

# Skjema for etisk vurdering av forskningsprosjekter som vedrører forsøkspersoner/pasienter/klienter/informanter. (hovedskjema)

Vurderingen går til                      Regional komité for medisinsk forskningsetikk Sør-Norge  
Postboks 1130, Blindern  
0318 Oslo

## 1. Tittel

Forskningsprosjektets tittel (kortfattet tittel på norsk)

Kreftstamceller, påvisning og målrettet terapi.

Beskriv prosjektet med 100-200 ord

Vi søker å påvise, anrike, og karakterisere kreftceller med stamcellekarakter, og påvise markører som skiller disse fra normale stamceller. Disse markørene vil prøves ut som diagnostikk, og vi vil prøve å utvikle terapi som kan målrettes mot kreftstamceller. Det er nødvendig å benytte levende kreftceller isolert fra svulstmateriale. Arbeidet vil i hovedsak utføres på Institutt for kreftforskning, Radiumhospitalet.

Hvis prosjektet henter materiale fra en eksisterende biobank, oppgi navn og enten prosjektnummer i REK eller registreringsnummer i Biobankregisteret

Det søkes om opprettelse av en ny biobank spesifikt for dette formålet, men vi vil også benytte det vi har av levende materiale i biobanken til Sarkomprogrammet ved RR (# 251-2006-163443)

## 2. Prosjektleder

Etternavn, fornavn	Myklebost, Ola
Akademisk grad/utdanning	Dr.philos, Cand.real
Stilling	Professor
Arbeidssted	Institutt for Kreftforskning
Adresse	Radiumhospitalet
Postnummer	0310
Poststed	Oslo
Telefon	2293 4299
Telefaks	2252 2421
E-postadresse	olam@radium.uio.no

Skal denne adressen benyttes ved svar fra REK? Hvis ikke oppgi svaradresse

Ja

Medarbeidere (navn, tittel, stilling og arbeidssted)

Gunhild Mælandsmo, Forsker, Tumorbiologisk avd.  
Stefan Krauss, Professor, Laboratorieklinikken, RR  
Edith Rian, Forsker, Immunologisk avd.  
Gustav Gaudernack, Seniorforsker, Immunologisk avd.  
Ragnhild Lothe, Professor, Avd for kreftforebygging  
Therese Sørli, Forsker, Avd for Genetikk  
Iver Arne Langmoen, Kir Forsk.

### 3. Prosjektbeskrivelse

Prosjektbeskrivelsen må gis i en alminnelig og forståelig språkform på norsk. Det må redegjøres kort for hensikt, hypotese, metode, tidsrom og prinsipper for utvelgelse av forsøkspersoner/informanter og aldersgrupper. Det er ikke tilstrekkelig å henvide til protokoll. Fullstendig prosjektbeskrivelse/forsøksprotokoll og evt spørreskjemaer etc. skal vedlegges.

Institutt for Kreftforskning er etter hard konkurranse med internasjonal evaluering av Forskningsrådet tildelt status som Senter for Forskningsdrevet Innovasjon (SFI) med tema kreftstamceller.

Målsetningen er å studere betydningen av små populasjoner av kreftceller med stamcelleegenskaper i kreftsvulster. Vi ønsker å isolere disse sjeldne cellene og studere dem for å finne egenskaper som kan utnyttes i ny biologisk basert terapi.

Det har lenge vært kjent at kreftcellene i en svulst er svært ulike, noen deler seg raskt, noen er umodne, andre mer modne, og de kan modnes i forskjellige retninger. Man har konstatert kreftceller som hviler, eller ikke deler seg, antagelig er vanskelige å ramme med tradisjonell terapi, og antatt at de kan stimuleres til å dele seg når en veksthemming pga lokale faktorer oppheves ved at svulsten fjernes. Det er et vanlig problem at man ved kreftbehandling tilsynelatende har fjernet svulsten, men etter en stund vokser den likevel tilbake eller sprer seg. Man antar at de fleste svulster er klonale, dvs at de har oppstått fra en opprinnelig kreftcelle. Man har derfor stusset over at når man etablerer eksperimentelle svulster i mus, viser det seg at det er nødvendig med hundretusenvis av svulstceller for å danne en ny svulst.

De store gjennombruddene i stamcelle- og genomforskningen i de senere år har åpnet for en helt ny forståelse av disse konseptene. Det er økende dokumentasjon for at en ørliten del, gjerne en av 1000 eller 10 000, av svulstcellene har stamcellelignende egenskaper. Vi tror at kreftstamceller kan være sentrale i dette fenomenet, og at forståelsen av kreftstamcellers rolle og biologi kan åpne for nye og banebrytende terapier.

Disse cellene deler seg svært sjelden, og når de gjør det gir de opphav til en ny stamcelle, og en forløpercelle. Forløpercellen deler seg hurtig, og gir opphav til mange celler som etter hvert blir mer modne og slutter å dele seg. Dette er det samme som skjer i de normale vevene med stor utskiftning, slik som tarm, hud og blod. Disse delende og modne cellene utgjør derfor den overveiende delen av svulsten, og når vi studerer dens egenskaper er det disse vi ser. Når vi vurderer effekten av en behandling er det effekten på disse cellene vi måler.

Stamceller er fra naturens side svært godt beskyttet fordi de skal ivareta genomets integritet gjennom et langt liv og gjennom generasjoner, og hvis de dør vil kroppen gå til grunne. De er motstandsdyktige mot stråling, de deler seg langsomt, og de holder effektivt fremmedstoffer ute. De er derfor vanskelige å ramme med tradisjonell terapi, som i hovedsak retter seg mot raskt delende celler. Men det er mulig at hvis vi kunne utrydde kreftstamcellene ville svulstens vekst og utvikling stoppe opp, fordi de mer modne cellene er mer godartede av natur.

Selv om de tumorbiologiske gruppene i konsortiet har store samlinger av frosset svulstmateriale av høy kvalitet, er vi i disse studiene avhengige av levende svulstceller, og kan bare i begrenset grad stole på resultater fra etablerte cellelinjer. For en del av de kreftformene som studeres har vi allerede samlinger av humane xenografts som kan benyttes, men for andre er det nødvendig å etablere slike. Et eksempel er pancreaskreft, der stamcelleegenskaper synes svært viktige, og vi allerede har forståelse av en del sentrale stamcellerelaterte reguleringsmekanismer som vi vil prøve å ramme med målrettet terapi. For slike studier er det avgjørende viktig å ha gode prekliniske modeller. Videre er det behov for å kunne sammenholde resultatene med studier av celler isolert direkte fra pasientprøver.

Vi ønsker derfor i begrenset grad å kunne isolere celler fra overskuddsmateriale fra kreftpasienter ved Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF for disse formål.

Disse studiene gjøres av de akademiske gruppene og det vil ikke lages produkter av cellene, men kunnskapen fra disse basale studiene vil benyttes av bedriftspartnere til å utvikle diagnostikk og målrettet terapi mot aktuelle markører. Tumorstudiene er organisert som en egen "work package", der firmaene ikke er involvert.

## 4. Vedlegg

Presiser hvilke dokumenter som vil bli vedlagt.

Radiumhospitalets samtykkeerklæring  
Biobakregistrering

## 5. Klassifisering av prosjektet

Prosjektomfang  Enkeltinstitusjon  
 Nasjonal multisenterstudie  
 Internasjonal multisenterstudie

Prosjektet er  Studentprosjekt  
 Dr.gradsprosjekt  
 Annet

Navn på evt.  
doktorand/student

**Prosjektet er**  Grunnforskning  
Hvis aktuelt, kryss for  Klinisk, anvendt forskning  
mer enn én  Bio- og genteknologisk forskning  
 Utprøving av medisinsk utstyr  
 Legemiddelutprøving  
 Samfunnsmed./epidemiol. forskning  
 Psykologisk forskning  
 Annen helsefaglig forskning  
 Samfunnsvitenskapelig forskning  
 Forskning i utviklingsland  
 Annen

Ved annen, hva?

Preklinisk utprøving

Ved legemiddelutprøving,  
hvilken utprøvningsfase?

- I
- II
- III
- IV

Prosjektet er  Terapeutisk  
 Ikke-terapeutisk

## 6. Prosjektomfang

Hvem inngår i studien?  
Kryss av alle aktuelle

- Kun allerede registrerte data
- Friske personer
- Pasienter/syke
- Voksne
- Barn (under 18 år)
- Andre umyndige
- Kun kvinner/jenter
- Kun menn/gutter
- Innsatte i fengsel
- Soldater
- Minoritetsgrupper
- Fostre
- Lik
- Kun annet humant materiale

Ved andre  
umyndige, hvilke?

Ved annet humant  
materiale, hvilken  
type?

## 7. Inklusjon av begge kjønn

Der det er relevant, må studier dimensjoneres slik at det kan gjøres kjønnsspesifikke analyser av resultatene. Dersom ikke begge kjønn inkluderes, må dette begrunnes. Ved inklusjon av fertile kvinner skal det redegjøres for evt bruk av prevensjon og prosedyrer ved uforutsett graviditet. Ved inklusjon av gravide må prosjektleder vurdere og beskrive mulige konsekvenser for kvinnen og for fosteret og redegjøre for hvilken oppfølging som er planlagt.

Det er ikke noen seleksjon av kjønn

## 8. Hvor mange inngår i studien?

Antall i Norge                      20

Antall totalt                        20

Begrunn antall forsøkspersoner/informanter. Når det er relevant, gjør rede for styrkeberegning.

Innledningsvis er det snakk om eksplorative studier, der statistikk ikke er relevant, men det kan bli aktuelt senere å gjøre mer utvidede prevalensstudier.

## 9. Vitenskapelig vurdering

Studier skal gjennomføres i henhold til god vitenskapelig standard når det gjelder formål, nytte, viktighet, relevans og metode. Metodevalg, fremgangsmåte og effektmål må begrunnes.

Studiene er i første omgang utforskende basalforskning, og ikke noen typisk pasientstudie. Vi vil rense ut små undepopulasjoner av celler fra svulstvevet og studere deres egenskaper med avanserte celle- og molekylærbiologiske metoder. Disse er svært ressurskrevende og lite egnet til å screene pasientpaneler. Dersom utprøvende behandling blir aktuelt, blir det gjennom andre godkjenninger, slik som immunterapiprojektet til Gaudernack.

## 10. Etisk vurdering

Vil prosjektet bli utført i henhold til retningslinjene i Helsinkideklarasjonen eller andre relevante etiske retningslinjer?

Ja  
 Nei

Hvis disse på noe punkt ikke følges, må dette begrunnes.

Drøft etiske spørsmål som prosjektet reiser. Angi spesielt hvilke etiske betenkeligheter det er ved prosjektet og begrunn eventuelt hvorfor man kan se bort fra dem eller hvorfor man kan redusere betydningen av dem.

På ingen måte vil de her beskrive studier innebære helsemessig risiko av betydning.

Under denne søknad søkes det kun godkjenning av samling av overskuddsvev som er tatt ut av pasienten som ledd i den normale kirurgiske behandlingsprosedyre. Det er ikke aktuelt å modifisere de kirurgiske prosedyrer av hensyn til forskningen. Vevsmateriale til forskning tas ut av, eller i samråd med, patologen, som ivaretar hensynet til diagnostiske formål. I noen tilfeller kan vi også i ettertid ta ut normalt vev som kontroll fra operasjonspreparatet, men kirurgen vil aldri kontaktes for å påvirke hvor mye vev som fjernes ut fra dette hensyn. Det er skal således ikke være noen risiko for deltagerne. Erfaringen tilsier at pasientene svært gjerne bidrar på denne måten. Når pasienten er mindreårig må samtykket vurderes av foresatte (som selvsagt kan avslå).

En forutsetning er selvsagt at prøvene er behørig kodet, slik det gjøres her, dvs ingen personidentitet følger prøven, men behandlende lege kan oppdatere klinisk informasjon vha. koden. Samtykket omfatter utveksling med utenlandske forskningsinstitusjoner, selv om dette ikke er planlagt for denne studien.

## 11. Informasjon og samtykke

Studien inkluderer personer med full samtykkekompetanse  Ja  
 Nei

Studien inkluderer personer med redusert samtykkekompetanse  Ja  
 Nei

Studien inkluderer personer med manglende samtykkekompetanse  Ja  
 Nei

Samtykke skal ikke innhentes  Ja  
 Nei

Hvis ja: begrunnelse

I hovedsak er de kreftformer som er hyppige i barn (sarkom, leukemi) dekket av andre prosjektbeskrivelser, slik at vi ikke tror det blir aktuelt med prøver fra barn i dette prosjektet. Vi vil hovedsaklig fokusere på de store kreftgruppene og enkelte viktige typer (som nevnt pankreas), men vil gjerne ha muligheten til å inkludere barnesvulster.

Redegjør for hvordan forsøkspersonene/informantene rekrutteres og gis informasjon om prosjektet, dets formål, eventuelle risiki, rett til å avbryte o.a.

Pasientene orienteres gjennom det generelle samtykket som er godkjent for DNR. Pasientene orienteres der om at deltagelse eller ikke har noen konsekvenser for behandlingen, og at de kan trekke seg også i ettertid. Dersom barn er involvert vil foresatte måtte samtykke. Prosjektet har ingen påvirkning på eller kunnskap om valg av pasient.

## 12. Prosjektleder/prosjektmedarbeideres forhold til forsøkspersonene/informantene

Redegjør for prosjektlederens/prosjektmedarbeideres forhold til forsøkspersonene/informantene (f.eks lege/pasient, lærer/student, overordnet/underordnet).

Ingen av prosjektmedarbeiderne vil ha noe forhold til pasientene, siden vi arbeider på institutt for kreftforskning, mens pasientene behandles av hospitalet.

## 13. Økonomiske sider ved prosjektet

### A) Oppdragsgiver/sponsor

- Type sponsor (velg fra liste og skriv navn)
- Egen institusjon
  - Legemiddelfirma
  - Annet privat firma
  - Pasientorganisasjon
  - Forskningsinstitusjon
  - Norges forskningsråd
  - Annen offentlig myndighet
  - Annet

Hvem finansierer størstedelen av prosjektet? Egen institusjon

#### Sponsor 1

Navn Norges forskningsråd  
Adresse Norges forskningsråd, Bx 2700, 0131 Oslo  
Kontaktperson Dag Kavlie  
Telefon 22037000  
E-post dag.kavlie@forskningsradet.no

#### Sponsor 2

Navn Affitech  
Adresse Gaustadalleen 21, 0349 Oslo  
Kontaktperson Bjørn Cochlovius  
Telefon 22958603  
E-post b.cochlovius@affitech.com

#### Sponsor 3

Navn PCI Biotech  
Adresse Hoffsvæien 48, 0377 Oslo  
Kontaktperson Anders Høgset  
Telefon 2325 4003  
E-post anders.hogset@pcibiotech.no



## B) Ytelser til forsker

Redegjør for økonomiske ytelser til prosjektleder og medarbeidere fra farmasøytisk industri eller utstyrsleverandører i forbindelse med planlegging og gjennomføring av prosjektet. Redegjør også for evt. interessekonflikter for prosjektleder.

ingen

## C) Ytelser til deltakerne

Redegjør for eventuell honorering/kompensasjon for forsøkspersonene/informantene.

ingen

## 14. Risiko

Gjør rede for risiki, som f.eks smerter, ubehag, psykiske påkjenninger uhell, komplikasjoner, og tiltak for å minske/forebygge disse.

ingen

Redegjør for om metodene er klinisk etablert eller ikke. Hvis de er nye, hvordan har prosjektleder og medarbeiderne tilegnet seg klinisk erfaring med dem?

ikke relevant

På hvilket grunnlag er risiko vurdert (dyreforsøk, pilotstudie, klinisk erfaring, etc.)?

klinisk erfaring

Beskriv hvordan komplikasjoner, bivirkninger, uventede hendelser, nye toksiske funn etc. blir registrert.

ingen aktuelle

## 15. Forsikring

Forsøkspersonene/  
informantene er dekket av  
følgende forsikring ved  
eventuelle uhell,  
komplikasjoner

- Pasientskadeerstatningsordningen
- Produktansvarsloven
- Særskilt forsikring
- Forsikring ikke aktuelt (skal begrunnes)

Om forsikring ikke er aktuelt, gi begrunnelse.

det er ingen endring av pasientens diagnostikk eller behandling

## 16. Legemiddelutprøving (gjelder kun for prosjekter med legemiddelutprøving)

Vil det bli brukt placebo i studien?  Ja  Nei

Dersom svaret er ja, begrunnelse.



Helse- og omsorgsdepartementet  Er/vil bli søkt/meldt  
 Er vurdert/godkjent av  
 Er ikke aktuelt

Sosial- og helsedirektoratet  Er/vil bli søkt/meldt  
 Er vurdert/godkjent av  
 Er ikke aktuelt

Andre  Er/vil bli søkt/meldt  
 Er vurdert/godkjent av  
 Er ikke aktuelt

Ved andre, hvem?

## 19. Publisering og sluttrapport

Vil prosjektleder publisere eller gjøre allment tilgjengelig negative så vel som positive resultater, i henhold til Helsinkideklarasjonen?  Ja  
 Nei

Dersom svaret er nei, må dette begrunnes særskilt.

Dette er akademisk forskning, og alle resultater er planlagt publisert.

Er det publiseringsrestriksjoner i prosjektet, for eksempel fra sponsor?  Ja  
 Nei

Avslutningsår for prosjektet 2015

## Underskrift

Sted:

Dato:

Underskrift: