- og endetarmen for å se om resultater fra store randomiserte studier kan reproduceres i daglig praksis og utenfor slike studier.

Bevilgningen ble for den største delen brukt til å finansiere frikjøp fra klinisk arbeid for skriving av studieprotokoll og søke om/hente inn de nødvendige tillatelsene fra REK og Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD; 2008/2009). Det ble også anskaffet noe utstyr som var nødvendig til dette formål, og til å sikre de praktiske forholdene rundt datainnsamlingen i avdelingen.

Studien ble påbegynt med inklusjon, men fikk ingen videre bevilgninger, som for eksempel til forsknings-sykepleier. Det viste seg dessverre at studien ikke var mulig å gjennomføre som en del av den kliniske hverdagen, verken på lege- eller sykepleiersiden, og studien måtte innstilles. Imidlertid var protokollen for denne studien svært verdifull for utarbeidelse av protokollen til prosjektet "Implementation of laparoscopy-assisted surgery for colon cancer (Kjartan Stormark)", som er del av PhD prosjektet "Colon Cancer in Norway II" for Kjartan Stormark, og det vises til omtale av dette prosjektet.

På denne måten førte dette prosjektet dessverre ikke til en publikasjon, men har indirekte bidratt til å vise at minimal-invasiv laparoskopisk kirurgi for kreft i tykktarm gir minst like gode resultater som tradisjonell åpen kirurgi der laparoskopisk er indisert.

Tildelinger 2008

Forsker: Bjørn Steinar Nedrebø

Prosjektets navn: Colon cancer in Norway: current standards, challenges and future improvements

Tildelt sum: 2 550 000

Bevilgningen gikk i hovedsak til frikjøp, der jeg ble frikjøpt 40% fra min kliniske stilling i 3 år for å gjøre forskning i et doktorgradsprosjekt. Utenom dette ble det kjøpt inn noe datautstyr, og det ble reist på en del møter og kongresser. Pr dags dato står det nesten 700 000 kr igjen. Dette beløpet er søkt om, og innvilget til å overføres til et nytt doktorgradsprosjekt for Torhild Veen, med meg, Hartwig Kørner og Kjetil Søreide som veiledere, og som har som plan å sammenligne overlevelse mellom norske data og data fra MD Andersen, Houston for endetarmskreftpasienter.

Vi har funnet at stor nasjonal satsning for endetarmspasientene, har resultert i bedre overlevelse for endetarmspasienter enn for tykktarmspasienter. Videre at endetarmspasientene ser ut til å dø senere i forløpet enn tykktarmspasientene, og at det ser ut for at det behøves en lignende satsning på tykktarmspasientene som for endetarmspasientene. Vi har sett på et av kvalitetsmålene for tykktarmskreftkirurgi, nemlig antall lymfeknuter funnet i preperatet, og har sett at det påvirkes av flere faktorer, både kirurg, patolog, pasient og tumoren.

Det er vanskelig å si at våre prosjekter har direkte resultert i noe konkret. Men det har i hvert fall bidratt i tankegangen om at vi i Norge, og ellers i verden har satset stort på endetarmspasientene, mens tykktarmspasientene ikke har blitt prioritert på samme måte. Og de siste åra har vi sett en dreining både i litteratur, og operasjonsmetode for tykktarmspasientene som kan tyde på at vi beveger oss i riktig retning.

Bjørn Nedrebø disputerte april 2013 med doktorgraden Colorectal Cancer in Norway, national Treatment Guidelines and Outcomes.

Publikasjoner

1. Survival effect of implementing national treatment strategies for curatively resected colonic and rectal cancer. *BjS* 2011
2. Excess mortality after curative surgery for colorectal cancer changes over time and differs for patients with colon versus rectal cancer. *Acta Oncol* 2013
3. Risk factors associated with poor lymph node harvest after colon cancer surgery in a national cohort. *Colorectal Dis* 2013

Forsker: Lars J. Vatten

Prosjektets navn: Preeclampsia in pregnancy and risk factors of breast cancer as measured in the mother and in the female offspring in puberty.

Tildelt sum: 400 000

Se Bjørn Øglænd 2007 – Ungdomsstudien.

Forsker: Bjørn Naume

Prosjektets navn: Targeting treatment of metastatic breast cancer cells by characterisation of circulating tumor cells (CTCs).

Tildelt sum: 400 000

Dette prosjektet ble søkt som et samarbeidsprosjekt mellom OUS, SUS og MD Anderson (MDA). Senere viste det seg at prosjektet ikke kunne starte opp som følge av at prosjektansvarlig ved MDA fikk en stilling ved et annet sykehus i USA hvor det ikke var naturlig å gjenoppta prosjektsamarbeidet. Derfor ble det søkt Folkefondet om midlene i stedet kunne benyttes til et annet samarbeidsprosjekt mellom OUS og blant annet SUS, innenfor samme forskningsområde – SATT studien ("Secondary adjuvant (rescue) treatment with docetaxel in node positive or high risk node negative breast cancer selected by the presence of isolated tumor cells in bone marrow after standard adjuvant epirubicin-containing treatment"). Dette ble godkjent. Bevilgingen er derfor bruk til å finansiere en immunfargemaskin for å kunne påvise tumorceller i benmargen (DTC). I tillegg ble de benyttet til å finansiere avslutningsperioden (2 mnd) av PhD prosjektet til Bjørnar Gilje, hans PhD prosjekt inkluderte arbeid knyttet til denne studien.

I SATT studien var målet å avdekke om tilstedeværelsen av enkeltstående kreftceller i benmargsprøve (DTC status) kan benyttes som surrogatmarkør for effekt av cellegiften docetaxel gitt som sekundær tilleggsbehandling. Pasientene ble undersøkt for DTC etter gjennomført standard (antracyklinholdig) cellegift. Pasienter med påvisbare DTC ble behandlet med cellegiften docetaxel. Cirka 1 og 13 mnd etter siste docetaxel kur ble det tatt nye benmargsprøver for DTC påvisning. Pasientene ble deretter fulgt med kliniske rutinekontroller. I alt 1128 pasienter ble inkludert.

Resultatene viser at pasienter som hadde DTC etter avsluttet standard cellegift, mottok docetaxel som sekundær tilleggsbehandling og hvor DTC forsvant etter denne behandlingen (79% av pasientene), - de hadde en meget lav risiko for å få tilbakefall senere. Pasienter som fremdeles hadde DTC i benmargsprøvene etter docetaxel-behandlingen hadde høy risiko for senere tilbakefall. Dette taler for at DTC-analyse potensielt kan benyttes til å identifisere pasienter som kan dra nytte av endringer i tilleggsbehandlingen under oppfølgingen etter avsluttet standard behandling. Det er i tillegg gjort sammenligningsstudier mellom forskjellige teknikker for påvisning av DTC (standard immuncytokjemisk teknikk og RT-PCR teknikk; sistnevnte utført ved SUS). Det pågår fremdeles analyser i prosjektet knyttet til karakterisering av både DTC og brystkreftsvulstene.

Dette bidrar til å kunne utvikle analyseverktøy som kan benyttes til å følge pasientene etter at de mottar standard tilleggsbehandling ved brystkreft, for å kunne igangsette sekundær helbredende tilleggsbehandling ved tegn på små (mikro-)ansamlinger av kreftceller fremdeles er til stede i kroppen.

Bjørnar Gilje's dokotgrad: Disseminated tumor cells in bone marrow from breast cancer patients - methods for detection and clinical implications ved Universitetet i Bergen er delvis finansiert av Folkefondet via dette prosjektet.

Publikasjoner knyttet til prosjektet:

1. Synnestvedt M, Borgen E, Wist E, Wiedswang G, Weyde K, Risberg T, Kersten C, Mjaaland I, Vindi L, Schirmer C, Nesland JM, Naume B. Disseminated tumor cells as selection marker and monitoring tool for secondary adjuvant treatment in early breast cancer. Descriptive results from an intervention study. *BMC Cancer*. 2012 Dec 22;12:616. doi: 10.1186/1471-2407-12-616.
2. Gilje B, Nordgård O, Tjensvoll K, Borgen E, Synnestvedt M, Smaaland R, Naume B. Comparison of molecular and immunocytochemical methods for detection of disseminated tumor cells in bone marrow from early breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014 Jul 15;14:514. doi: 10.1186/1471-2407-14-514.
3. Naume B, Synnestvedt M, Falk RS, Wiedswang G, Weyde K, Risberg T, Kersten C, Mjaaland I, Vindi L, Sommer HH, Sætersdal AB, Rypdal MC, Bendigtsen Schirmer C, Wist EA, Borgen E. Clinical outcome with correlation to disseminated tumor cell (DTC) status after DTC-guided secondary adjuvant treatment with docetaxel in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3848-57.

Forsker: Peter Meyer

Prosjektets navn: Kliniske faktorer og immunhistokjemiske markører som prognostiske faktorer ved diffust storcellet lymfom.

Tildelt sum: 180 000

Bevilgingen ble brukt til en retrospektiv analyse av alle pasienter med stor cellet diffus B-cell lymfom behandlet ved HUS og SUS i årene 2003-08.

Resultatene viser at konsoliderende strålebehandling av resttumor etter kjemo-immunoterapi bedrer overlevelsen. Resultatene har ført til en praksisendring.

Publikasjoner:

1. Øystein Fluge, Bård Mannsåker, Anders Torp, Ingvill Mjaaland, Lars Helgeland, Jan Klos, Olav Mella, Sigbjørn Berentsen, Peter Meyer. *Consolidative radiotherapy to residual masses after chemotherapy is associated with improved outcome in Diffuse large B-cell lymphoma. Aretrospective study.* (submitted)

Forsker: Sumit Roy

Prosjektets navn: MTandem radiofrequency ablation and radiotherapy for the treatment of medically inoperable early non-small cell lung cancer: a pilot study.

Tildelt sum: 485 000

Prosjektet kom ikke i gang, siden det ikke lyktes i å skaffe supplerende midler for å dekke de budsjetterte kostnadene. Tildelte midlene ble tilbakeført Fondet.

Tildelinger 2010

Forsker: Simon Møller

Prosjektets navn: Dissecting the molecular relationship of DJ-1 in tumorigenesis and Parkinsons Disease usin multiple model systems

Tildelt sum: 750 000

This project financed a PhD student, Dominik Piston, who has successfully defended his PhD thesis. The project also financed materials used on the PhD project but also other projects involving DJ-1. The main results generated in this project relates to the molecular mechanisms of DJ-1 and how the protein behaves under cellular conditions observed in tumorigenesis and in cell death related to Parkinson's disease. The data generated showed that DJ-1 is influenced by environmental toxins and that the protein binds metals such as copper and mercury, known toxins associated with inappropriate cellular functions. We further showed solved the three-dimensional structure of the DJ-1 dimer and demonstrated that DJ-1 binds copper at the monomeric interface and that copper binding influences dimer formation and subsequent functionality at the molecular level.

We also showed through a series of specific cell biological methodologies that DJ-1 shows a specific trafficking patterns inside cells related to mutational variants and oxidative stress, the latter a key factor in cell death and tumorigenesis. We showed that DJ-1 relocated to mitochondria and the nucleus depending on its dimeric state and also dependent on the oxidative environment.

The results generated will have an impact on patients with cancer in that an increased understanding of DJ-1, one function being a tumor oncogene, will enable us to understand the role of this protein in cancer cells as the cellular environment changes in pathogenesis.

Publications

1. Björkblom B, Adilbayeva A, Maple-Grødem J, Piston D, Ökvist M, Xu XM, Brede C, Larsen JP, Møller SG. Parkinson disease protein DJ-1 binds metals and protects against metal-induced cytotoxicity. *J Biol Chem*. 2013 Aug 2;288(31):22809-20.
2. Björkblom B, Maple-Grødem J, Puno MR, Odell M, Larsen JP, Møller SG. Reactive oxygen species-mediated DJ-1 monomerization modulates intracellular trafficking involving karyopherin β 2. *Mol Cell Biol*. 2014 Aug;34(16):3024-40.
3. Puno MR, Patel NA, Møller SG, Robinson CV, Moody PC, Odell M. Structure of Cu(I)-bound DJ-1 reveals a biscysteinate metal binding site at the homodimer interface: insights into mutational inactivation of DJ-1 in Parkinsonism. *J Am Chem Soc*. 2013 Oct 30;135(43):15974-7.

Forsker: Simon Møller

Prosjektets navn: The use of zebrafish as a new model for studying human disease.

Tildelt sum: 193 000

This project financed the purchase and establishment of a zebrafish system to allow the implementation of zebrafish as a new genetic model to study human diseases. At the time of funding there was no zebrafish facility in the Stavanger region. The main focus of this project was to establish zebrafish as a new genetic disease model and to enable other researchers at UiS and SUS to use the available resource. To test the system we first performed a detailed analysis of the zebrafish brain proteome (all proteins found in the brain), which would lay a foundation for any disease research on the brain. From this study we successfully mapped the brain proteome in zebrafish providing a blueprint for future studies.

We also successfully used zebrafish as a tool to understand the role of LRRK2 showing developmental defects and cell death as part of a larger technology feasibility study for future studies. This manuscript was recently published although the study has been running for almost 3 years.

The ultimate aim of this project was to demonstrate successfully the value of using zebrafish for disease research from cancer to neurodegeneration. This we successfully accomplished. My laboratory then transitioned to the USA and I am unsure if the zebrafish facility is being used at UiS. If I may be so bold to suggest that perhaps the facility is moved to SUS if it is not being used for disease research at UiS.

The results generated are of a fundamental nature but with direct implications to cancer biology and patient care. For example, zebrafish provides a very rapid way to screen new compounds, to understand molecular pathways related to cancer and I sincerely hope that the zebrafish facility that I established in Stavanger is continuing to be used for this purpose.

Publications:

1. Shubhangi Prabhudesai, Rashed Abdullah, Guido Alves, Jan Petter Larsen and **Simon Geir Møller** (2013) LRRK2 perturbation in zebrafish leads to developmental defects, neuronal loss and synuclein aggregation. *J Neuroscience Research. In press*
2. Mohammed Gebriel, Shubhangi Prabhudesai, Kai-Erik Uleberg, Eivind Larssen, Dominik Piston, Anne Hjelle Bjørnstad and **Simon Geir Møller** (2013) Zebrafish Brain Proteomics Reveals Central Proteins Involved In Neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.* 92, 104-115.

Forsker: Oddmund Nordgård

Prosjektets navn: Molekylær påvisning av mikroskopisk kreftsykdom i blod og regionale lymfeknuter fra pasienter som opereres for ikke-småcellet lungekreft.

Tildelt sum: 250 000

Bevilgningen ble brukt til reagenser og utstyr for gjennomføring av prosjektet, i henhold til søknaden, og til publikasjonskostnader (StaHF422106).

I prosjektet undersøkte vi om molekulær påvisning av mikrometastaser i regionale lymfeknuter og sirkulerende tumorceller i perifert blod kunne gi prognostisk informasjon hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Det ble gjort overbevisende funn av både mikrometastaser og sirkulerende kreftceller. Men overlevelsesanalysene viste ingen signifikante sammenhenger. Studien var noe svekket av at få lymfeknuter og lavt volum blod per pasient ble undersøkt.

Prosjektet hadde potensiale til å forbedre diagnostikk-tilbudet for pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Dersom vi hadde identifisert en undergruppe pasienter med dårlig prognose, kunne disse i framtiden ha vært kandidater for tilleggsbehandling med cellegift eller nye medisiner. Dessverre gav prosjektet negative funn i forhold til prognostisk betydning.

Publikasjoner:

1. Nordgård, Oddmund; Dhillon, Gurpartap Singh; Solberg, Steinar; Jørgensen, Lars Hilmar; Halvorsen, Ann Rita; Smaaland, Rune; Brustugun, Odd Terje; Helland, Åslaug. Novel Molecular Tumor Cell Markers in Regional Lymph Nodes and Blood Samples from Patients Undergoing Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE* 2013 ;Volum 8.(5): e62153.

Forsker: Emiel Janssen

Prosjektets navn: Hypermethylation in Endometrial cancer

Tildelt sum: 79 000

I den vestlige verden er endometriekreft den vanligste gynekologiske kreftformen, og forekomsten er økende. Det er også den fjerde hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. De fleste kvinner som rammes av endometriekreft er over 60 år, og risikoen øker med alderen. I dag oppdages sykdommen tidligere enn før hos mange kvinner noe som gir gode muligheter for helbredelse, men også økt risiko for overbehandling av kvinner uten risiko for utvikling av kreft. Utviklingen av endometrial karsinogenese er en komplisert og innviklet prosess der mange ulike faktorer, regulatorer og mekanismer spiller en rolle. Målet med studien var å kartlegge endring i metylering for 12 gener i 238 endometriecancer, og analysere mikroRNAs i forhold til prognose.

Bevilgningen har blitt brukt til å reise til Houston og utføre alle analyser, i en tre-ukers periode ble 150 x 96-bunnplater analysert mha pyrosequensering.

Tildelinger 2011

Forsker: Hartwig Kørner

Prosjektets navn: Implementation of laparoscopy-assisted surgery for colon cancer (Kjartan Stormark)

Tildelt sum: 2 175 000

Dette prosjektet omtales som "Colon Cancer in Norway II", der implementering av laparoskopisk kirurgi ved colon cancer er et av delmålene. "Colon Cancer in Norway II" er en oppfølgingsstudie av prosjektet "Colon Cancer in Norway I", som var tildelt overlege PhD Bjørn Nedrebø som fullfinansiert Phd prosjekt, og som undertegnede var hovedveileder for (disputas 2013). Undertegnede er også hovedveileder for Kjartan Stormark. "Colon Cancer in Norway II" er et PhD prosjekt som er fullfinansiert av FHF. Prosjektet er det første som baserer seg på data omkring colon cancer (registrert siden 2007) fra Kreftregisteret. Det var betydelige problemer med dataene fra Kreftregisteret som førte til forsinkelse, men har nå kommet godt i gang. Prosjektmidlene brukes til frikjøp for overlege Kjartan Stormark med frikjøp av 40% til forskning. Han er meldt opp ved UiB som PhD student. Videre ble noen prosjektreiser finansiert.

Denne studien hadde som mål å reprodusere resultater fra randomiserte multisenter studier som sammenlignet laparoskopisk/minimal invasiv kirurgi med tradisjonell åpen kirurgi for tykktarmskreft (tilsvarende fase 4 studie). Den viser at implementering av laparoskopisk teknikk/minimal invasiv kirurgi for pasienter med tykktarmskreft i stadium I-III (kurable kreftsykdom) i Norge gir minst like gode resultater i form av relativ (sykdomsspesifikk) overlevelse som tradisjonell åpen kirurgi. Dette har ikke vært vist tidligere i tilsvarende store og populasjonsbaserte materialer. Dette betyr for kreftpasienter at det er trygt å operere tykktarmskreft i stadium I-III ved hjelp av en minimal invasiv operasjonsteknikk som er mindre belastende.

Prosjektet bygger videre på svært fruktbart samarbeid med Prof. Jan Terje Kvaløy, biostatistiker med spesialekspertise på overlevelsesstatistikk ved UiS, og har åpnet for et pågående samarbeid med en dansk forskergruppe (Bispebjerg Hospital, København) i form av et felles prosjekt basert på data fra det norske og danske Colorectal Cancer Registeret som del av dette prosjektet.

Prosjektet regnes ferdigstilt i løpet av 2-3 år med planlagt disputas i 2018. Vi anser finansiering ved hjelp av FHF som avgjørende for gjennomføringen, da det erfaringsmessig er svært vanskelig å få bevilgninger for denne type prosjekter omkring kreftkirurgi fra andre relevante finansieringskilder.

Publikasjon:

1. Stormark K, Søreide K, Søreide JA, Kvaløy JT, Pfeffer F, Eriksen MT, Nedrebø BS, Kørner H. *Nationwide implementation of laparoscopic surgery for colon cancer - short-term outcomes and long-term survival in a population based cohort*. Surg Endosc 2016, in print.

Forsker: Håvard Søiland

Prosjektets navn: Improvement of tamoxifen breast cancer treatment by TDM and better patient selection by means of genotyping

Tildelt sum: 550 000

Bevilgningen er brukt til å dekke utgifter med oppbyggingen av

- Lønning av studiesykepleier
- Blodprøvetakingsutstyr, biobanking materiell (rør, pipetter etc), fryseboks

Vi kom i gang med prospektiv biobanking av blod, plasma, serum, spesialrør, urin av operable brystkreftpasienter på kirurgisk avdeling ved operasjon og i oppfølgelsen av pasientene.

Vi har påvist at tamoxifen sine aktive metabolitter har svært forskjellig respons i brystkreftceller. Dette kan ha betydning for effekten av tamoxifen hos den enkelte pasient, siden der er individuelle store variasjoner i metabolittnivåene hos brystkreftpasienter. Hvis forskjell i tilbakefall kan knyttes til nivå av aktive tamoxifen-metabolitter (undersøkes nå i samarbeid med Bjørn Naume på DnR), vil MD. Anderson bli koplet inn for eksternt validering.

Vi har også samlet inn verdifullt materiale som skal brukes i kommende prosjekter.

Publikasjoner:

1. Helland T, Gjerde J, Dankel S, Fenne IS, Skartveit L, Drangevåg A, Bozickovic O, Flåtgeng MH, Søiland H, Mellgren G, Lien EA. The active tamoxifen metabolite endoxifen (4OHNDtam) strongly down-regulates cytokeratin 6 (CK6) in MCF-7 breast cancer cells. PLoS One. 2015 Apr 13;10(4):e0122339.

Forsker: Kjetil Søreide

Prosjektets navn: Prognostisk betydning av genomprofilering med array komparativ genomhybridisering for kurativt opererte pasienter med colon cancer.

Tildelt sum: 1 150 000

Bevilgningen lønnet en 1-års 'post-doc' stilling for molekylærbiolog Marianne Berg for prosjektet "ACROBATIC" (Assessment of Clinically Related Outcomes and Biomarkers in Colorectal Cancer). I perioden som post-doc har Berg levert og prosessert ca 60 pasientprøver samt kjørt aCGH analyser på samarbeidslab på Radiumhospitalet. Dette materialet inngår i en større kohorte som nå er klar for ferdigskrivning og publisering, med medforfattere fra SUS. Både teknologien (aCGH) og analysene (bioinformatikk) er komplisert og kjente flaskehals selv i de mest fremtredende forskningsmiljøene i landet, og dette har derfor tatt en del tid. Vi har samtidig jobbet med andre datamaterialer her ved SUS, noe som har resultert i flere originalartikler

Publikasjoner:

1. Berg M, Nordgaard O, Kørner H, Oltedal S, Smaaland R, Søreide JA, Søreide K. Molecular subtypes in stage II-III colon cancer defined by genomic instability: early recurrence-risk associated with a high copynumber variation and loss of RUNX3 and CDKN2A. PLoS One. 2015 Apr 16;10(4):e0122391.

2. Berg M, Hagland HR, Søreide K. Comparison of CpG island methylator phenotype (CIMP) frequency in colon cancer using different probe- and gene-specific scoring alternatives on recommended multi-gene panels. PLoS One. 2014 Jan 21;9(1):e86657.
3. Berg M, Guriby M, Nordgård O, Nedrebø BS, Ahlquist TC, Smaaland R, Oltedal S, Søreide JA, Kørner H, Lothe RA, Søreide K. Influence of microsatellite instability and KRAS and BRAF mutations on lymph node harvest in stage I-III colon cancers. Mol Med. 2013 Sep 10;19:286-93.

I disse artiklene så har vi dels sett på variasjonen i metoder for å bestemme ulike genetiske mønster, men også sett på hvordan ulike mutasjonsfeil kan henge sammen med risiko for spredning til lymfeknuter eller for overlevelse. Resultatene er ikke bekreftet, men kan være gjenstand for videre hypoteser som kan testes i større pasientgrupper. Mye av tiden til Berg er også gått med til å starte opp og å tilrettelegge for ACROBATIC prosjektet, som kan muliggjøre flere PhDer i årene fremover. I tillegg har vi publisert flere andre artikler i perioden (*Discov Med*. 2012; *Int J Mol Sci* 2011; *Nat Rev Clin Oncol* 2011; *Br J Cancer* 2014; *J Gastrointest Cancer* 2015).

Forsker: Svein Joar Auglænd Johnsen

Prosjektets navn: Maligne blodsykdommer ved primært Sjögrens syndrom (PSS)

Tildelt sum: 148 000

Bevilgningen ble brukt til å finansiere undersøkelser av histologiske snitt fra spyttkjertler og lymfom svulster hos pasienter med primært Sjögrens syndrom. Aktuelle undersøkelser som ble gjort inkluderte immunhistokjemiske undersøkelser (reklassifisering av lymfom), tilleggsundersøkelser av spyttkjertler og BIOMED2 PCR-undersøkelser med tanke på klonalitet av B-celler.

Våre studier har vist at flertallet av pasienter med Sjögren utviklet subtypen ekstranodulære marginalsone lymfom. Vi fant monoklonal infiltrasjon av B-celler i labiale spyttkjertler tatt rutinemessig i forbindelse med utredning for Sjögrens syndrom hos pasienter både med og uten lymfom, men en trend mot høyere forekomst hos pasienter med lymfom. Identisk B-celleklon i spyttkjertler og tumor ble påvist hos 20 % av pasientene med lymfom. I tillegg målte vi immunoekspresjon av protein A20 og fant at dette ble var lavere hos pasienter med lymfom. Disse resultatene har ikke direkte konsekvens for pasienter med kreft på det nåværende tidspunkt, men er hypotesedannende i forhold til videre forskningsarbeid.

Resultatene som foreligger på bakgrunn av bevilgningen fra Folke Hermansens Fond er publisert i internasjonale tidsskrift i form av to artikler, og disse to artiklene utgjorde deler av doktorgradsarbeidet for Svein Joar Auglænd Johnsen. Dette doktorgradsarbeidet var finansiert fra Helse Vest, men bevilgningen fra Folkefondet gjorde det mulig å finansiere molekylærbiologiske undersøkelser som del av dette arbeidet.

Publikasjoner som er utgått på basis av bevilgningene fra Folkefondet:

1. Johnsen SJ *et al*. Low protein A20 in minor salivary glands is associated with lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. Scand J Immunol. 2015 Dec 18. doi: 10.1111/sji.12405. [Epub ahead of print]
2. Johnsen SJ *et al*. Evaluation of germinal center-like structures and B cell clonality in patients with primary Sjögren syndrome with and without lymphoma. J Rheumatol. 2014; 41:2214-22.
3. Johnsen SJ. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. ISBN 978-82-308-2785-7.

Forsker: Roald Omdal

Prosjektets navn: Karakterisering av lymfomets antistoff hos pasienter med primært Sjögrens syndrom

Tildelt sum: 420 000

Bevilgningen ble i all hovedsak brukt til å finansiere lønn- og driftsutgifter i forbindelse med undersøkelser av vevsprøver fra ferskfrosede biopsier av typen ekstranodulære marginalsone lymfom av undergruppen MALT-lymfom. Vevsprøvene var innhentet fra pasienter med og uten Sjögrens syndrom som hadde vært undersøkt ved Radiumhospitalet, Oslo universitetssykehus.

Det ble gjort PCR ekspresjonsanalyser og gener som koder for variable tungkjeder og lettkjeder for B-celle-reseptoren i lymfomene ble identifisert. Disse genene ble klonet og sekvensert. Videre var det planlagt å produsere rekombinante antistoff av lymfomenes B-celle reseptor for å undersøke spesifisitet og bindingsprofil av disse. Bakgrunn for dette var at man teoretisk kan tenke seg av man ved å undersøke hva lymfomenes B-celle reseptor er rettet mot kan finne ut hva det er som driver den abnormale B-celle proliferasjonen.

Vi identifiserte bruk av VH-gen, JH-gen og DH-gen, og CDR-3 region for alle lymfomer og fant at flertallet av lymfom hos pasienter med primært Sjögrens syndrom brukte gen fra samme familie (VH1-69-'01). Det var også betydelig strukturelle likheter i CDR3 regionen hos pasienter med Sjögrens syndrom, det vil si i den delen av antistoffet som er viktigst for binding til et antigen. Våre funn kan tyde på at B-cellerreseptoren i lymfom-cellene hos forskjellige pasienter med den samme autoimmune sykdommen sannsynligvis har lik antigenbindende egenskaper.

På grunn av omorganisering ved Oslo Universitetssykehus sa vår samarbeidspartner Jan Delabie opp sin stilling mens arbeidet med dette prosjektet pågikk. Dette prosjektet måtte derfor avsluttes prematurt. Disse resultatene er derfor ikke publisert da prosjektet ikke har vært mulig å fullføre etter denne omorganiseringen.

Resultatene som foreligger på bakgrunn av bevilgningen har vært del av doktorgradsarbeidet for Svein Joar Auglænd Johnsen.

Publikasjoner:

1. Johnsen SJ. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. ISBN 978-82-308-2785-7.

Tildelinger 2012

Forsker: Jon Arne Søreide

Prosjektets navn: Kirurgisk kreftforskning – studiesykepleier

Tildelt sum: 600 000

Bevilgningen er brukt i sin helhet som lønnsmidler for studiesykepleier ved kirurgisk divisjon; delt 50%-50% fra starten mellom gastrokirurgisk- og kirurgisk avdeling.

Vi har gradvis fått etablert og bygget ut en prospektiv biobanking. Dette er en svært viktig forutsetning for å kunne få til translasjonell forskning framover.

Per i dag har det ikke fått noen behandlingmessig betydning. Imidlertid har etablering av forskningssykepleier (fra 2015 er denne stillingen kommet inn på gastrokirurgisk avdelings stillingsbudsjett med 100%) hatt svært mye å si for framtidige muligheter innen den translasjonelle forskning vi nå er i ferd med å bygge opp. Men resultater må la vente på seg. Slik er det ved denne type forskning.

Ingen dr. grader knyttet til denne konkrete bevilgningen – og var heller ikke en forutsetning. Men med basis i bl.a. denne vevsinnsamlingen er det nylig påbegynt et eget PhD prosjekt som tar utgangspunkt i biobanken. Dette PhD-prosjektet er finansielt støttet med lønnsmidler for PhD kandidat fra FHF. EN vil forvente flere publikasjonen innen de neste 2-3 år.

Forsker: Håvard Søiland

Prosjektets navn: Adjuvant endokrin behandling ved brystkreft – steroidmetabolisme, bivirkninger og compliance

Tildelt sum: 550 000

Bevilgningen er brukt til å dekke utgifter med oppbyggingen av

- Utvikling av ny robust LCMSMS metode for å bestemme tamoxifen metabolitter i serum.
- Studiesykepleier: Innsamling av PROM data (=spørreskjema) fra operable brystkreftpasienter primært og ved oppfølgende kontroller.

Vi har validert et nytt instrument til å måle usikkerhet hos brystkreftpasienter (1). En har funnet at psykisk helsetilstand (målt med PROM-instrumenter) er viktigere for rapportert bivirkingsnivå enn selve den onkologiske behandlingen(2). Neste: Hvilken rolle spiller tamoxifenmetabolitter for bivirkninger og psykisk helse hos brystkreftpasientene?

Fremskaffe ny viten til behandlere om å ikke undervurdere usikkerhet ved sykdom og betydningen av psykisk helse hos brystkreftpasienter ved håndtering/behandling av bivirkninger. Viktig å koble inn psykiater/psyk. sykepleier for vurdering. Dette kan gi bedre livskvalitet for pasientene.

Publikasjoner:

1. Hagen KB, Aas T, Lode K, Gjerde J, Lien E, Kvaløy JT, Lash TL, Søiland H, Lind R. *Illness uncertainty in breast cancer patients: validation of the 5-item short form of the Mishel Uncertainty in Illness Scale*. Eur J Oncol Nurs. 2015 Apr;19(2):113-9. doi: 10.1016/j.ejon.2014.10.009. Epub 2014 Dec 20. PubMed PMID: 25538036.
2. Hagen KB, Aas T, Lien E, Kvaløy JT, Søiland H, Lind R. *Fatigue, anxiety and depression overrule the role of oncological treatment in predicting health complaints in breast cancer patients*, Submitted

Forsker: Ingunn W. Jolma

Prosjektets navn: Langtidsoverlevelse etter kirurgi for stadium II/III kolorektal cancer regulering av survivin/hTERT og prognostisk betydning

Tildelt sum: 900 000

Denne bevilgningen ble tildelt post-doc Ingunn Jolma som sluttet hos oss før prosjektet ble ferdigstilt.

Vi jobber nå med å ferdigstille resultatene og gjøre analyser på dette arbeidet. Martin Watson (p.t. PhD-student i gruppen) har vært delfinansiert fra dette prosjektets restbeløp, og som har arbeidet med og videreføre analysene. LiS-lege Torhild Veen ved Gastrokirurgisk avdeling har gjort opp det kliniske langtidsoppfølgingen og dette er nå publisert i *J Gastrointest Cancer*. Vi håper å kunne ferdigstille de molekylære analysene for MLPA data utført i dette prosjektet ila 2016.

Publikasjoner:

1. Veen T, Stormark K, Nedrebø BS, Berg M, Søreide JA, Körner H, Søreide K. Long-Term Follow-Up and Survivorship After Completing Systematic Surveillance in Stage I-III Colorectal Cancer: Who Is Still at Risk? *J Gastrointest Cancer*. 2015 Sep;46(3):259-66.

Forsker: Umbreen Yousaf

Prosjektets navn: A novel therapy for locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer based on nanoparticle albumin-bound paclitaxel and gemcitabine.

Tildelt sum: 1 000 000

Midlene ble bevilget til utenlandsstipend og PhD-stipend for Umbreen Youssaf, men ble kun brukt til utenlandsopphold ved MD Anderson Cancer Center og driftsmidler i den forbindelse. Youssaf valgte dessverre å bryte av PhD-prosjektet allerede før hun hadde blitt ansatt i prosjektstillingen. Gjenstående beløp ble etter avtale midlertidig benyttet til å utbetale lønn og utenlandsopphold for Morten Lapin.

Under sitt opphold i gruppen til professor Donghui Li ved MD Anderson Cancer Center i Houston i 2013 gjennomførte Youssaf et pilotprosjekt, hvor målet var å lete etter miRNA med diagnostisk potensiale i plasma fra pasienter med bukspyttkjertelkreft. Hun undersøkte nivået av flere kandidat-miRNA i et utvalg plasmaprøver fra biobanken til Dr. Li. Dessverre viste det seg at kvaliteten på prøvene var for dårlig til å trekke konklusjoner fra resultatene.

PACT-ACT prosjektet ("A novel therapy for"), som Youssafs PhD prosjekt primært var knyttet til, har vært i full gang helt siden midlene ble bevilget. Totalt ca 40 pasienter er inkludert og vi har gjort interessante funn når det gjelder sammenhengen mellom sirkulerende tumor DNA og sykdomsutvikling.

Påvisning av sirkulerende tumor DNA under behandlingsforløpet ser ut til å reflektere hvorvidt behandlingen har effekt eller ikke. Foreløpige resultater er basert på et mindre antall pasienter, men hvis resultatene holder stikk i en større gruppe, ser dette ut til å være en lovende markør for overvåking av behandlingsforløpet.

Publikasjoner

1. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer. Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, Oltedal S, Steen-Ottosen Berry K, Gilje B, Søreide JA, Javle M, Nordgård O, Smaaland R. *Mol Oncol.* 2015 Dec 15. pii: S1574-7891(15)00227-6. doi: 10.1016.
2. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: methods of detection and clinical implications. Tjensvoll K, Nordgård O, Smaaland R. *Int J Cancer.* 2014 Jan 1;134(1):1-8. doi: 10.1002.

Forsker: Kjetil Søreide

Prosjektets navn: Immunprofilering av kolorektal cancer

Tildelt sum: 350 000

Immunprofilering i kolorektal cancer utgår fra moderprosjektet "ACROBATIC" (Assesment of Clinically Related Outcomes and Biomarkers in Colorectal Cancer). Vi har startet en pilotdel på immunprosjektet på en andel pasienter (ca 25) hvor vi har målt ulike immunceller hos pasienter med kreft. Prosjektet er ikke ferdig og kun deler av budsjettet er benyttet, men dette vil ruller ut for fullt i 2016 når vi har fått finjustert metodedelen. Kort fortalt så er blod fra pasienter operert for kolorektalkreft analysert før og etter operasjon for lymphocyttopulasjoner på flowcytometri (CD3+, CD4+,CD8+). Disse funnene skal sammenlignes med immuncellepopulasjon i tumor ved immunhistokjemisk undersøkelse på CD3+ og CD8+ med korrelasjon med HE-snitt. Patolog (Dordi Lea) vil lokalisere «core of tumor» og «invasive front» i HE-snitt og det vil bli gjort telling for CD3 og CD8 i disse områdene. Funnen vil bli sammenholdt med andre pågående mutasjonsanalyser i prosjektet.

Foreløpig har vi ett pilotprosjekt som er i analyse- og skrive-fase. Hoveddelen ruller ut ilt av 2016 og forventes å ferdigstilles ultimo 2016 med en større artikkel. Dette prosjektet er tiltenkt å kunne gå inn som delarbeide(r) for en PhD for en av medarbeiderne i gruppen (Dordi Lea, Avd. for patologi; kun driftsmidler, ingen FF finansiering), samt at det vil være tett knyttet mot et pågående PhD-prosjekt for Martin Watson (Role of EMAST in colorectal cancer; fullt finansiert av FoleFondet) som er startet januar 2016.

Interessen rundt immunsystemets rolle for kreftbehandling er svært aktuell, med nye medikamenter som viser å ha effekt ved å påvirke immunforsvarets evne til å bekjempe kreftceller. Derfor er det viktig å bedre forstå immunmekanismer og hvordan disse opptrer forskjellig hos pasienter med kreft. Vi har ikke publisert dirkte resultater fra dette, men fikk anledning å diskutere relatert tematikk i en invitert editorial i *Gastroenterology* (akseptert, in press mai 2016).

Forsker: Rune Smaaland

Prosjektets navn: A novel therapy for locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer based on nanoparticle albumin-bound paclitaxel and gemcitabine: Circulating tumor

Tildelt sum: 200 000

Bevilgningene er blitt brukt først og fremst til reagenser og utstyr for gjennomføring av prosjektet, inkludert midler til rådighet for PhD stipendiat fra FHF; samt til språkvask av manuskriptet "Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer" ved K Tjensvoll et. al. En mindre del av bevilgningene ble brukt til kompensasjon for frivillige personer som donerte beinmarg til nødvendige kontrollprøver for prosjektet.

I prosjektet har vi ønsket å undersøke den kliniske relevans av sirkulerende tumor DNA (ctDNA) ved hjelp av påvisning av KRAS mutasjoner hos pasienter med avansert bukspyttkjertelkreft. Vi samlet blodprøver før start av behandling og hver måned under pågående kjemoterapi. En egenutviklet PCR teknikk ble brukt til å påvise KRAS mutasjoner i de sirkulerende tumorcellene. Resultatene fra disse molekylærbiologiske undersøkelsene ble sammenliknet med etablerte metoder (CT, biokjemiske prøver) for registrering av behandlingseffekt, inkludert tidspunkt for tilbakefall og overlevelse. Vi fant at ctDNA-nivået var en statistisk signifikant prediktor både for

progresjonsfri overlevelse og total overlevelse. I svært mange av pasientene så vi at ctDNA nivået varierte betydelig under pågående kjemoterapi. Forandringene i ctDNA nivå korresponderte både med radiologiske funn og den konvensjonelt brukte tumormarkøren CA19.9. Vår undersøkelse støttet hypotesen om at ctDNA kan bli brukt som markør for å monitorere behandlingseffekt og sykdomsprogresjon hos pasienter med bukspyttkjertelkreft. Undersøkelsene våre indikerer også at målinger av ctDNA kan registrere forandringer i sykdomssituasjonen tidligere enn konvensjonelle undersøkelser per i dag.

Prosjektet har potensiale til å optimalisere behandling av bukspyttkjertelkreft ved at man på et tidligere tidspunkt enn i dag kan oppdage når behandlingen ikke lenger har effekt, og når instituering av et nytt behandlingsregime er nødvendig. Når det kommer nye behandlingstilbud ved denne krefttype som gjør at man kan velge intensitet av behandlingen, vil våre resultater kunne bidra til å velge optimal behandling ut fra risikoprofil (prognostisk gruppe) basert på undersøkelse av ctDNA før start av terapi og under pågående terapi.

Morten Lapin er godt i gang med sin PhD, finansiert av FHF, kfr. ovenfor. Det første arbeidet sendes om kort tid til vitenskapelig journal. Videre følger han opp vårt store arbeid i dette prosjektet som utvikles videre på basis av første publiserte artikkel av K Tjensvoll et al.

Publikasjoner:

- 1) Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, Oltedal S, Steen-Ottosen Berry K, Gilje B, Søreide JA, Javle M, Nordgård O, Smaaland R. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer. *Mol Oncol.* 2015 Dec 15. pii: S1574-7891(15)00227-6. doi: 10.1016/j.molonc.2015.11.012. [Epub ahead of print]. PMID: 26725968 (IF= 5.331)
- 2) Morten Lapin, Kjersti Tjensvoll, Satu Oltedal, Tove Buhl, Bjørnar Gilje, Rune Smaaland and Oddmund Nordgård MINDEC- an enhanced negative depletion strategy for circulating tumor cell enrichment. *To be submitted to Scientific reports (IF=5.578)*

Tildelinger 2013

Forsker: Rune Smaaland

Prosjektets navn: A novel therapy for locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer based on nanoparticle albumin-bound paclitaxel and gemcitabine: Circulating tumor

Tildelt sum: 300 000

Se rapportering for samme prosjekt i 2012.

Forsker: Håvard Søiland

Prosjektets navn: Prospective Breast Cancer Biobanking

Tildelt sum: 500 000

Rapporten dekker prosjektet "Prospective Breast Cancer Biobanking (PBCB)" og Prosjektet «Prospective Breast cancer Biobanking (PBCB) - klinisk betydning av sirkulerende biomarkører i langtidsoppfølging av operable brystkreftpasienter» Prosjektene fikk hhv. 500 000 kr i 2013 og 200 000 kr i 2014 fra Folke Hermansens Fond.

Bevilgningen er brukt til å dekke utgifter med oppbyggingen og drifting av PBCB

- Studesykepleier 25%
- Materiell til å drive løpende biobanking: Blodprøvetakingsutstyr, sentrifuger, biobanking materiell (rør, pipetter, etc, etc), kontorutstyr/rekvisita, litteratur.
- Faglig oppdatering av forskningskoordinatorerne /studiesykepleier på tematikken i PBCB
- Internasjonalisering inn mot MD Anderson Cancer Center.

Prospektiv biobanking av blod, blodprodukter og urin av ca. 300 operable brystkreftpasienter ved SUS - både ved diagnosetidspunkt, men også hver 6. mnd. i oppfølging. Svært få pasienter har trukket seg. De skal følges i 15 år. En har også startet biobanking av fettvev nær tumor.

Ingen konkrete resultater enda, men en har samlet inn et unikt materiale som skal danne grunnlag for moderne langtids overvåking av operable brystkreftpasienter.

Publikasjoner:

1. Egeland NG, Lunde S, Jonsdottir K, Lende TH, Cronin-Fenton D, Gilje B, Janssen EA, Søiland H. *The Role of MicroRNAs as Predictors of Response to Tamoxifen Treatment in Breast Cancer Patients*. Int J Mol Sci. 2015 Oct 14;16(10):24243-75.

Forsker: Kristin Jonsdottir

Prosjektets navn: Micro RNA's as prognosticators and predictors in breast cancer

Tildelt sum: 2 700 000

Kort om brystkreft og det overordnede målet med dette prosjektet. Brystkreft er den ledende kreftformen blant kvinner og hvert år dør rundt 600 av denne sykdommen i Norge. Fem års relative overlevelse er 88 %, men behandlingen er tøff og i noen tilfeller kunne den vært unngått hadde man hatt markører som kunne si noe mer om prognose eller behandlingsrespons. Prosjektet går ut på å bruke mikroRNA som er naturlige, små og ikke-kodene RNA molekyler som biologisk markør for prognose og behandlingsrespons hos lymfe knute negative brystkreft pasienter. Bevilgninger fra FHF i 2013 til 2016 er brukt til å lønne Kristin Jonsdottir i en Post Doc stilling til å videreføre hennes dr-grads arbeid. Prosjektet har ført til mer kunnskap om mikroRNA sin rolle i brystkreft. Prosjektet har blant annet funnet at miR-18a/b er uttrykt i immunceller og ikke så mye i kreftcellene som først antatt. Immunsystemet spiller en viktig rolle i kreftutviklingen, og kan både hemme og stimulere celleveksten. MiR-18a/b kan bidra til en bedre forståelse av immunsystemet rolle.

MikroRNA er involvert i mange ulike biologiske prosesser, dermed kan en spesifikk manipulering av dem fører til stor effekt i cellene. På bakgrunn av tidligere resultater har vi brukt en spesifikk inhibitor til å hemme funksjonen av et bestemt mikroRNA. Celleforsøkene viste at inhibitoren reduserte celleveksten med 23 % i avanserte brystkreft cellelinjer. Denne delen av prosjektet har ført til samarbeid med Prekubator for å utvikle og undersøke dette nærmere, samt se på det kommersielle potensialet for å bruke en spesifikk mikroRNA inhibitor i kreftbehandling. Det resulterte i en søknad til forskningsrådet, uten at den nådde helt igjennom.

For tiden validerer en masterstudent fra UiS noen av prosjektets tidligere funn i 30 år gamle tumor prøver, hvor pasienten ikke har mottatt noen tilleggsbehandling etter fjerning av svulsten. Resultatene fra denne studien vil validere om noen av mikroRNAene har en prognostisk betydning for brystkreft pasientene.

Under bevilgningsperioden fra FHF har vi etablert et nærmere samarbeid med forskningsgruppe ved kirurgisk brystkreft avdeling og hematologi og onkologi avdelingen ved SUS. Samarbeidet har ført til en rekke nasjonale forskningssøknader hvor dette prosjektet ønskes å videreføre. Prosjektet har ført til samarbeid med Brystkreft forskningsgruppe i Helse Sørøst og vi er nå med i et nasjonalt nettverk for brystkreft. Tidligere publikasjoner har ført til samarbeid med brystkreft forskere ved Georgia Universitet i USA. I tillegg har Post Doc Kristin Jonsdottir opparbeidet en del kunnskap om bioinformatikk, og har derfor vært involvert i et annet prosjekt ved SUS.

Publikasjoner::

1. Epigenome-wide DNA Methylation Patterns Associated with Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome. Katrine Norheim, Juliana Imgenberg-Kreuz, MSc; Kristin Jonsdottir, PhD; Emiel A Janssen, PhD; Ann-Christine Syvanen, PhD; Johanna K Sandling, PhD; Gunnel Nordmark, PhD, MD; Roald Omdal, PhD, MD. Accepted in Rheumatology, 25. November 2015
2. Review: The role of microRNAs as predictors of response to tamoxifen treatment in breast cancer patients. Nina G. Egeland, Siri Lunde, Kristin Jonsdottir, Tone H. Lende, Deirdre Cronin-Fenton, Bjørnar Gilje, Emiel A.M. Janssen, Håvard Søiland. Int J Mol Sci. 2015 Oct 14;16(10):24243-75, Review

3. MiR-18a and miR-18b are expressed in the stroma of oestrogen receptor alpha negative breast cancers. Kristin Jonsdottir, Nina Gran Egeland, Miriam Ragle Aure, Ivar Skaland, Kristine Sahlberg, Vessela N. Kristensen, Oslo Breast Cancer Research Consortium (OSBREAC), Einar Gudlaugsson, Jan P. A. Baak and Emiel A. M. Janssen. Submitted Experimental molecular pathology, Feb. 2016
4. Amplified centrosomes and mitotic index display poor concordance between patient tumors and cultured cancer cells Ms. Karuna Mittal, Dr. Shashi Donthamsetty, Ms. Angela Ogden, Mr. Da Hoon Choi, Dr. Meenakshi Gupta, Dr. Vaishali Pannu, Dr. Guilherme Cantuaria, Dr. Sooryanarayana Varambally, Dr. Michelle Reid, Dr. Kristin Jonsdottir, Dr. Emilius Adrianus Maria Janssen, Dr. Beatrice Knudsen, Dr. Padmashree Rida. Scientific reports Submitted December 2015

Forsker: Marianne Berg

Prosjektets navn: Klinisk relevans av instabilitet i tetranukleotider og mutasjon/endret ekspresjon i MSH3-genet i celler fra svulster i colon.

Tildelt sum: 300 000

Denne bevilgningen ble tildelt post-doc Marianne Berg som sluttet hos oss før prosjektet ble skikkelig igangsatt eller ferdigstilt. Det har derfor vært Martin Watson (p.t. PhDstudent i gruppen) som har arbeidet med og videreført dette delprosjektet.

Arbeidet er basert på en litteratur studie publisert i *Br J Cancer*, og fulgt opp på analyser i en pasientkohorte fra SUS fra 1996-99 på pasienter som er fulgt systematisk etter kurativ kirurgi. Denne kohortstudien er nå akseptert for publikasjon i *Cancer Medicine*.

Vi arbeider nå med å gjøre en større prospektiv studie i ACROBATICC studien på samme problemstilling, for nærmere å avklare betydningen av EMAS i tykk- og endetarmskreft.

Publikasjoner:

1. Watson MM, Berg M, Søreide K. Prevalence and implications of elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotides in cancer. *Br J Cancer*. 2014;111 (5): 823-7.
2. Watson MM, Lea D, Rewcastle E, Hagland H.R., Søreide K. Elevated microsatellite instability at selected tetranucleotides (EMAS) in early stage colorectal cancers with and without high-frequency microsatellite instability (MSI): same, same but different? *Cancer Medicine*, 2016 accepted, in press.

Forsker: Kirsten Lode

Prosjektets navn: I am not the same - womens experiences of breast cancer: Implementation and evaluation of an expressive writing intervention.

Tildelt sum: 300 000

Prosjektet har fått 2 bevilgninger fra Folke Hermansens Fond: Kr 300 000 i 2013, og Kr 200 000 i 2015. Denne evalueringen dekker begge bevilgningene til prosjektet. Bevilgningen er brukt til å lønne Birgitta Haga Gripsrud som prosjektleder/post doc.

Prosjektet er et samarbeid mellom SUS og MD Andersens Cancer Center i Houston. Datainnsamling er komplett (7 amerikanske + 14 norske deltakere). Intervjuer ble gjort ved baseline og ett år etterpå (21+21 dybde-intervjuer). De ekspressive tekstene (21) ble samlet inn for analyse og metodetriangulering. Prosjektleder designet en instruksjon til "Brystbiografi" som deltakerskriving ved 1-års oppfølging, som ble utprøvd i USA, og videreført med det norske utvalget. Prosjektet har generert store mengder rike data, med et betydelig potensiale for videre analyser og sammenligninger, samt single-case studier.

Evalueringen av intervensjonen viste at ekspressiv skriving erfartes av deltakerne som en relevant og meningsfull metode for å bearbeide vanskelige og traumatiske opplevelser knyttet til brystkreft. Til tross for at det norske utvalget hadde ulik demografisk sammensetning, og representerte ulike nivå av skrivekyndighet, fant samtlige 14 deltakere det mulig å gjennomføre skrivingen (4 økter à 20 min). Deltakerne anbefaler ekspressiv skriving for andre kvinner med

brystkreft. Longitudinelle intervjudata vil gi en innsikt i hvordan kvinner med brystkreft opplever det å fjerne brystet, tilpasning etter kroppslig tap, og hvilke faktorer som knytter seg til beslutning om evt rekonstruksjon.

De norske dataene vil bidra til den første pasientevalueringen av direkte rekonstruksjon som del av nye nasjonale retningslinjer for brystkreftbehandling. I sin helhet gir datasettet mulighet for å analysere kulturelle forskjeller mellom amerikanske og norske kvinners opplevelse av å få brystkreft og gjennomgå kroppsendrende kirurgi, samt identifisere forskjeller i to ulike paradigmer for pasientbehandling. Funn fra studien vil kunne gi helsepersonell dypere innsikt i brystkreftkvinner sammensatte bio-psyko-sosiale opplevelse. Deltakertekstene har overføringsverdi i kliniske konsultasjoner hvor målet er å forstå pasientens utgangspunkt og behov for oppfølging i forløpet. Designet i "Brystbiografien" har overføringsverdi til andre pasientgrupper som gjennomgår utseende- eller funksjonsendrende kirurgi, og derfor trenger hjelp til å tilpasse seg kroppslig tap.

Et sentralt funn fra studien er at deltakerne er opptatt av å hjelpe andre kvinner i samme situasjon, og derfor håper at deres bidrag til forskningen, samt det konkrete innholdet i tekstene og intervjuene, vil kunne bidra til økt forståelse av denne pasientgruppen både i klinikken og i samfunnet for øvrig. Dette tolker vi som uttrykk for at det fortsatt er et stykke igjen å gå, før brystkreftpasientene opplever seg sett, imøtekommet og forstått på en helhetlig måte i spesialisthelsetjenesten. I så måte vil vår studie bidra å identifisere gunstige og ugunstige faktorer i møtet mellom brystkreftpasient og helsepersonell i det offentlige behandlingssystemet.

Publikasjoner:

1. Birgitta Haga Gripsrud, Kelly J. Brassil, Barbara Summers, Håvard Søiland, Steven J. Kronowitz, Kirsten Lode. "Capturing the Experience: Reflections of Women with Breast Cancer Engaged in an Expressive Writing Intervention". *Cancer Nursing* 18.09. 2015
2. Birgitta Haga Gripsrud, Håvard Søiland, Kirsten Lode. "Ekspressiv skriving som egenerapeutisk verktøy ett år etter brystkreftdiagnosen – resultater fra en pilotstudie". *Nordisk tidsskrift for helseforskning* 2014.10(02):45-61.

Forsker: Johan Vikstrøm

Prosjektets navn: Hjerte- og lungedoser ved intensitetsmodulert og respirasjonsstyrt strålebehandling av brystkreftpasienter

Tildelt sum: 200 000

Bevilgningen ble brukt til frikjøp av prosjektleder fra klinisk drift i slutten av 2014 og deler av 2015. Forskningspermisjonen ble brukt på dosesimulering av strålebehandling gitt med konvensjonell teknikk og ulike nye intensitetsmodulerte teknikker, uthenting av data og statistisk analyse. Det er fortsatt igjen en del midler som skal brukes til skriving av artikkel første halvår i 2016. Pga. flere permisjoner og lengre sykemeldinger i avdelingen har prosjektet blitt forsinket.

En variant av den intensitetsmodulerte teknikken (tangentiell IMRT) viser bedre resultater enn den konvensjonelle teknikken. Stråledosene til risikoorganene hjerte og lunge er signifikant lavere og dosedekningene til målvolument (venstre bryst) er bedre og mer konform.

Tangentiell IMRT brukes ikke klinisk ved SUS men når de endelige resultatene fra studien nå foreligger vil teknikken bli vurdert innført. Teknikken vil redusere bivirkninger fra strålebehandlingen og samtidig beholde god kontroll av målvolument.

Tildelinger 2014

Forsker: Jon Arne Søreide

Prosjektets navn: Generell biobank for solid tumors at Stavanger University Hospital.

Tildelt sum: 700 000

Lønn (50%) til prosjektmedarbeider/bioingeniør Vibecke Mæhle, og i tillegg anskaffelse av noe driftsutstyr, bærbar PC til prosjektmedarbeider etc. Kun ca halvparten av bevilgningen er brukt så langt.

En generell ordning for biobanking ved SUS er i ferd med å etablere seg, og det er brukt arbeidstid/resurser på å søke om REK godkjenning. Samtidig har det vært en prosess mht til utredning av hvordan denne biobanking skal kunne organiseres og implementeres på generelt grunnlag ved SUS.

Prosjektet legger til rette for mer klinisk/translasjonell forskning

Forsker: Emiel Janssen

Prosjektets navn: Micro RNA-s as predictors for tamoxifen response in breast cancer.

Tildelt sum: 2 209000

Brystkreft er en sammensatt sykdom som kan arte seg svært forskjellig fra pasient til pasient. Svulstene kan ha veldig ulike egenskaper, noe som kan gi til dels store variasjoner i prognose, forløp og behandling. Østrogenpåvirkning har vist seg å spille en viktig rolle i en stor andel brystkrefttilfeller, noe som kan utnyttes i behandlingen ved hjelp av legemidlet Tamoxifen. Dette preparatet motvirker effekten av østrogen i brystvev, hindrer overdreven cellevekst og har vist seg å kunne redusere risikoen for tilbakefall. Men ikke alle kvinner har like god effekt, og det er derfor viktig å kunne identifisere de svulstene som responderer bra på tamoxifen behandlingen fra de som ikke reagerer i det hele tatt, det vil si de som er resistente. Denne studien vil undersøke funksjonen til såkalte biomarkører i brystkreftceller med tanke på tamoxifen resistens og tilbakefall. Formålet med denne studien er å finne potensielle biomarkører (spesielt mikroRNA) i kreftcellene som kan hjelpe oss å forutse hvilke pasienter som vil dra nytte av denne behandlingen, og hvilke som bør følge et annet behandlingsopplegg. Studien er et samarbeidsprosjekt mellom avdeling for klinisk epidemiologi ved Universitetet i Århus og avdeling for patologi, avdeling for kirurgi (seksjon for bryst- og endokrinkirurgi) og avdeling for hematologi og onkologi ved Stavanger universitetssjukehus.

I september 2014 ble Nina Gran Egeland ansatt som PhD-student i prosjektet. I mars 2015 ble Nina Gran Egeland formelt tatt opp i PhD-programmet til Universitetet i Stavanger med Emiel Janssen som hovedveileder og dr. Deirdre Cronin-Fenton (assistentprofessor, Universitet i Aarhus, Danmark) som medveileder.

- Midlene har blitt brukt som lønn til Nina Gran Egeland. Fra 1.9.2014, sykemeldt siden 7.10.2015.
- Fram til nå har vi farget vevssylindere (TMA) fra 1683 brystkreftpasienter med Ki67 og PPH3.
- Prosjektet har så lang ikke hatt noe effekt for brystkreftpasienter.

Publikasjoner som er utgått på basis av bevilgningene fra Folkefondet til dette prosjektet

1. Egeland NG, Lunde S, Jonsdottir K, Lende TH, Cronin-Fenton D, Gilje B, **Janssen EA**, Søiland H. The Role of MicroRNAs as Predictors of Response to Tamoxifen Treatment in Breast Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2015 Oct 14;16(10):24243-75.
2. Jonsdottir K, Gran Egeland N, Ragle Aure M, Skaland I, Gudlaugsson E, Baak JPA and **Janssen EAM**. MiR-18a and miR-18b are expressed in the stroma of oestrogen receptor alpha negative breast cancers. Submitted *Experimental molecular pathology*, Feb. 2016.

Forsker: Håvard Søiland

Prosjektets navn: Prospective breast cancer biobanking - klinisk betydning av sirkulerende biomarkører i langtidsoppfølging av operable brystkreftpasienter.

Tildelt sum: 200 000

Dette prosjektet ble rapportert sammen med prosjektet "Prospective Breast Cancer Biobanking (PBCB)" ovenfor.

Forsker: Irene Tveiterås Øvestad

Prosjektets navn: Utvikling av diagnostiske metoder for å påvise regresjonsforutsigbarhet for høy-gradig Cervikal Intraepitelial Neoplasia (CIN-3) i livmorhalsen.

Tildelt sum: 700 000

Jeg har fått tildelt kr. 700 000 for 2014 og kr. 700 000 for 2015 fra Folke Hermansen fondet til prosjektet "Utvikling av diagnostiske metoder for å påvise regresjonsforutsigbarhet for høy-gradig Cervikal Intraepitelial Neoplasia (CIN2-3) i livmorhalsen". Pengene var øremerket kr. 1 200 000 til avlønning av en forskningskonsulent i 2 år og kr. 200 000 til prosjektstøtte.

Astri Frafjord ble ansatt som forskningskonsulent f.o.m 01/12.2014. Hun har sagt opp stillingen f.o.m. 02.05.16 for å ta en PhD ved Universitetet i Oslo på samme emne som sin mastergrad. Vi tar sikte på å ansette en ny forskningskonsulent for resten av den perioden vi har fått tildelt midler.

I en prospektiv studie ved SUS (2007-2008) ble det samlet inn materiale fra 254 kvinner som hadde fått påvist celleforandringer i livmorhalsen og var henvist til Gynekologisk Poliklinikk ved SUS for å ta en biopsi. I mars 2015 startet vi inkludering av nye pasienter i denne studien og det er inkludert 96 hittil. Dina Ismail er gynekolog og vår kontakt på kvinneklinikken. Vi har som mål å samle inn materiale fra 500 kvinner. Populasjonen i den nye inkluderingen vil være en blanding av kvinner som blir primær cytologi screenet i henhold til vanlig flytskjema og en gruppe som blir primær HPV screenet ifølge ny prosedyre. I tillegg til biopsiene som blir formalinfiksert og støpt inn i parafin for diagnostisering, blir det også tatt en ekstra biopsi som umiddelbart fryses i flytende nitrogen. I tillegg blir det tatt blodprøver av alle kvinnene, fullblod og serum blir frosset i -80 °C. Det er en stadig utvikling av nye molekylærbiologiske metoder for å påvise nye biomarkører og mulige terapeutiske mål. Frosset materiale er mer optimalt enn parafininnstøpt vev for å få gode resultater med disse metodene. En fremtidsrettet biobank som inneholder *både* frosset vev og frosset serum fra sirkulerende blod, åpner mange muligheter for å påvise nye biomarkører.

Vi er ferdig med analysering og innsamling av data i et prosjekt for utprøving av CINtec PLUS (Roche diagnostics) i materiale fra 266 kvinner i masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Dette er en immuncytokjemisk dobbelfarging av celleutstryk med markører for ki67 og p16. Ekspresjon av begge disse markørene i en og samme celle er et tegn på at dette er en HPV infisert celle som også har en unormal celledeling. Tidligere studier har vist at CINtec PLUS kan være egnet til å påvise kvinner som har høy-gradig forstadium til livmorhalskreft (CIN2-3). Vi har sammenlignet klinisk sensitivitet og spesifisitet for CINtec PLUS og cytologi på HPV positive kvinner. Resultatene viste at CINtec PLUS hadde signifikant høyere sensitivitet enn cytologi (0,88 versus 0,79), men lavere sensitivitet enn HPV testing (0,88 versus 0,96). Vi holder nå på å ferdigstille artikkelen med resultater fra denne undersøkelsen.

Vi har også samlet inn formalinfiksert, parafininnstøpt materiale til en retrospektiv studie som består av 75 CIN1, 75 CIN2 og 75 CIN3 kaser. Astri Frafjord har hatt ansvar for å samle inn materiale og data på pasientene i denne studien. Materialet vil vi bruke til å validere funn fra den prospektive studien fra 2007-2008. Antall og type immunceller som ble funnet å ha en betydning for regresjon (CD8, CD4, CD138, CD25) vil bli kvantitert med immunhistokjemiske markører. Vi er nå ferdig å samle inn prøvene. Det er isolert DNA for å bestemme HPV genotype og RNA for microRNA analyser.

Det har har det blitt lagt ned mye arbeid i innsamling av både retrospektivt og prospektivt materiale fra kvinner med forstadier til livmorhalskreft. Det er isolert DNA og RNA fra prøvene og laget snitt for immunhistokjemisk analysering. Dette vil danne grunnlag for studier fremover og vi har laget en plan for fremtidige publikasjoner. Prosjektpengene er benyttet til innkjøp av reagenser for isolering av DNA og RNA, CISH og PCR analyser, i tillegg til immunhistokjemiske analyser.

Forsker: Morten Lapin

Prosjektets navn: Clinical relevance of genetic aberrations detected in circulating tumor cells and circulating tumor DNA from patients with advanced pancreatic cancer.

Tildelt sum: 2 400 000

Denne bevilgningen ble gitt som et PhD-stipend og hoveddelen av denne bevilgningen har derfor blitt brukt som lønnsmidler. Det ble også tildelt reisemidler som ble benyttet til et studieopphold ved MD Anderson Cancer Centre i Houston TX for å lære om neste-generasjons sekvensering og for å knytte kontakter i miljøet i Houston.

Lapin har utviklet en ny immuno-magnetisk metode for å anrike sirkulerende tumor celler, en såkalt «negative depletion» metode, hvor man kvitter seg med mest mulig blodceller istedenfor å trekke ut de sirkulerende tumorcellene fra blodet. Denne metoden gjør at man finner et høyere antall sirkulerende tumor celler i prøvene siden man ikke er avhengig av at cellene har bestemte proteiner uttrykt på overflaten. Metoden har blitt tatt i bruk til anrikning og isolering av sirkulerende tumor celler i blod fra bukspyttkjertelkreftpasienter. En publikasjon av denne metoden og «proof-of-principle» resultater fra bukspyttkjertelkreftpasienter vil i løpet av kort tid bli sendt inn for publisering (Lapin et al.). På grunn av gode resultater ved bruk av denne metoden er den også tatt i bruk til isolering av sirkulerende tumorceller i en studie av tidlig brystkreft (Prospektive Breast Cancer Biobank).

Samtidig har vi gjort analyser av KRAS-mutasjoner i sirkulerende tumor DNA fra plasma fra bukspyttkjertelkreftpasientene, hvor foreløpige resultater (Tjensvoll et al. 2015) tyder på at sirkulerende tumor DNA kan brukes til å monitorere effekt av behandling og sykdomsprogresjon i disse pasientene. Vi er også i ferd med å etablere metoder for å påvise flere mutasjoner i sirkulerende tumor DNA ved bruk av neste-generasjons sekvensering. Hovedprosjektet PACT-ACT, som PhD prosjektet er knyttet til, pågår for full. Av de planlagte 70 pasienter er nå omtrent 40 inkludert i studien.

Foreløpige resultater tyder på at sirkulerende tumor celler og sirkulerende tumor DNA kan benyttes til å monitorere effekt av behandling og sykdomsutvikling hos pasienter med kreft. Dette kan bidra til at pasientene får bedre tilpasset behandling og reduserte bivirkninger fra ineffektiv behandling.

Tildelinger 2015

Forsker: Håvard Søyland

Prosjektets navn: I am not the same - Breast Cancer in Psychosocial and Cultural Contexts

Tildelt sum: 200 000

Se rapport fra Kirsten Lode på "I am not the same - womens experiences of breast cancer: Implementation and evaluation of an expressive writing intervention." fra 2013 som er det samme prosjektet

Forsker: Håvard Søyland

Prosjektets navn: Personalized monitoring of breast cancer patients under treatment and follow-up

Tildelt sum: 400 000

Bevilgningen er enda ikke brukt. Den skal brukes til å dekke :

- Innkjøp av utstyr og reagenser for å sette opp molekylærbiologiske analyser i serum,plasma,blod av PBCB-materialet (se Søyland # 3 og #4)
- Utstyr til fortløpende biobanking i PBCB.

Forsker: Martin Watson

Prosjektets navn: Clinical and biological relevance of EMAST in primary and metastatic colorectal cancers

Tildelt sum: 2 400 000

Identification of biological features that are common in cancers and that may aid as biomarkers in disease management by better-stratifying patients is needed. Our group has a large, consecutive population-based biobank of tissue and blood, which at present accounts for ca. 500 CRC patients (ACROBATICC study, ClinicalTrials.gov identifier: NCT01762813). Our project, funded in part by Folke Hermansens Fond, aims at evaluating biomarkers and immune cell infiltration in a large cohort of CRC patients.

The Folke Hermansens Fond funding accounts for the salary of my PhD student position. We are currently extracting genetic material (DNA and RNA) from ca. 500 samples, and analysis for EMAST and MSI status for about 80 of them has been performed. We will be performing next generation sequencing (NGS) experiments, to account for mutational status in 50 genes known to be mutated in cancer, for circa 110 of the 500 samples at our disposal, with an added number as the project proceeds.

Publications:

1. Watson MM, Berg M, Søreide K. Prevalence and implications of elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotides in cancer. Br J Cancer. 2014;111(5):823-7.

2. Kjetil Søreide MD, PhD, Martin M. Watson MSc, Hanne R. Hagland, PhD, Deciphering the molecular code to colorectal liver metastasis biology through microsatellites and allelic loss: the good, the bad and the ugly, *Gastroenterology* 2016 (Accepted, in press).
3. Martin M.C. Watson, Dordi Lea, Emma Rewcastle, Hanne R. Hagland, Kjetil Søreide, Elevated microsatellite instability at selected tetranucleotides (EMAST) in early stage colorectal cancers with and without MSI: same, but different? (Submitted, revised version for *Cancer Medicine*).

Forsker: Hartwig Kørner

Prosjektets navn: Palliative resections for metastatic colorectal cancer – a national cohort study

Tildelt sum: 300 000

Dette prosjektet er så vidt påbegynt. Protokollen vurderes for tiden i forskningsutvalget ved Norsk Gastro-Intestinal Cancer Gruppe Colorectal (NGICG-CR; referansegruppe for Norsk kvalitetsregister for kreft i tykk- og endetarm (Norsk Colorectal Cancer Register) med tanke på utlevering av data. Protokollen er også ved å bli sendt inn til REK i skrivende stund. Det vil også være nødvendig med kobling av data fra Norsk Pasientregister (NPR), noe som er forbundet med en del kostnader.

Bevilgningen ble overført i januar 2016, og skal sikre frikjøp fra klinisk stilling for overlege Tore Tholfsen ved gastrokirurgisk avdeling, SUS. Prosjektet er forankret ved gastrokirurgisk forskningsgruppe, og i tillegg ved forskningsgruppen for palliativ medisin ved UiB, som undertegnede er medlem av. Det er også planlagt å rekruttere prosjektmedarbeidere fra NGICG-CR/Kreftregisteret.

Vi anser prosjektet som svært viktig for pasienter med metastasert kreft i tykk- og endetarm, som utgjør om lag 20-25% av alle pasienter ved diagnosetidspunkt. Forskningen har som regel hovedfokus på kurabel kreft, og i langt mindre grad på den aktuelle pasientgruppen. Dette betyr at behandlingsvalg med tanke på nytten av kirurgi for både primærtumor og metastaser er ofte basert på svak og til dels utilstrekkelig kunnskap. Dette gjelder spesielt risiko for komplikasjoner med alvorlig reduksjon av livskvalitet, og ikke minst dødelighet knyttet til slik behandling. Med dette prosjekt vil vi kunne fremskaffe relevant kunnskap omkring slik behandling, spesielt med tanke på betydning av alder og komorbiditet. Nasjonale data vil sikre en langt større grad av overførbarhet sammenlignet med eksisterende litteratur fra enkeltinstitusjoner.

Det er erfaringsmessig svært vanskelig for prosjekter som dette å nå opp ved tildelinger fra relevante finansieringskilder, og bevilgningen fra FHF anses derfor som svært verdifull.

Forsker: Irene Tveiterås Øvestad

Prosjektets navn: Utvikling av diagnostiske metoder for å påvise regresjonsforutsigbarhet for høy-gradig Cervikal Intraepitelial Neoplasia (CIN-3) i livmorhalsen.

Tildelt sum: 700 000

(Se rapport fra 2014 for samme prosjekt.)