

Storbritanniens satsning på tidig detektion av cancer med hjälp av flytande biopsier – beskrivning och analys

Innehåll

Sammanfattning	3
Frågeformulering	5
Kort beskrivning av flytande biopsier	6
Detektering av cancer via cellfritt DNA cirkulerande i blodet	7
Storbritanniens satsning på flytande biopsier	8
Socialstyrelsens modell vid införande av nationella screeningsprogram	11
Illustration av effekten med MCED screening i svensk kontext	13
Fördelar och risker med en MCED screening	13
Tidigarelagd diagnos och behandling	13
Relativa överlevnaden	14
Överdiagnostisering	14
Detektion av fler än 50 olika cancerformer	14
Förklaring av viktiga begrepp kopplade till MCED screenings-beräkningar	15
Symtomfri fas, eller mörkertal	15
Specificitet	15
Sensitivitet	17
" Tissue of Origin", TOO	17
Stadieindelningar cancer	17
Rapportens teoretiska upplägg av en MCED-screening	18
Beräkningsmodell av mörkertalet/individer i symtomfri fas	18
Uppskattning av mörkertalet/individer i symtomfri fas	19
Implementering i vården	25
Förslag på studier	25
Övriga tekniker under utveckling	27

RISE Research Institutes of Sweden AB

Postadress

Box 857
501 15 BORÅS

Besöksadress

Arvid Wallgrens
Backe 20
413 46 Göteborg

Tfn / Fax / E-post

010-516 50 00
033-13 55 02
info@ri.seDetta dokument får endast återges i sin helhet, om inte RISE
Research Institutes of Sweden AB i förväg skriftligen
godkänt annat.

Guardant Health - LUNAR-2, Guardant 360	27
Foundation Medicine – FoundationOne Liquid.....	27
Exact Sciences och Thrive earlier detection - CancerSEEK	28
Singlera genomics - PanSeer	28
Kliniska studier	29
Referenser	31
Bilaga 1	34

Sammanfattning

Det pågår omfattande studier, framför allt i USA och Storbritannien, som undersöker möjligheterna att införa screening med hjälp av blodprover för tidig upptäckt av ett flertal cancerformer, så kallade MCEd (Multiple Cancer Early Detection). Ännu har inget faktiskt screeningsprogram med MCEd-screening initierats i världen.

I Sverige ställs idag höga krav på evidens från studier för att ett screeningprogram ska kunna införas. Det pågår studier som adresserar frågan om screening, men än så länge saknas mycket information. Med utgångspunkt i denna rapport kan därför inte en initiering av MCEd-screening i Sverige rekommenderas i dagsläget. För att vara i framkant bör Sverige dock följa området nogsamt.

Grail är ett väletablerat företag som i augusti 2021 blev uppköpt av Illumina, ett företag som 2020 rapporterade en vinst på 2,34 miljarder USD. Företaget har stora ambitioner för framtida screeningprogram och kan bedömas ha de resurser som krävs att genomföra essentiella studier. De har säkrade medel och genomför projekt för att utveckla sin produkt för att fungera i en screeningsituation. Storbritanniens stora pågående studie "NHS-Galleri Clinical Trial" beräknas publicera nya resultat under 2023. Om denna studie faller ut väl planeras en utvidgning av studien som ska omfatta en miljon personer. Denna större studie beräknas kunna avslutas 2030.

Data att följa i nämnda ovanstående studie är bland annat:

- Hur stor population ännu icke diagnostiserade utgör, i empiriska siffror
- Utvecklingen av testmetoden gällande sensibilitet och sensitivitet
- Patientnyttan, t.ex. ökar överlevnaden mot dagens siffror
- Risken för överdiagnostik
- Kostnader och logistik som kommer belasta sjukvården

En problematik med MCEd-screening är att testernas specificitet och sensitivitet behöver vara tillräckligt tillförlitliga för att det inte skall belasta snarare hjälpa samhället. Det är osannolikt att dessa värden kommer att vara 100-procentiga, men hur bra dessa värden bör vara innan man inför en screening är öppet för diskussion, däri ligger problematiken. I rapporten förklaras dessa begrepp i mer detalj. Det bör nämnas att Grail redan har kunnat presentera en ökad prestanda utifrån preliminära resultat ifrån pågående studier som presenterats i en så kallad sub-studie, där sensitivitet, sensibilitet och "Tissue of Origin" (TOO) har förbättrats ytterligare gällande tolv olika cancerformer. Beräkningar i vår rapport har nyttjat dessa värden för att söka ge en bild över vad som kan förväntas vid ett införande av en Grail-MCEd-screening i Sverige. För de tolv cancerformerna kan beräkningarna sammanfattas enligt;

- Under förutsättning att det finns adekvat behandling att erbjuda vid tidigare diagnostik, kommer det ske en markant förskjutning av i vilket stadie som diagnostiserade individer detekteras och förhoppningsvis behandlas. Idag behandlas cirka 40 -45% av de cancerdiagnostiserade i stadie III/IV, att jämföras mot de beräknade 6% vid införande av årlig screening.
- Ökningen av antalet individer som skulle överleva sin cancer uppskattas till mellan 3 - 5 000 individer, utöver de cirka 9 000 som överlever med hjälp av dagens diagnostik/behandling.
- 25 – 35% kostnadsreducering både vad gäller direkta kostnader och samhällskostnader, extrapolerat från IHE rapport (1). Vi har dock inte tagit hänsyn till de kostnadsökningar ett införande av en MCEd-screening skulle innebära.

Det reella värdet av rapportens beräkningar bör vägas mot de empiriska data som kommer produceras av NHS studie av Grails metod. Starka avvikelser ("positiva/negativa") från empiriska data kan då ligga till grund för om och i så fall hur pass snabbt man vill driva införande av MCED screening i Sverige.

Rapportens sammantagna bedömning är att de av Socialstyrelsen uppsatta kriterier för införande av en screening, inte är uppfyllda i dagsläget. Men vi har även försökt visualisera vad som skulle komma att ske med dagens diagnostiserade cancerpatientgrupper om en MCED-screening införs i ålderspopulationen 40 – 80 år (96% av dagens diagnostiserade), på de tolv cancerformer som metoden visar bäst sensibilitet/sensitivitet mot. Dessa tolv cancerformer utgör 36% av dagens diagnostiserade patienter.

Trots att ett införande av screening inte är att rekommendera i dagsläget, finns det alternativ att ta ställning till;

- Endast avvakta utredningarna i Storbritannien (till 2023, eller till 2030).
- Avvakta utredningarna men initiera samtal med beslutsfattare som styr över de ekonomiska medel som kan bistå med satsningar på större Grailtester i Sverige
- Avvakta utredningarna, men initiera samtal med både NHS och Grail i syfte att behålla momentum i detta första initiativ till utredning.

Författarnas uppfattning är att Grails teknik är signifikant och kommer med stor sannolikhet bedömas som tillämpbar för MCED-screening i framtiden.

Frågeformulering

RISE har fått i uppdrag att analysera och beskriva hur Storbritanniens satsning på tidig detektion av cancer med hjälp av flytande biopsier skulle kunna implementeras som ett Multi-Cancer Early Detection (MCED) -screeningprogram i Sverige.

Storbritanniens satsning bedrivs i samarbete med företaget Grail, därför krävs en djupare analys av den produkt som tagits fram av Grail, där fördelar och risker illustreras. En lägesanalys vad gäller screening, med en beskrivning av de studier som utförts och pågår i Storbritannien och andra delar av världen, behövs för bedömning av vad som saknas inför ett eventuellt beslut att införa en allmän MCED-screening i Sverige.

I uppdraget ingår att analysera Grails metod och dess eventuella effekt ur svensk kontext, baserat på faktorer så som specificitet, sensitivitet, mortalitet och falskt positiva svar, samt om möjligt inkludera en ekonomisk kalkyl. För ett möjligt införande av MCED-screeningmetoden i Sverige, söka analysera kompetensförsörjnings- och utrustningsbehov och bedöma om Grail har förmåga att driva utvecklingen emot en omfattande nationell implementering av MCED-screening. Ange förslag på studier som kan vara tillämpliga, om ett införande av MCED-screening inte är omedelbart aktuella.

Uppdragsgivare vill även erhålla viss bakgrundsinformation som beskriver vad flytande biopsier är och vad tekniken används till idag. Beskrivning av konkurrerande produkter som finns tillgängliga eller är under utveckling för användning inom MCED-screening.

Kort beskrivning av flytande biopsier

En vätskebiopsi, eller flytande biopsi, är en icke-invasiv diagnostisk metod där exempelvis ett blodprov kan användas för att samla in cirkulerande tumörmarkörer såsom cellfria nukleinsyror och cirkulerande tumörceller (2). Prover på andra kroppsvätskor så som saliv, ryggmärgsvätska, urin eller avföring går även de att använda med teknikerna.

Alla tumörer, oavsett hur små, upprätthåller en koppling till blodomloppet för att dra in nödvändiga näringsämnen. Denna kommunikation går två vägar, med proteiner och genetiskt material som spills från tumören in i cirkulationen. Dessa kan samlas in för att analysera tumörbiologi. En mängd olika analysmetoder utvecklas för att upptäcka och karakterisera dessa markörer. Framsteg inom detektion och karakterisering av cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) har möjliggjort införandet av flytande biopsianalyser i klinisk praxis(3). Teknikerna studeras även i samband med screening, diagnos, prognos och terapivägledning för många solida tumörer (2).

Vätskebiopsi används för närvarande kliniskt för terapeutisk vägledning när vävnadsinsamling är omöjlig eller när vävnadsprovet är otillräckligt (2). FDA har redan godkänt flera singelgenanalyser och, på senare tid, multigenanalyser för att upptäcka genetiska förändringar i plasmacellsfritt DNA (cfDNA) för användning som ”companion diagnostics” matchad till specifika molekylärt riktade terapier för cancer. Dessa godkännanden markerar en vändpunkt för den utbredda användningen av flytande biopsier på kliniken, och främst hos patienter med cancer i framskridet stadium. Ignatiadis et al. uppskattar att nästa gräns för den kliniska tillämpningen av flytande biopsi sannolikt kommer vara monitorering av patienter på ctDNA nivå, för att upptäcka återfall innan avbildande tekniker kan ge utslag (3).

De flesta publicerade studier om den potentiella användningen av ctDNA inom onkologi handlar om detektion av specifika mutationer som upptäckts i plasma eller serum från cancerpatienter (4, 5). Mutationsdetektering i ctDNA har potentialen att användas vid tidig upptäckt av cancer, för att bestämma ursprungsvävnaden, prognos, för att övervaka svar och bedöma potentiell resistens mot behandlingen, eller för att upptäcka minimal kvarvarande sjukdom (6). Vidare kan bedömningen av cfDNA tillämpas för detektion av punktmutationer, studier av kromosomförändringar, DNA kopienummervariationer, metylering, fragmentering och gennuttryck, därav har teknikerna erhållit ett ökat intresse under de senaste åren(7). För en mer detaljerad beskrivning av teknikerna och dess användning kan exempelvis Keller, L. et al läsas (7).

Målinriktad metyleringsanalys av prover från studien Circulating Cell-free Genome Atlas (CCGA) och STRIVE-studien har möjliggjort utvecklingen av en metyleringsbaserad analys för samtidig upptäckt och vävnadsursprungsidentifiering av olika cancerformer över sjukdomsstadier (3, 8).

Detektering av cancer via cellfritt DNA cirkulerande i blodet

Detektering av cancer via blodet bygger på det faktum att alla kroppens celler har tillgång till blodsystemet. Dessutom är det känt att cancerceller ofta är mer känsliga och lättare går sönder, och därmed läcker sitt DNA till blodet. Metyleringsmönster i DNAt ändras i sjuka celler, med specifika mönster beroende på sjukdom. Vissa tumörer ”läcker” mer omfattande än andra, och är därav lättare att identifiera.

Detektering av cellfritt DNA i blodet får inte blandas ihop med detektering av cancerceller i blodet. Cancerceller i blodet visar på att modertumören har börjat släppa ifrån sig celler som cirkulerar i blodet och förr eller senare kommer dessa celler binda in på andra ställen i kroppen och bilda dottertumörer, metastaser. Kan tumörceller detekteras i blodet är canceren per definition i ”stadie IV” (blodcancer undantaget).

Storbritanniens satsning på flytande biopsier

Huvudfokus i denna rapport är den teknik företaget Grail utvecklar och som nu är under utvärdering i Storbritannien via initiering av en större studie. Även ett fåtal andra vätskebiopsi-tekniker under utveckling kommer beröras i rapporten.

NHS i Storbritannien har under hösten 2021 startat en stor studie tillsammans med företaget Grail kring deras teknik Galleri™ (9, 10). Tekniken förväntas, med ett blodprov, kunna upptäcka mer än 50 typer av cancer innan symtom uppträder, samt avgöra var canceren har sitt ursprung i kroppen. I en första fas kommer 140 000 frivilliga rekryteras med olika bakgrund och etnicitet. Deltagarna i studien skall vara i åldrarna 50-77 år och inte ha haft någon cancerdiagnos inom de föregående tre åren. Efter initial provtagning kommer deltagarna bjudas tillbaka för ytterligare två prov, ett efter 12 månader och ytterligare ett efter 24 månader.

Tekniken studerar kemiska förändringar i fragment i cellfritt DNA (cfDNA) som läcker från tumörer till blodomloppet. Tekniken använder sig av maskininlärning, och förväntas blir säkrare ju fler prover som analyserats. De första resultaten av studien förväntas 2023 och, om de är lyckade, planerar NHS i Storbritannien att utöka studien med ytterligare en miljon människor under 2024 och 2025 (9). Studien är randomiserad (randomised control trial - RCT), vilket innebär att hälften av deltagarna kommer att få sitt blodprov screenat med Galleri-testet direkt (testgruppen) och den andra hälften kommer att ha sitt prov lagrat och kan testas i framtiden. Studien beräknas vara komplett och avslutad 2030.

Syftet är att se om testet hittar cancer tidigare hos personer som inte har några symtom på cancer. Studien beräknas ge en bättre förståelse för hur väl Galleri-testet fungerar när det används tillsammans med nuvarande cancerscreening inom NHS. Om NHS bedömer utfallet av studien positivt, kan det komma att användas i NHS i framtiden. Om Galleri-testet inte fungerar bra i den här miljön, kommer NHS ändå erhålla viktig information om vilken forskning som behöver göras i framtiden för att förbättra cancerscreeningen. Uppskattningsvis kommer ungefär hälften som detekteras få en diagnos, den andra hälften kommer vara falskt positiva. Om Galleri-testet indikerar en närvaro av cancer, men ingen cancer kan detekteras av specialistläkare, kommer man uppmanas att komma tillbaka för uppföljningsbesök och få nya blodprov tagna. (10)

Om man är delaktig i testgruppen och blodprovet inte visar på någon cancer, delges man dock inte resultatet. Detta av två anledningar:

”Vi samlar fortfarande in information om hur väl testet fungerar i NHS, så det kan ge folk falsk trygghet om de fick veta att ingen cancersignal upptäcktes.

I försök vet folk ofta inte om de är i test- eller kontrollgruppen. Detta är viktigt för att få tillförlitliga forskningsresultat. Om du får veta ditt testresultat kommer du att veta att du är en del av testgruppen, vilket kan göra forskningsresultaten mindre tydliga eller tillförlitliga.”(10)

Grail är även tydliga med att även om man inte får något besked, finns det fortfarande en risk att drabbas av cancer. Det är därför viktigt att fortsätta att gå på övriga eventuella

screeningbesök, samt berätta för sin läkare om man märker några symtom som är nya eller ovanliga.

Kontrollgruppens prover kan komma att testas med Galleri-testet i framtiden för att hjälpa forskargruppen att förstå eventuella skillnader mellan vad som händer med personer i testgruppen och kontrollgruppen. Om man tillhör kontrollgruppen kommer man inte att få några resultat från testerna, inte ens efter att testerna är avslutade. Personerna kommer att bli tillfrågade om prover kan lagras och testas efter försöket för att hjälpa till med annan forskning för att förbättra hur bra testet fungerar (11).

Enligt publicerade data ifrån Lui et al, så kan tekniken identifiera ca 50 olika former av cancer, publicerade data från en sub-studie visar på bättre sensitivitet och sensibilitet gällande 12 olika cancerformer i nuläget. De tolv cancerformerna är cancer i anus, urinblåsa, tjocktarm/ändtarm, matstrupe, huvud och hals, lever/gallkanal, lunga, lymfom, äggstock, bukspottkörtel, plasmacellsneoplasma och mage (8). Efter genomförd studie och genomförda bedömningar kan det tänkas att man behöver införa begränsningar i det antal cancerformer som testet bör användas till att detektera.

Grail-testet används, eller har använts, i ett flertal studier, vilka kort är sammanfattade nedan i tabell I.

Studie	Studietyper	Deltagare	Antal cancertyper	Övrig information
Pathfinder(12)	prospective, interventional, multi-center	6600, 70% högrisk, 30% utan förhöjd risk, M/F >50år.	>50	Grails första Diagnostiseringsstudie. Initial patient-nytta-studie. Multi- center studie. Färdig 01/2022
Strive(13)	prospective, observational, longitudinal, cohort	>99 000, F >18år som genomgår mammografi	bröst och andra invasiva cancertyper	Start 02/17, slut est 2025. Observationsstudie, USA.
Atlas(14)	prospective, observational, longitudinal	15254 (56%cancer, 44% utan)	20	Bedrivs med NIH USA, Avslutas mars 2024
Summit(15)	prospective, observational, longitudinal, cohort	25 000, rökare M/F 55-77 år	lunga	Utförs i UK. Primära resultat 2023. Avslut 2030. Observationsstudie med avsikt att implementera metoden för lungcancer screening.
Galleri test(11)	prospective, randomised, controlled trial	140 000 +1 000 000 vid ok preliminära resultat.	>50	Bedrivs med NHS i UK. Start 2021, preliminära resultat 2023, avslut 2030.
Sub-studie från Atlas och Strive(8)		6689, träning och valideringsgrupper	>50	Publicerad data utifrån preliminära resultat av studierna.
Reflection(16)	prospective cohort	35 000, M/F >18	>50	USA, Cancer upptäcktsfrekvens, prestanda av Galleri, TOO etc. Preliminära resultat 2024, avslut 2028(17)
Pathfinder 2 (18)	interventional	10 000, M/F >50 år	>50	USA, Säkerhet och prestanda, Start 2021, prelimära resultat 2022 september.

Tabell I: Studier som genomförs eller har genomförts med Grails teknik. För ytterligare information kring studierna, se företagets hemsida (19).

Socialstyrelsens modell vid införande av nationella screeningsprogram

Införandet av ett nationellt screeningprogram gällande allvarliga sjukdomstillstånd syftar till att upptäcka och åtgärda sjukdomar vid ett tidigare stadium än när patienter annars söker vård. Införandet av en screening i sjukvården kan dock vara både omfattande och kostsam, så rekommendationerna att införa en screening föregås därför av nogsamma bedömningar av ett antal kriterier som bör uppfyllas innan beslut kan tas. Arbetsprocessen står väl beskrivet i Socialstyrelsens rapport ”Nationella screeningprogram – modell för bedömning, införande och uppföljande” (20). Nedan följer en summering av de 15 kriterier som behandlas i Socialstyrelsens rapport, samt korta kommentarer till hur Grails MCED-test står sig i förhållande till några av kriterierna.

- 1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem*

Kommentar: Cancer är ett viktigt hälsoproblem och kostar både individen och samhället lidande, resurser och pengar. Cancer som helhetsbegrepp för många olika cancersjukdomar bör rimligen bedömas som ett viktigt hälsoproblem.
- 2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt*

Kommentar: det finns många olika cancerformer, där var och en av sjukdomarna kan ha vitt åtskilda utvecklingsförlopp. Med tanke på att en MCED-screening är tänkt att detektera upp till 50 eller fler olika cancerformer, bör varje form av cancer diskuteras separat med hänseende till dess naturalförlopp. Möjligen ”vill” man inte få information om vissa cancerformer där sjukvården inte kan erbjuda adekvat vård. Grails MCED-test sägs kunna detektera mer än 50 olika cancerformer, men kanske är detta inte önskvärt?
- 3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka*

Kommentar: generellt kan man säga att samtliga cancer har en symtomfri fas, men Grails test att *detektera* alla olika cancer i tillräckligt tidig fas är ännu inte utvärderat i den omfattning som anses nödvändig. Dessutom bör varje cancerform bedömas enskilt i lämpligheten att ingå i screeningpanelen.
- 4. Det ska finnas en lämplig testmetod*

Kommentar: Grails metod är potentiellt lämplig, men ännu inte tillräckligt utvärderad. Kanske är det inte tillämpligt att kunna detektera alla cancerformer och därför behövs det bland annat diskuteras vilka cancerformer som till exempel Grails testmetod är mest lämpad för.
- 5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt*

Kommentar: Med mer än 50 olika cancerformer som potentiellt kan detekteras, krävs en fokuserad bedömning i frågan för var och en av de sjukdomar som kan upptäckas i en tidig fas. Initierade diskussioner med specialister är av nödvändighet för en bättre bedömning av detta kriterium.
- 6. Screeningen ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning orsakad av tillståndet*

Kommentar: sannolikt kommer dödlighet och sjuklighet att minska vid införande av Grails MCED-screeningsverktyg i svensk sjukvård, men läggs betoning på ”ska minska...” saknas det i nuläget empiriska data. De första initierade svaren lär komma efter 5-10 års uppföljning av NHS/Grail-studie, där den första delen av studien beräknas avslutas under 2023. Därpå följer en period på åtminstone fem år innan empiriska svar kan erhållas.

7. *Testmetoden och den fortsatta utredningen ska accepteras av den avsedda populationen*
Kommentar: viss information kommer kunna erhållas via NHS/Grail-studie.
8. *Åtgärderna vid tillståndet ska vara klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen*
Kommentar: belyses inte i denna rapport
9. *Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet*
Kommentar: belyses inte i denna rapport.
10. *Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv*
Kommentar: belyses inte i denna rapport.
11. *Screeningprogrammets kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts vara rimlig i relation till behovet*
Kommentar: det krävs omfattande arbete för att kunna bilda sig en god uppfattning i denna komplexa fråga. Dock har vi i Bilaga 1 sökt ge en summerande bild över de eventuella kostnadseffekter ett införande av Grails MCED screen skulle kunna komma att föra med sig. De beräkningar som gjorts i denna rapport ger en viss uppfattning över vad man bör kunna förvänta sig. Studierna som genomförs under NHS regi i Storbritannien kommer förstas kunna beskriva den verkliga situationen. Dock har kostnader för organisationen kring ett införande av screening i Sverige inte beaktats i beräkningarna.
12. *Informationen till deltagarna i screeningprogrammet ska ha värderats*
Kommentar: bedöms som en för prematur fråga att besvara i nuläget.
13. *Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram ska ha klarlagts*
Kommentar: den metod som beskrivs av Grail gällande MCED-screening får bedömas som en helt ny metod att genomföra tester på. Prover som skall tas på de medverkande kan utföras redan idag på vilken mottagning som helst (tapping av 20ml blod som förvaras i kylskåp/kylrum eller dylikt). Däremot kommer analyserna förmodligen inte utföras på våra sjukhuslaboratorier, mer troligt är att det krävs en centraliserad laboratorieverksamhet som kan utföra de omfattande analyserna. Sannolikt kommer Grail själva att utföra analyserna, alternativt i samarbete med tränade och ackrediterade laboratorier. Hur erhållen information skall återkoppla till verksamheten och en mängd andra frågor kommer att behöva behandlas innan en bedömning av screeningverksamheten i sin helhet kan göras.
14. *Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats*
Kommentar: på samma sätt som för flera av de övriga punkterna ovan, är den empiriska erfarenheten för den här typen av tilltänkt omfattande screening otillräcklig i nuläget.
15. *Det ska finnas en plan för att utvärdera screeningprogrammets effekter*
Kommentar: Detta har ännu inte gjorts.

Sammanfattningsvis uppfyller Grails MCED-test inte de femton kriterier som Socialstyrelsen har att bedöma inför en eventuell rekommendation om införande av en nationell screening. I huvudsak beror det på att dess metod inte är tillräckligt testad i till exempel randomiserade studier. Men de studier som i nuläget bedrivs via samarbete mellan NHS och Grail bedöms i rapporten som ett ur forskningshänseende tillförlitligt sätt och man bör därför kunna erhålla en mängd relevanta svar på ovan beskrivna kriterier inom en period på 10 till 15 år.

Illustration av effekten med MCED screening i svensk kontext

Följande avsnitt söker beskriva vad man kan förvänta sig om Storbritanniens satsning skulle komma att implementeras i Sverige. Avsnittet är till för att beskriva begrepp som sensitivitet, specificitet, "tissue of Origin" och symtomfri fas, samt illustrera vad dessa begrepp innebär i praktiken vid ett eventuellt införande av screening av multipla cancerformer. Beräkningar och utfall skall ses som ett diskussionsunderlag. Syftet är att illustrera vissa viktiga parametrar att ta hänsyn till vid en bedömning av ett MCED-tests potential att markant förändra framtida cancervård i Sverige.

Den åldersstandardiserade frekvensen för alla cancerformer per 100.000 invånare är 319.2 för Storbritannien, motsvarande siffra är 294.7 för Sverige (21). De kommande resultaten från studierna i Storbritannien kan förväntas vara relativt jämförbara, med något högre antal hittade nya fall i Storbritannien, än vad som kan förväntas hittas om studien skulle ha utförts i Sverige. I beräkningarna har vi utgått från ett liknande scenario som den studie som nu bedrivs av NHS-Grail vars studie riktar sig mot ålderskategorin 50-77 år. Vi har valt ålderskategorin 40 -80 år, eftersom denna population utgör cirka 5,2 miljoner av befolkningen i Sverige och utgör en kategori som står för nästan 96% av de årligen rapporterade cancerfallen i Sverige. En screening på ålderspopulationen 40 –80 år täcker den absoluta majoriteten där screening skulle komma att ha en bra balans mellan antalet identifierade patienter som kan tillgodogöra sig en behandling, antalet falskt positiva och samhällskostnader/vinster. En tänkt screening på yngre befolkning där färre individer drabbas av cancer, skulle leda till en stor obalans mellan dessa tre parametrar. Andra ålderskategorier är förstås fullt möjligt att utföra beräkningarna på, men detta kommer inte nämnvärt påverka det generella utfallet gällande de cancerformer som beräkningarna utförs på. Huvudsyftet med kommande beräkningar är att belysa vilken effekt (positiv/negativ) ett införande av en MCED-screening kan komma att ha.

Fördelar och risker med en MCED screening

En MCED-screenings generella upplägg skiljer sig mot övriga cancerscreeningsprogram framför allt i den mening att man har möjlighet att screena efter många olika cancerformer samtidigt, snarare än en enda form av cancer. Denna potentiella styrka och fördel gör förstås även att bedömningar och kriterier blir mer komplexa. Vi kommer i följande avsnitt bara beröra en del generella begrepp, som bör tas i beaktning vid bedömning av nyttan av ett införande av MCED-screening.

Tidigarelagd diagnos och behandling

Den potentiella styrkan med alla former av screening, är att en diagnos kan ställas in i en tidigare fas av sjukdomens utveckling. Därav kan behandling sättas in i en fas där sjukdomen ännu inte blivit för komplicerad och/eller livshotande. Vad gäller cancer, så är dock alla cancerformer olika och kommer att kräva sin specifika bedömning huruvida en tidigarelagd diagnos *de facto* kommer komma patienten till nytta.

Mutationer uppstår ständigt i alla individer, som kroppens system ändå med stor framgång håller under kontroll. Med åldrande ökar oundvikligen mängden mutationer hos samtliga och ett fåtal av dessa kan leda till att en cancer utvecklas. I vissa fall behöver

cancern behandlas, men det finns tillfällen då cancer inte kommer att upptäckas och man avlider av andra orsaker än av den diagnostiserade cancer. En del vill mena att över en viss ålder har vi alla cancer, om man bara undersöker tillräckligt noggrant. Frågan är hur många av dessa individer som kommer att främjas av att få en diagnos i ett tidigare stadium av cancerutvecklingen.

Relativa överlevnaden

Publicerad data visar att överlevnaden minskar markant beroende på i vilket stadiet cancer diagnostiseras i. För lungcancer är den relativa femårsöverlevnaden för stadiet 1 55,6% mot 2,9% för stadiet 4. För bröstcancer är motsvarande siffror 97,9% och 26,2% (22). Ett idealt scenario är att med hjälp av screening tidigt kunna identifiera en cancer, kunna avgöra ifall den är farlig eller kommer utvecklas till något farligt och i så fall kunna bota cancer med lämplig metod. Dock kan man luras av att titta enbart på den relativa femårsöverlevnaden för att bedöma vikten av en tidigarelagd diagnos. Det är inte självklart att man lever längre för att man hittar cancer tidigare. En del vill mena att ökningen av den relativa överlevnaden i viss mån är skenbar, då en person som diagnostiseras tidigare och överlever i mer än fem år ändå kan avlida vid samma ålder som om diagnos/behandling hade skett vid senare tillfälle (23). I det första scenariot blir den relativa överlevnaden 100% för denna individ, i det andra fallet blir den relativa överlevnaden 0% trots att individen avlider vid samma ålder och i samma sjukdom. Viktigare kommer att vara att studera de absoluta dödstalen gällande avlidna i cancer, huruvida de går upp, ner eller förblir opåverkade i de studier som bedrivs.

Överdiagnostisering

Överdiagnostik är upptäckt av cancer som, i frånvaro av screening, inte skulle uppträda symptomatiskt under ens livstid. Sålunda är deras upptäckt och efterföljande behandling onödigt och skadligt. En annan förklaringsmodell är att dela in upptäckterna i två klasser:

- a. Asymtomatisk malign sjukdom som skulle gå tillbaka spontant om den lämnas orörd, såväl som asymtomatisk malign sjukdom som stagnerar eller fortskrider för långsamt för att vara livshotande även under en lång livstid.
- b. Asymtomatisk malign sjukdom som skulle utvecklas tillräckligt snabbt för att vara livshotande under en livstid av typisk längd, men saknar klinisk relevans eftersom dödsfall på grund av annan orsak går före vad som skulle ha varit datumet för symptomatisk diagnos om screening inte hade inträffat.

Cancerscreening av de flesta organ kommer sannolikt att resultera i överdiagnostik av båda typerna. Förhållandet mellan tumör- och patientdriven överdiagnostik varierar dock nästan säkert och kan variera drastiskt beroende på organ, screeningmodalitet, patientegenskaper och andra faktorer (24).

Hur bra tekniken som utvecklas av Grail är på att identifiera vad som kommer att bli farlig cancer eller ej återstår att se.

Detektion av fler än 50 olika cancerformer

Det finns anledning till eftertanke vid ett eventuellt uppsättande av en generell MCED-screening av befolkningen. Det måste finnas adekvat behandling att erbjuda vid diagnos, samt en möjlighet att avvakta behandling för att i stället följa utvecklingen hos patienten

över tid. En MCED-screening är inte bara till för en individ, utan måste gynna en befolkning eller del av befolkning som kommer att ingå i screeningen. Därav kommer det krävas flera stora studier för att visa nyttan med tekniken, studier med ordentliga kontrollgrupper. Till exempel måste tekniken och screeningprogrammet bedömas enligt Socialstyrelsens bedömningskriterier. Förmodligen behöver varje enskild cancerform bedömas separat innan ställning kan tas om den bör ingå i screeningpanelen eller inte.

Med det sagt, har vi inte kunnat ta hänsyn till dessa mer komplexa frågeställningar (och många fler) i dessa kommande beräkningar. Beräkningarna bör ses som ett underlag till vad ett införande av screening av denna dignitet *optimalt* skulle kunna medföra för samhället, i positiv bemärkelse. ”Negativa” konsekvenser är minst lika viktiga att ta i beaktande men berörs som sagt inte nedanstående beräkningsmodeller.

Förklaring av viktiga begrepp kopplade till MCED screenings-beräkningar

Flertalet av frågeställningarna i uppdragsbeskrivningen är svåra att besvara utan att först bilda sig en uppfattning över vad specificitet- och sensitivitet-värden de facto betyder i ett screenings-sammanhang. För att försöka underlätta inför bedömning av ett eventuellt införande av MCED-screening i Sverige har vi även behövt söka tolka hur stort mörkertal av ännu icke diagnostiserade individer (symtomfri fas) i samhället utgör.

Symtomfri fas, eller mörkertal

Varje år diagnostiseras mellan 65 –70 000 individer med cancer i Sverige. Av dessa har samtliga burit på sin sjukdom med eller utan symptom under en tid. Vissa cancerformer tar många år innan symptomen leder till att individen söker vård, andra cancersjukdomar utvecklas i betydligt snabbare takt. Det är inte heller ovanligt att man ignorerar symptom eller är rädd för att söka vård. Denna population, som bär på sjukdom men ännu inte diagnostiserats, utgör ett okänt antal individer, ett mörkertal. Bedömning av storleken på detta mörkertal/individer i symtomfri fas är inte trivialt. Vi har ändå gjort ett försök i rapporten (se tabell V, VI och VII), då mörkertalspopulationen utgör den essentiella målgruppen vid utförande av en screening som riktar sig till en större population, sjuka eller inte.

Efter utvärdering av Grails studie i Storbritannien (the Galleri test) som beräknas summeras under 2023, bör man rimligen med empiriska data bättre kunna bedöma ett faktiskt mörkertal. Eller snarare, kunna bedöma hur stor del av mörkertalet som Grails screeningstest teoretiskt kan detektera.

Teoretiska beräkningar på storleken av populationen som utgör individer i en symtomfri fas redovisas nedan, under ” Beräkningsmodell av mörkertalet/individer i symtomfri fas i samhället”.

Specificitet

Specificiteten vid en MCED-screening anger i praktiken hur stor risk det är att individer kommer få en falskt positiv diagnos. Ligger specificiteten på 99%, kommer 1% av de diagnostiserade felaktigt bedömas ha cancer.

Grails utvecklade screeningsmetod ligger i nuläget på 99% vid screening av de mer än 50 olika cancerformer man rapporterat kunna detekteras. I en presenterad substudie rapporteras dock en ökad specificitet på 99,3% gällande 12 specifika cancerformer (8).

Beroende på screeningsverksamhet, kan en låg specificitet ändå accepteras. Vid screening av cancer i en större population, bör man ta i beaktande att cirka 1,2-1,3% av populationen mellan 40 och 80 år årligen diagnostiseras med cancer. Även om screeningen har en hög specificitet på 99% kommer det ha till följd att ungefär lika många som diagnostiseras via dagens metoder (1 av 100, 1%), kommer att få en falskt positiv diagnos vid en MCED-screening (1 av 100 screenade). Antalet individer som bedöms sant positiva beror på hur stor populationen i symtomfri fas (mörkertalet) är, samt hur bra sensitivitet testet har, vilket diskuteras nedan i rapporten.

Tabellen nedan presenterar antalet falskt positiva individer som skulle komma att identifieras vid olika screeningsscenarier. Tabellen visar även på kostnaden av screeningen, baserat på dagens presenterade listpris på cirka 949 dollar/prov(25). Priset kommer med stor sannolikhet att vara markant billigare vid införande av en större årligt återkommande screeningverksamhet, men redovisas för att poängtera att även om specificiteten ökar så kommer kostnaden för själva utförandet av screeningen vara densamma.

Screeningstorlek (Miljon individer)	Falskt positiva individer vid olika specificitet			Screenkostnad Grail (i miljard SEK)
	Specificitet 0,99 (Antal individer)	Specificitet 0,995 (Antal individer)	Specificitet 0,999 (Antal individer)	
1	10 000	5 000	1 000	10
5	50 000	25 000	5 000	50
10	100 000	50 000	10 000	100

Tabell II: Tabellen illustrerar antalet falskt positiva individer i förhållande till screeningstorlek och specificitet. Kostnaden för screeningen är förstås konstant oavsett ökad specificitet. Kostnadsfrågan är mer komplex, men till exempel sjunker kostanden för sjukvården när specificiteten ökar, för att färre falskt positiva personer kommer belasta vården vid uppföljning av screeningsresultat.

I kommande beräkningsmodell har vi inte tagit hänsyn till de direkta kostnaderna av screeningen, eller till den ökade belastningen på sjukvården som de falskt positiva individerna skulle komma att utgöra. Man kan dock konstatera att ett införande av screeningsverksamhet måste stå i relation till dessa två signifikanta parametrar; den direkta kostnaden av testerna, samt den ökade onödiga kostnaden de falskt positiva personerna kommer att utgöra.

Sensitivitet

En metods sensitivitet, eller träffsäkerhet, är ett mått på hur träffsäker metoden är på att prediktera en sann diagnos. Ju högre sensitivitet desto större sannolikhet att en ännu icke diagnostiserad individ faktiskt kan " hittas " vid en screening.

Grail har vid flera av sina publicerade studier angett en ökande sensitivitet beroende av i vilket stadie som cancer befinner sig i (stadieindelning, se nedan). För de mer än 50 screenade cancererna ligger sensitiviteten för stadie I och II runt 25% (stadie I) och 40% (stadie II) vilket får anses som relativt låg träffsäkerhet/sensitivitet. Dock är sensitiviteten, i nuläget, högre för 12 specifika cancerformer, vilka också utgör cirka 36% av de årligen diagnostiserade individerna. Vi har därför utgått ifrån dessa siffror för våra beräkningar (tabell III). Man bör nog anse att dessa publicerade sensitivitetssiffror skall kunna gälla som miniminivå på sensitiviteten vid framtida eventuellt införande av en MCED-screening i Sverige.

Cancerstadieindelning	Sensitivitet Grail 12 olika cancerformer	Relativ överlevnad
Stadie I	0,39	0,92
Stadie II	0,69	0,78
Stadie III	0,83	0,56
Stadie IV	0,92	0,1

Tabell III: Lista på den rapporterade genomsnittliga sensitiviteten för 12 olika cancerformer, substudie beskrivet av Lui et al (2020) (8). Presentation av den genomsnittliga relativa överlevnaden (5år) beroende på stadie vid diagnos har tagits med för att visualisera den potentiella vikten i att detektera cancersjukdom i ett tidigt skede och är en uppskattning på de siffror som redovisats i "statistics Of. Cancer survival in England: adult, stage at diagnosis and childhood - patients followed up to 2018" (26).

"Tissue of Origin", TOO

En viktig aspekt att ta hänsyn till vid en screening av större populationer, är hur snabbt en diagnostiserad person kan få diagnosen konfirmerad och komma igång med lämplig behandling. Om ett diagnosverktyg bara kan ge positivt eller negativt svar, kan det bli svårt att ta tid för kliniker att ställa exakt diagnos. Grails screeningsverktyg sägs att med cirka 90% säkerhet även kunna ge svar på vilket organ den positiva signalen kommer ifrån, dvs kunna prediktera "Tissue of Origin", TOO. Denna prediktion underlättar förstås markant för kliniker som skall ställa diagnos. Huruvida 90% är tillräckligt bra eller inte, kommer inte behandlas i denna rapport, men parametern som sådan är viktig att ta hänsyn till vid en totalbedömning av denna typ av screeningsverktyg.

Stadieindelningar cancer

Vi har använt oss av begreppen stadie I-IV för beskrivning av cancers utvecklingsförlopp, av den enkla anledningen att det är så det beskrivs i screenings-litteraturen. Beräkningar gällande sensitiviteten är baserade på denna stadieindelning. Inom onkologin talar man ofta i andra termer och TNM-systemet är väl etablerat, för att bättre beskriva cancers förlopp samt kunna gälla som behandlingsunderlag.

Cancerstadie	Kommentar
Stadie I	Cancer strikt begränsad till ett organ
Stadie II	Lokalt framskriden cancer. Lymfkörtlar angripna. stadium II eller stadium III kan bero på den specifika typen av cancer.
Stadie III	Lokalt framskriden cancer. Lymfkörtlar angripna. stadium II eller stadium III kan bero på den specifika typen av cancer.
Stadie IV	cancer som har metastaserat och spritt sig till andra organ

Tabell IV: De detaljerade stadierna av olika cancer kan delas in i större grupper för att beskriva cancers framåtskridande, stadie I, II III och IV.

Rapportens teoretiska upplägg av en MCED-screening

65-70 000 individer diagnostiseras årligen med cancer med dagens diagnostik, varav cirka 96% av dessa fall utgör åldersgruppen 40-80 år (27). Den potentiella vinsten med en MCED-screening kommer sig av att man screenar en större del av populationen och att screeningen upprepas med jämna mellanrum för bästa effekt av screeningverksamheten. Man kan välja att screena populationer som har en ökad risk av insjuknande, på grund av till exempel ålder, levnadsstil eller ärftlighet. Beräkningarna som utförts in denna rapport, grundar sig på att det utförs en årlig screening på befolkningen i åldersgruppen 40-80 år, liknande den population som utgör målgruppen i NHS-Grail (Galleritest)-studie. Vi har även valt att fokusera på utfallet för de tolv cancersjukdomar som för tillfället visar på bäst specificitet, sensitivitet och "TOO".

Beräkningsmodell av mörkertalet/individer i symtomfri fas

Modeller kräver ofta simplificeringar av en betydligt mer komplex verklighet, där till exempel sakkunniga inom sjukvården behöver ta hänsyn till vilka man egentligen "vill" hitta vid en screening (d.v.s. de symtomfria individer som befinner sig i ett tidigt sjukdomsstadium och som därmed får nytta av en tidigarelagd behandling), om sjukvården kan ta hand om den initialt ökande populationen diagnostiserade, vilket antal individer man kan acceptera få en falskt positiv diagnos och så vidare. Men modellerna kan likväl hjälpa till att bilda en uppfattning över vad som kan förväntas av en implementerad MCED-screening i framtiden. Beräkningsmodellerna nedan ämnar ge en generellt bättre förståelse i vad ett införande av en MCED-screening skulle kunna betyda för samhället och individen, till exempel ekonomiskt, behandlingsmässigt och på antal ökat överlevande via en tidigare ställd diagnos. De teoretiska beräkningarna kan även ses som en grov modell vars syfte är att åskådliggöra det utfall som bör kunna uppnås vid ett införande av en nationell MCED-screening.

I en substudie har man identifierat 12 cancerformer som visar på högre sensibilitet vid detektering, samt lägre antal falskt positiva (8). Vi har fokuserat beräkningsscenarierna på ett införande av MCED-screening på dessa 12 cancerformer i befolkningen 40-80 år som då utgör 5,2M individer som screenas årligen. Screening av färre individer eller mer sällan innebär förstås en långsammare utveckling mot ett nytt status quo (gällande stadier), och/eller ett annat status quo med sämre scenario gällande ekonomi, antal överlevande och så vidare.

Uppskattning av mörkertalet/individer i symtomfri fas

Årligen diagnostiseras cirka 65-70 000 individer i Sverige med någon form av cancer (28). Vissa sjukdomar är väldigt aggressiva och utvecklas från ”stadie I” till ”stadie IV” mycket snabbare än andra cancersjukdomar. Därför skiljer sig sannolikt proportionen symtomfria vs diagnostiserade åt mellan de olika sjukdomarna, men har bedömts vara av akademiskt intresse när nu helhetsbilden skall försöka låta sig beskrivas.

I tabell V till och med VII kan man följa resonemanget bakom bedömningen av mörkertalet och uppställningen i siffror vars syfte är att skapa en hållbar beräkningsmodell.

Stadie	% fördelning År 0	% fördelning År -1	% fördelning År -2	% fördelning År -3	% fördelning År -4
III/IV	40	25	10	0	0
I/II	60	75	90	100	100
Procentuell fördelning mellan stadie III/IV och I/II					
IV	45	25	0	0	0
III	55	75	100	0	0
II	75	60	25	10	0
I	25	40	75	90	100

Tabell V: Teoretisk procentuell indelning av generell cancer i olika stadier I-IV. Publikationer har presenterat data på att 40-45% av diagnostiserade patienter har en cancer i stadie III/IV (29), och att cirka 18% (genomsnittligt) bedöms utvecklas till stadie IV vid diagnos (30) (presenteras i tabell V enligt; stadie III/IV utgör 40% av diagnostiserade och av dessa är 45% i stadie IV, vilket ger att $40\% \times 45\% = 18\%$ som diagnostiseras i stadie IV år 0). Publicerad data anges i tabellen i rött, övriga siffror är antaganden eller logiska utfall av den publicerade informationen. År 0 representerar det år som patienter diagnostiseras. År -1 till -4 representerar den (estimerade) cirka 3 gånger större icke diagnostiserade populationen (se även tabell VI) men inte nödvändigtvis antal år till faktisk diagnos. Siffrorna har modulerats för att kunna spegla en hållbar modell som årligen leder till diagnosfördelningen vid År 0 (se tabell VII).

För en tydligare uppfattning över den procentuella fördelningen av individer i symtomfri fas, och i vilket stadium de kan tänkas befinna sig i, har vi utvecklat resonemanget i tabell V och står beskrivet i tabell VI.

	År 0	År -1	År -2	År -3	År -4	År -1 - -4	År 0 - -4
Proportion i förhållande till diagnostiserade År 0	1	1	1	1	0,1	3,1	4,1
	% fördelning av diagnostiserade	% fördelning över tid " År -1 till År -4" av odiagnostiserade som kan få diagnos följande år.				Total % av icke diagnostiserade	Total % av potentiellt screenbara
Stadie IV	18	6,25	0	0	0	2,0	5,9
Stadie III	22	18,75	10	0	0	9,3	12,4
Stadie II	45	45	22,5	10	0	25	29,9
Stadie I	15	30	67,5	90	10	63,7	51,8
Totalt	100	100	100	100	10	100	100
Fördelning diagnos/icke diagnos	24,4					75,6	

Tabell VI: Utveckling av tabell V, där den procentuella fördelningen för varje stadie och år i tabell I är uträknad enligt t.ex. Stadie IV År 0 = $(0,4 \times 0,45) \times 100 = 18\%$. För "proportion i förhållande till diagnostiserade år 0" gäller att antalet diagnostiserade (År 0) = 1. För att åstadkomma en trovärdig och hållbar ekvation av diagnostiserade och icke diagnostiserade behöver det tillkomma 2,5-4 gånger fler icke diagnostiserade individer för varje diagnostiserad individ. I tabell VI har vi utgått från 3,1 gånger fler icke diagnostiserade individer (individer i symptomfri fas) som fördelats över "År -1 till År -4" enligt tabell V. De två högra kolumnerna sammanfattar sedan den totala procentuella fördelningen/stadie för icke diagnostiserade (År -1 - -4) och för hela populationen med potentiell diagnos (År 0- -4). Som exempel; den procentuella andelen i stadie IV som ännu inte diagnostiseras = $6,25\%/3,1 = 2,0\%$.

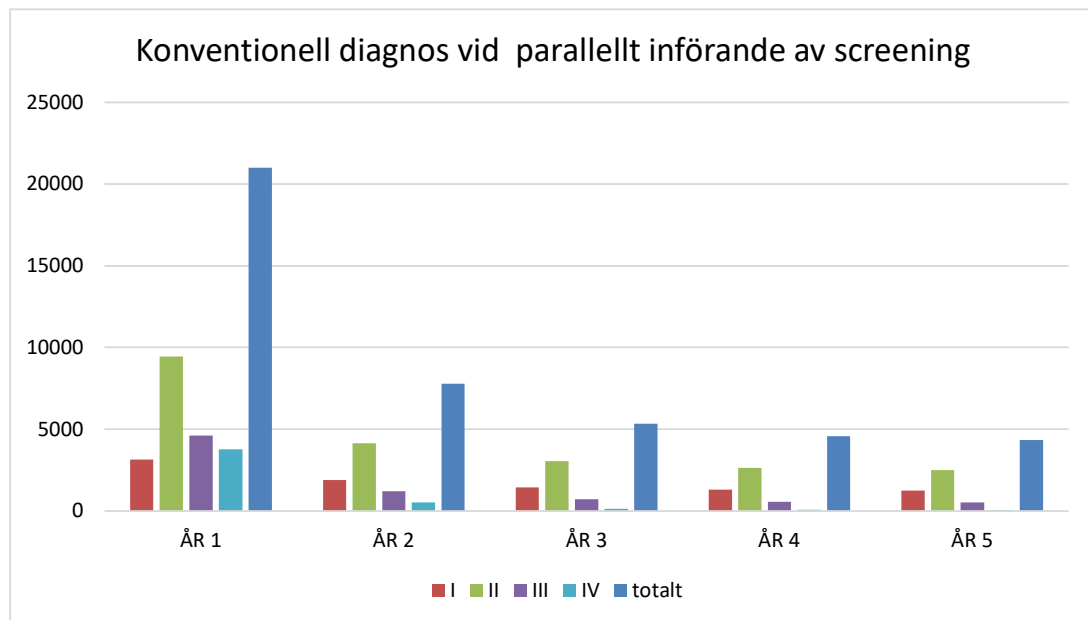
Som tidigare nämnts insjuknar årligen 65-70 000 personer i Sverige i cancer. Även om en MCEd-screening kommer införas för att detektera symptomfria cancersjuka individer i syfte att kunna erbjuda behandlingsinsatser i en tidigare fas av sjukdomens utveckling, kommer ett införande av screeningverksamhet aldrig innebära att antalet individer som insjuknar i cancer sjunker. Till detta behövs andra profylaktiska åtgärder. Tvärtom, pekar statistik på att antalet insjuknande i cancer kommer att öka över tid, se till exempel IHEs rapport från 2016(1). I tabell VII nedan har vi inte tagit hänsyn till denna sannolika progress av cancerinsjuknande, utan har fått fokusera på att hitta en modell som är hållbar när insjuknandet får gällas som konstant, för att vissa prediktioner skall kunna låta sig göras.

År -1 - -4 ej diagnostiserade	Teoretiskt utfall följande år	Utgör fraktion av totalen 3,1	Diagnos följande år (se tabell II år 0)	Ej diagnos följande år (se tabell II år -1 - -4)
Stadie IV	100% diagnostiseras i stadie IV	$1 \times 0,02 \times 3,1$ = 0,0625	$(0,0625 + 0,1179) \times 100 = 18\%$	$0,0604 / 3,1 \times 100 = 1,95\%$
Stadie III	41% diagnostiseras i stadie IV	$0,41 \times 0,093 \times 3,1$ = 0,1179		
	29% diagnostiseras i stadie III	$0,29 \times 0,093 \times 3,1$ = 0,0834	$(0,0834 + 0,1395) \times 100 = 22\%$	$(0,0259 + 0,2325) / 3,1 \times 100 = 8,3\%$
	21% till stadie IV utan diagnos	$0,2 \times 0,093 \times 3,1$ = 0,0604		
	9% är kvar i stadie III utan diagnos	$0,09 \times 0,093 \times 3,1$ = 0,0259		
Stadie II	18% diagnostiseras i stadie III	$0,18 \times 0,25 \times 3,1$ = 0,1395	$(0,248 + 0,1975) \times 100 = 44,6\%$	$(0,155 + 0,6517) / 3,1 \times 100 = 26\%$
	32% diagnostiseras i stadie II	$0,32 \times 0,25 \times 3,1$ = 0,248		
	30% till stadie III utan diagnos	$0,3 \times 0,25 \times 3,1$ = 0,2325		
	20% kvar i stadie II utan diagnos	$0,2 \times 0,25 \times 3,1$ = 0,155		
Stadie I	10% diagnostiseras i stadie II	$0,1 \times 0,637 \times 3,1$ = 0,1975	$0,1481 \times 100 = 14,8\%$	$(0,978 + 1) / 3,1 \times 100 = 63,8\%$
	7,5% diagnostiseras i stadie I	$0,075 \times 0,637 \times 3,1$ = 0,1481		
	33% till stadie II utan diagnos	$0,33 \times 0,637 \times 3,1$ = 0,6517		
	49,5% kvar i stadie I utan diagnos	$0,495 \times 0,637 \times 3,1$ = 0,978		

Tabell VII: Teoretiska beräkningar på vad som händer med ännu icke diagnostiserade individer under påföljande år (det vill säga de individer som befinner sig i "år -1 till -4" som kommer få en diagnos under påföljande år). En individ med icke diagnostiserad cancer kan antingen diagnostiseras i ett nytt stadie, diagnostiseras i samma stadie som året innan, förbli odiagnostiserad med utvecklad cancer i nytt stadie eller samma stadie som föregående år. För balans i gällande antaganden (kolumn näst längst till vänster), måste beräkningarna (två högra kolumnerna) leda till att fördelningen av stadie

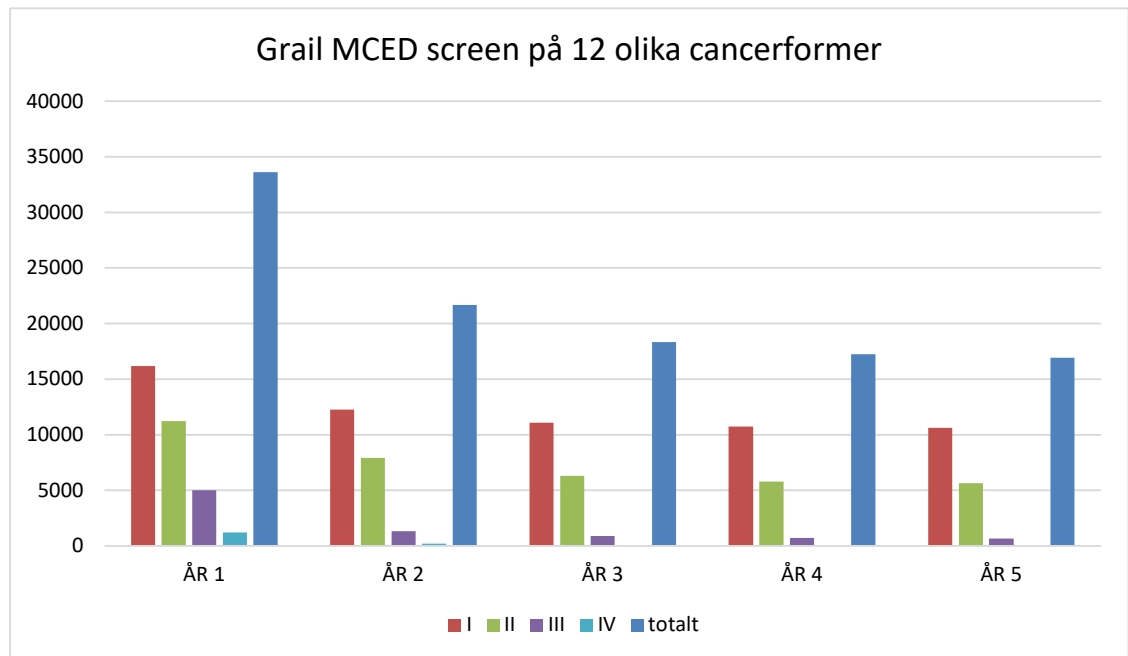
I-IV vid diagnos i görligaste mån efterlikna År 0-diagnosfördelningen (se tabell VI År 0 och kolumn näst längst till höger i tabell VII), samt efterlikna "År -1 - -4" fördelning (se tabell VI "År -1- -4" och kolumn längst till höger i tabell VII). Slutligen måste det varje år tillkomma lika många nya icke diagnostiserade som det diagnostiserar. För enkelhetens skull beräknas dessa som individer i stadie I, visualiserat i högra kolumnens nedersta rad (dvs I:n märkt med asterisk *). För att lättare kunna följa beräkningarna har fraktionen av de ännu icke diagnostiserade vid olika stadier (mittenkolumnen) färgmarkerats, så att beräkningarna kan följas in i de två högra kolumnerna via färgkoderna. Utgångspunkt har varit att 100% av ännu icke diagnostiserade individer med cancer i stadie IV rimligen diagnostiserar under påföljande år. På samma sätt bedöms 70% av stadie III diagnostiserar (i stadie III eller IV), 50% i stadie II (i stadie II eller III) och 17,5% i stadie I (stadie I eller II). Övriga bedöms förbli icke diagnostiserade även under påföljande år, antingen med "bibehållet" stadie eller "utvecklat" till värre stadie.

Siffror i tabell V-VII har använts för att söka bilda en uppfattning över vad det beskrivna screeningscenariet skulle innebära för dagens diagnostik och sjukvård. För beräkningar i figur 1-4 har vi använt oss av Grails senaste siffror publicerade i (8), där 12 olika cancerformer kan detekteras med en sensitivitet enligt beskrivet i tabell III. Vi har sökt aktuella studier som kan backa upp gällande antaganden, men långt ifrån alla siffror går att hitta *direkt* stöd i via litteraturen då det inte verkar som att någon ännu gett sig in i att bedöma mörkertalet av ännu icke diagnostiserade individer. Men de siffror som har tillkommit via slutledning eller via antaganden bedöms som högst realistiska, dock inte exakta. Därför bör siffror och antaganden i huvudsak användas som ett tillämpbart verktyg att beskriva vad ett införande av screeningverksamhet optimalt skulle ha för möjlig "impact" på dagens cancerbehandling.



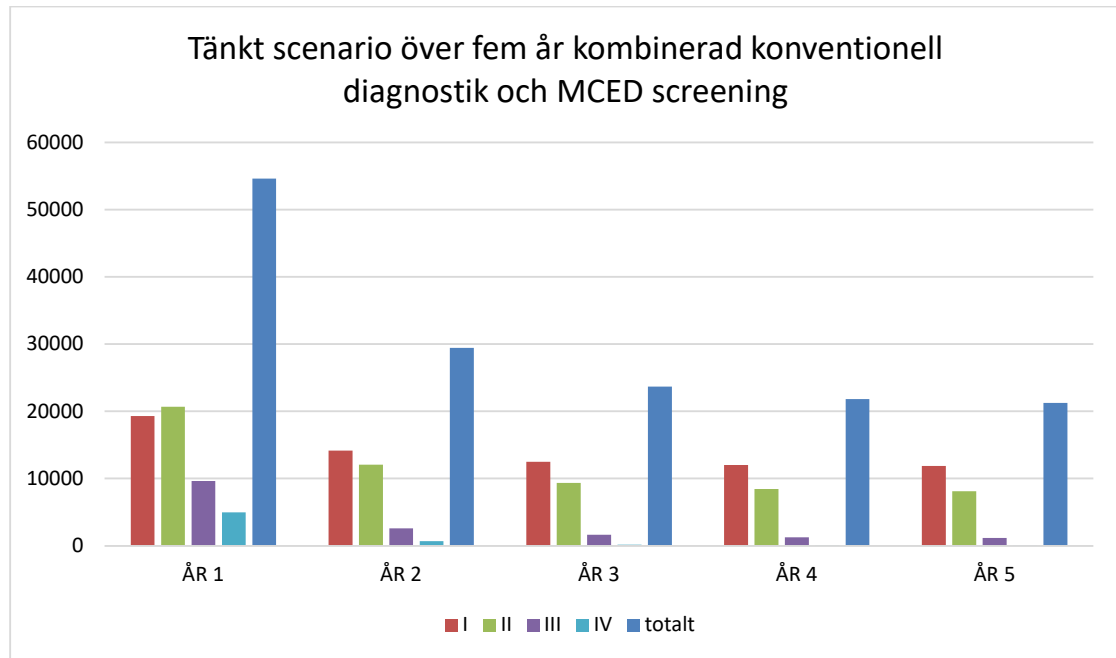
Figur 1: Utfallet på konventionellt diagnostiserade patienter, vid parallellt införande av MCED-screening på 5,2 miljoner individer. Staplarna representerar de 12 cancerformerna som utöver konventionell diagnos även är mål för MCED-screening, därför sjunker antalet som kommer diagnostiserar enligt gängse praxis över tid. Första året är diagnosprofilen oförändrad. Över tid förflyttas de diagnostiserade mer och mer mot fas I/II-diagnos. Siffrorna på Y-axeln baseras på att cirka 21 000 individer årligen diagnostiserar av någon av de 12 cancerformerna, och beräkningarna baseras på sensitiviteten listad i tabell III. Det generella utfallet skulle dock se liknande ut även med sämre sensitivitet på MCED-screeningen, eller om fler sjukdomar skulle komma att införas för screening, utöver de tolv som representeras i figuren. I, II, III och IV = stadie I-IV, se även tabell IV.

Figur 1 visualiserar vad för utfall som är troligt gällande patienter som diagnostiseras enligt dagens metoder, vid ett parallellt införande av MCED screen. Figur 2 visualiserar det troliga utfallet på de patienter som hittas via screening.



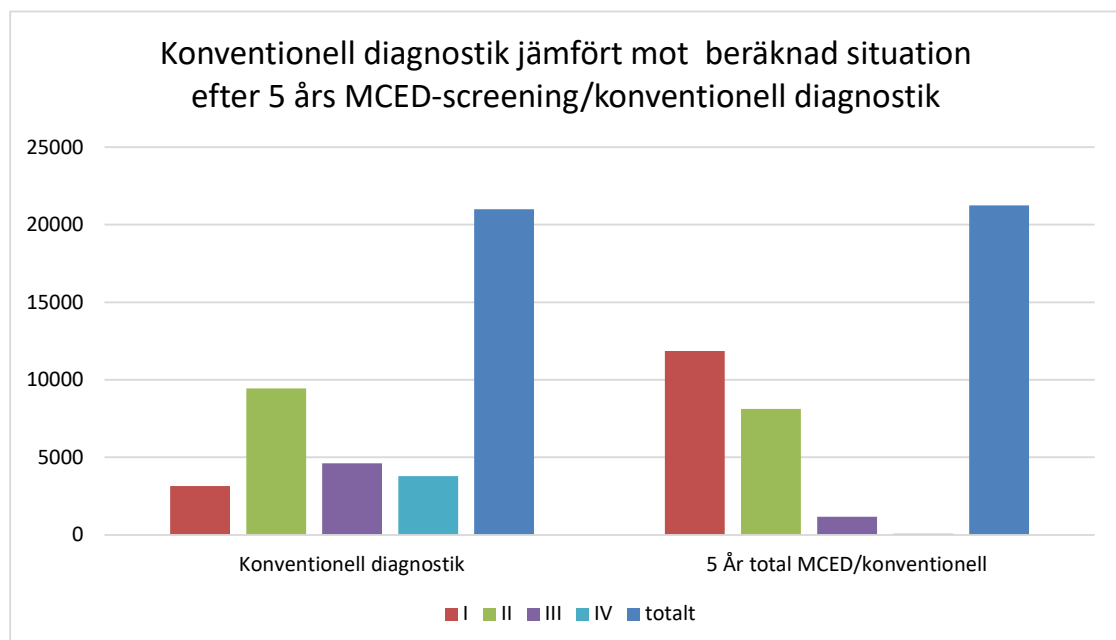
Figur 2: Tänkt scenario vid införande av Grails MCED-screen vid en kontinuerlig screening av 5,2miljoner individer i åldern 40-80 år över fem år. Screeningen körs parallellt med att även konventionellt ställda diagnoser utförs. Initialt kommer sjukvården att belastas med ”en pucket” av ett ökat antal diagnostiserade individer, men som kommer sjunka till en stabil lägre nivå inom fem år, under förutsättning att det inte också kommer förekomma en massiv överdiagnostik.

Figur 3 är en sammanslagning av figur 1 och 2, för att lättare visualisera det totala antalet patienter som årligen kommer att diagnostiseras vid införande av en årlig screening mot de 12 nämnda cancerformerna.



Figur 3: Sammanlagda antalet individer diagnostiserade med konventionell diagnostik eller via MCED-screening. Initialt sker en substantiell ökning av antalet diagnostiserade individer, som relativt snabbt når samma nivåer som innan införandet av en årlig MCED-screening på ålderspopulationen 40 till 80 år.

I figur 4 jämförs fördelningen mellan stadie I, II, III och IV på dagens diagnostiserade patienter mot hur det skulle kunna komma se ut efter fem års årlig kombinerad MCED-screening/konventionell diagnostisering. Det kommer ske en markant förskjutning mot stadie I/II vid tid för diagnos, men antalet som diagnostiseras årligen ändras inte.



Figur 4: Jämförelse mellan dagens fördelning av diagnostiserade och fördelningen stadie I-IV efter fem år kombinerad konventionell/MCED diagnostik. Antalet individer som diagnostiseras per år förändras inte, däremot sker en märkbar skiftning i stadiefördelningen. Fördelning av stadier (i procent) i dagens diagnostik, samt med inkluderad MCED-screening inom parentes: Stadie I: 15% (56%); stadie II: 45% (38%); stadie III 22% (5,5%); stadie IV: 18% (0,5%).

Sammanfattningsvis kan man konstatera att ett införande av en MCED screening kommer att innebära en markant förskjutning av i vilket stadie behandling kan påbörjas, se figur 4. Hur fort man kommer nå ett nytt status quo beror på hur ofta screeningen genomförs. Hur många som kan komma att få vård beror på sensitiviteten och på vilka cancerformer som screenas mot. Hur många fler som kommer att överleva beror på omfattningen av screeningen, vilka cancer som screenas, hur ofta en screening upprepas och hur bra behandlingsmetoder det finns att erbjuda vid tidigare ställd diagnos.

Belastningen på sjukvården kommer öka initialt men storleken på belastningen är beroende på ovan nämnda parametrar samt hur bra sensibiliteten är på infört test.

Kostnader och vinster är komplexa och har inte behandlats nämnvärt i rapporten. Däremot finns det samlat en del underlag för diskussion i Bilaga 1, vilket möjligen kan användas vid en eventuell utveckling av projektet.

Implementering i vården

Den faktiska integrationen av vätskebiopsiter för screening i det kliniska arbetsflödet är en viktig och komplex aspekt. För den teknik Grail använder kommer centrallaboratorier utföra analyserna och de ger sina tjänster på en nationell eller internationell nivå, vilket potentiellt möjliggör kostnadsbesparingar genom stordriftsfördelar.

Utbildning av sjukhuspersonal, inklusive patologer, sjuksköterskor (provtagning) och läkare, i tillämpning och tolkning av det nya analyserna skulle behövas om ett screeningprogram skulle införas. På sikt, kan tolkning av analyserna bli aktuellt för att ingå i högskolans läroplan som en del av utbildning i ny tekniker.

Den snabba ackumuleringen av kunskap, som sker över många tumörtyper, behöver tas om hand och på ett underlättande vis ges till läkare. Det kan vara svårt för läkare att hålla sig uppdaterade.

Förslag på studier

Många vi talat med tror att en teknik av den här sorten kommer bli något som implementeras i vården framöver, men att det i dagsläget bara är initiala studier som utförs. Det är en lång väg kvar. Som exempel så var tekniken för tjock- och ändtarmscancer i studier under 1980 talet och implementerades som rekommenderad screening först 2006 i Stockholm och på Gotland. Rekommendationen blev implementerad först 2019 i hela landet.

Tekniken kan ha flera användningsområden utöver screening, närmre implementering skulle kunna vara att använda tekniken som komplement till andra undersökningar för högriskpatienter (till exempel ärftlig ändtarmscancer).

Provtagningen görs genom blodprov med tekniken, vilket är mindre riskabelt och problematiskt än andra undersökningstekniker som används inom cancervården. Ifall tekniken visar sig vara tillräckligt bra, kan det leda till en provtagning som är mycket enklare och mer patientvänlig.

I intervjuerna har det även framkommit förslag på att studera tekniken på de mer sällsynta typerna av cancer. Tekniken att kunna screena för många typer av cancer i ett och samma prov är potentiellt en fördel för mer sällsynta sorters cancer, där ett litet underlag gör det svårt att genomföra tillräckligt stora studier. En teknik som diagnosticerar många cancertyper kan då användas att slå ihop resultaten och avgöra ifall det har en nytta för befolkningen.

Igen, det behövs mycket mer data, utförd på en stor mängd människor för att bättre förstå och förfinna tekniken. Vad gäller införande av MCED-screening i Sverige, är den sammantagna rekommendationen ifrån de vi pratat med att vänta in de initiala resultaten 2023. Men, författarna till denna rapport behöver belysa att ett passivt avvaktande kan komma med konsekvenser om man avvaktar för länge, med följande resonemang; det finns visserligen flera företag som utvecklar liknande produkter. Dock kommer även dessa företag behöva genomföra omfattande studier för att bygga upp en kunskapsbas på sin specifika produkt. Produkter som möjligen är bättre men det kommer att dröja innan de når marknaden, jämfört med Grails produkt. Man bör även ta i beaktning att en analys av proverna med dagens MCED-metoder är så pass komplicerad att det kräver företagets kompetenser, snarare än en direkt-analys/diagnos via våra sjukhuslaboratorier. Det innebär dels att Grail, som är först ut med stora randomiserade studier, kommer att ha ett försprång i förhållande till eventuella konkurrenter. Dels innebär det en risk att företaget inte kan möta behovet från fler intressenter efter NHS omfattande studier, om till exempel USA och Storbritannien inför omfattande "Grailbaserad" screening på sin befolkning. Om det uppstår en konkurrenssituation mellan länder som i framtiden (om 10-20 år) vill införa screening med Grails metod kan det vara en fördel att redan nu ha etablerat en kontakt och uppmärksammat företaget på landets intresse och intentioner.

I den mån det är möjligt att bistå med satsningar på studier bedrivna i Sverige, är författarnas bedömning att Grails teknik är signifikant och förmodligen tillämpbar för screening i framtiden. Grails pågående kompetensuppbyggnad bör locka intresse i Sverige att genomföra sina egna tester i studieformat. Det första man då bör göra är att initiera samtal med både NHS och Grail i syfte att behålla momentum i detta första initiativ till utredning.

Trots att ett införande av screening inte är att rekommendera i dagsläget, finns det alternativ att ta ställning till;

- Endast avvakta utredningarna i Storbritannien (till 2023, eller till 2030).
- Avvakta utredningarna men initiera samtal med beslutsfattare som styr över de ekonomiska medel som kan bistå med satsningar på större Grailtester i Sverige
- Avvakta utredningarna, men initiera samtal med både NHS och Grail i syfte att behålla momentum i detta första initiativ till utredning.

Övriga tekniker under utveckling

Det finns många aktörer som utvecklar teknik baserat på flytande biopsier. Antalet företag som är aktiva inom området är många, mer än 100. Några av de största är F. Hoffmann-La Roche Ltd., Qiagen N.V, Biocept Inc., Guardant Health Inc., och Illumina, Inc (31). Illumina har under 2021 köpt tillbaka Grail, och har enligt en analys mest pengar ibland de startups som arbetar inom liknande områden (13).

Globala marknaden för vätskebiopsibaserad teknik förväntas växa ordentligt de kommande åren med en genomsnittlig årlig tillväxttakt runt 20%(31, 32) och uppgå till ca 6,8 miljarder dollar 2028. Cirkulerande tumör-DNA bedöms vara det mest lukrativa segmentet under prognosperioden (32).

Det finns många tekniker som använder sig av vätskebiopsier, de som nämns här är bara ett mycket litet urval. Teknikerna som tas upp är valda för att visa på variationer i vad vätskebiopsier kan användas till och används för inom cancervården. Ingen teknik har identifierats som i dagsläget visar tillräckligt med publicerad data för att vara aktuell att införa i MCED-screening sammanhang. Många studier pågår och kommer visa resultat under de kommande åren.

Guardant Health - LUNAR-2, Guardant 360

Har ett FDA-godkänt vätskebiopsibaserat test (ctDNA) som används för att ge information till behandlingsbeslut för patienter med avancerad cancer, Guardant360® CDx. Kan användas för alla avancerade solida tumörer, men inte för screening (33-35). De säger även att deras tester upptäcker kvarvarande och återkommande sjukdomar för patienter med cancer i tidigt stadium, och de håller på med utvecklingen av en teknik för screening, LUNAR-2. Tekniken studeras i studien ECLIPSE, som är en screeningstudie för kolorektal cancer för att ta reda på om tidiga tecken på kolorektal cancer kan upptäckas genom ett enkelt blodprov. I december 2021 hade företaget fått alla patienter till studien, 12 750 personer i åldrarna 45-84 från hela USA (36, 37).

Foundation Medicine – FoundationOne Liquid

FoundationOne Liquid är ett vätskebiopsibaserad teknik (cfDNA isolerat ifrån plasma) med användning för att identifiera patienter som kan ha nytta av behandling med vissa riktade terapier vid cancer av äggstockar, lunga (icke-småcellig), bröst och prostata. Teknisk information kring testet går att hitta på företagets hemsida (38). FDA godkänt (Companion Diagnostic Devices) (35). FoundationCore®, är en av världens största cancer genomiska databaser. Den är utformad för att utvärdera det genomiska landskapet över cancertyper för att bättre förstå tumörbiologi, molekylära biomarkörer och vilka behandlingar som kan fungera för vilka patienter, har data ifrån över 400 000 patienter. Företaget nämner inget om utveckling av tekniker för screening.

Exact Sciences och Thrive earlier detection - CancerSEEK

CancerSEEK är ett screeningtest för detektion av genetiska mutationer associerade med cancer i bukspottkörteln och äggstockarna (FDA breakthrough device 2019). Flytande biopsiteknologi med en maskininlärningsmotor, som gör att testet kan förbättras med varje person som screenas. Upptäcker förändringar i 16 gener associerade med cancer, i ctDNA, den mäter också blodnivåerna av 9 proteiner som överproduceras av vissa cancertyper.

Tekniken har studerats i studien DETECT-A, där 10 006 kvinnor i åldrarna 65 till 75 utan känd cancer deltog. Vid ett första positivt test, bjöds de tillbaka för ett andra test, vilket följdes upp med PET-CT. Studien visade på 490 Positivt första test, 127 CT efter positivt andra test. CancerSEEK identifierade 26 fall, ytterligare 24 identifierades genom rutinmässig screening. Screenerna upptäckte inte alla, utan 46 ytterligare identifierades efter att de fått symptom. Specificiteten för enbart blodprov var 98,9 % och i kombination med PET-CT 99,6 % (18).

CancerSEEK-teamet planerar en större studie med liknande design som DETECT-A, men inkluderar män och ett bredare spektrum av åldersgrupper. Till den kommande studien kommer en uppdaterad version av CancerSEEK-testet användas.

Thrive early detection har blivit förvärvat av Exact sciences (5 Januari 2021). Exact sciences har sedan tidigare Cologuard på marknaden. Det är ett, multi-target avförings-DNA (sDNA), icke-invasivt screeningtest för kolorektal cancer. Fick 2014 – FDA-godkännande och utökad behörighet 2019 till individer med medelrisk i åldern 45 år och äldre (50+ tidigare). De håller även på att utveckla Oncoguard, ett - Levervätskebiopsitest, med algoritm, för att upptäcka hepatocellulärt karcinom (HCC), den ledande formen av levercancer (ClinicalTrials.gov nummer NCT03628651 – 2150 patienter) (39, 40).

Singlera genomics - PanSeer

PanSeer tekniken är tänkt att användas för tidig upptäckt av kolorektal-, matstrups-, lever-, lung- och magcancer. Testas genom en stor studie i Kina.

Taizhou longitudinella studie

123 115 friska försökspersoner, ålder 25-90, gav plasmaprover för långtidsförvaring (2007-2014) och övervakades sedan för cancerförekomst inom 4 år. Med tekniken studeras metylerade haplotyper (intilliggande metyleringsställen på samma sammanhängande sträng av DNA) ifrån cfDNA som en metod att detektera biomarkörer specifika för cancer. Genom att efter konventionell diagnos analysera de initialt insamlade blodproverna kunde de bedöma om cancer kunde identifieras före konventionella diagnostiska metoder, vilket de som bäst kunde göra 4 år tidigare (41).

Singlera Genomics planerar nya studier med tekniken och samlade in 150 miljoner dollar för att främja utvecklingen och kommersialiseringen av tekniken för tidig cancerscreening (Dec. 15, 2020).

Kliniska studier

Vid sökningar kring MCED-screening (sep2021-mars2022) identifierades ett fåtal studier där inte Grail är nämnda (42, 43). Företagen Guangzhou Burning Rock Bioengineering Ltd (44) och Elypta AB (45) har startat studier under 2021 och kommer starta flera under 2022. En summering återfinns i tabell VIII.

Studie	Studietyper	Deltagare	Sponsor	Övrig information
LEVANTIS-0087A	Observational	9170, M/F 18+	Elypta AB	Sverige. Start 2022, preliminära resultat 2024
PERCEIVE-I	Observational	495, F 18+ Gynekologisk Cancer	Fudan University	Utförs tillsammans med Guangzhou Burning Rock Bioengineering Ltd Kina, Start 2021, preliminära resultat 2022
PREVENT	Interventional	12500, M/F 40-75	Guangzhou Burning Rock Dx Co., Ltd.	Kina, Start 2022, preliminära resultat 2024
PROMISE	Observational	2305, M/F 40-75	Chinese Academy of Medical Sciences	Utförs tillsammans med Guangzhou Burning Rock Bioengineering Ltd Kina, Start 2021, Slut 2022
PRESCIENT	Observational	11879, M/F 40-75	Chinese Academy of Medical Sciences	Utförs tillsammans med Guangzhou Burning Rock Bioengineering Ltd Kina, Start 2021, preliminära resultat 2023
THUNDER	Observational	2508, M/F 40-75	Shanghai Zhongshan Hospital	Utförs tillsammans med Guangzhou Burning Rock Bioengineering Ltd Kina, Start 2021, preliminära resultat 2021
ASCEND-Hep	Observational	495, M/F 40-75	Zhujiang Hospital	Utförs tillsammans med Guangzhou Burning Rock Bioengineering Ltd Kina, Start 2021, preliminära resultat 2022
PREDICT	Observational	14026	Shanghai Zhongshan Hospital	Utförs tillsammans med Guangzhou Burning Rock Bioengineering Ltd Kina, Start 2021, preliminära resultat 2022

Tabell VIII: Kliniska studier registrerade på clinicaltrials.gov som nämner MCED-screening. För Grail studier, se tabell I.

RISE Research Institutes of Sweden AB
Metodik, textil och medicinteknik - Biologisk funktion

Rapporten har utarbetats av Anders Aspegren och Henrik Bäckdahl, med bidrag ifrån RISE medarbetarna Yalda Bogestål och Joakim Håkansson.

Referenser

Websidor som refereras har besökts en eller ett flertal gånger under projekttiden, 2021-09-01 fram till rapportens datering.

1. Sjukvårdsekonomi IfH-o. KOSTNADER FÖR CANCER I SVERIGE IDAG OCH ÅR 2040.
2. Underwood JJ, Quadri RS, Kalva SP, Shah H, Sanjeevaiah AR, Beg MS, et al. Liquid biopsy for cancer: review and implications for the radiologist. *Radiology*. 2020;294(1):5-17.
3. Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic—Implementation issues and future challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021:1-16.
4. Wan JC, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(4):223-38.
5. Heitzer E, Haque IS, Roberts CE, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nature Reviews Genetics*. 2019;20(2):71-88.
6. Feinberg AP, Koldobskiy MA, Göndör A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17(5):284-99.
7. Keller L, Belloum Y, Wikman H, Pantel K. Clinical relevance of blood-based ctDNA analysis: Mutation detection and beyond. *British Journal of Cancer*. 2021;124(2):345-58.
8. Liu M, Oxnard G, Klein E, Swanton C, Seiden M, Liu MC, et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Annals of Oncology*. 2020;31(6):745-59.
9. NHS. NHS launches world first trial for new cancer test 2021 [Available from: <https://www.england.nhs.uk/2021/09/nhs-launches-world-first-trial-for-new-cancer-test/>].
10. NHS. Galleri trial - homepage [Available from: <https://www.nhs-galleri.org/>].
11. Grail. Galleri - homepage [Available from: <https://www.galleri.com/>].
12. Grail. Pathfinder clinical trial [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04241796?term=pathfinder%2C+grail&draw=2>].
13. Grail. Strive clinical trial [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085888?term=strive%2C+grail&draw=2&rank=1>].
14. Grail. Atlas clinical study [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889978?term=summit%2C+grail&draw=2&rank=2>].
15. Grail. Summit clinical trial [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03934866?term=summit%2C+grail&draw=2&rank=1>].
16. Grail. Reflection clinical trial [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05205967?term=reflection+grail&draw=2&rank=1>].
17. NIH. REFLECTION: Real World Evidence for Learnings in Early Cancer Detection, a Clinical Practice Learning Program for Galleri™ [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05205967>].
18. Grail. Pathfinder 2 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05155605?term=MCED&draw=2&rank=3>].
19. Grail. Grail studies [Available from: <https://grail.com/clinical-expertise/clinical-studies-title>].
20. Socialstyrelsen. Nationella screeningprogram - Modell för bedömning, införande och uppföljning. 2019.
21. fund Wcr. Worldwide cancer data - Global cancer statistics for the most common cancers in the world. [Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/worldwide-cancer-data/>].
22. statistics Ofn. Cancer survival in England - adults diagnosed.

23. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Annals of internal medicine*. 2012;156(5):340-9.
24. Marcus PM, Prorok PC, Miller AB, DeVoto EJ, Kramer BS. Conceptualizing overdiagnosis in cancer screening. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(4).
25. Grail. Galleri - request the test [Available from: <https://www.galleri.com/the-galleri-test/request-the-test>].
26. statistics Ofn. Cancer survival in England: adult, stage at diagnosis and childhood - patients followed up to 2018 [Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancersurvivalinengland/stageatdiagnosisandchildhoodpatientsfollowedupto2018>].
27. Socialstyrelsen. Nya cancerfall per ålderskategori 2019.
28. Cancerfonden. Cancer i siffror.
29. Hackshaw A, Cohen SS, Reichert H, Kansal AR, Chung KC, Ofman JJ. Estimating the population health impact of a multi-cancer early detection genomic blood test to complement existing screening in the US and UK. *British journal of cancer*. 2021;125(10):1432-42.
30. UK Ofns-. Cancer survival by stage at diagnosis for England (experimental statistics): Adults diagnosed 2012, 2013 and 2014 and followed up to 2015 [Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancersurvivalbystageatdiagnosisforenglandexperimentalstatistics/adultsdiagnosed20122013and2014andfollowedupto2015>].
31. www.researchandmarkets.com. [Available from: [https://www.researchandmarkets.com/reports/5237710/liquid-biopsy-market-global-forecast-by-cancer?utm_source=BW&utm_medium=PressRelease&utm_code=bg3wf4&utm_campaign=1491536+-+Global+Liquid+Biopsy+Market+\(2021+to+2026\)+-+by+Cancer%2c+Product%2c+Sample%2c+Circulating+Biomarkers%2c+Regions+and+Company+Analysis&utm_exec=jamu273prd](https://www.researchandmarkets.com/reports/5237710/liquid-biopsy-market-global-forecast-by-cancer?utm_source=BW&utm_medium=PressRelease&utm_code=bg3wf4&utm_campaign=1491536+-+Global+Liquid+Biopsy+Market+(2021+to+2026)+-+by+Cancer%2c+Product%2c+Sample%2c+Circulating+Biomarkers%2c+Regions+and+Company+Analysis&utm_exec=jamu273prd)].
32. www.alliedmarketresearch.com. [Available from: <https://www.alliedmarketresearch.com/liquid-biopsy-market>].
33. Gaurdant. Gaurdant 360 [Available from: <https://guardant360cdx.com/>].
34. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al. Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic biomarkers in patients with newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(15):4691-700.
35. FDA. Companion diagnostics devices [Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>].
36. Guardant. Guardant homepage [Available from: <https://guardanthealth.com/>].
37. Guardant Health Reaches Target Enrollment of 12,750 Patients in ECLIPSE Pivotal Study for its LUNAR™-2 Blood Test to Detect Colorectal Cancer [press release]. 17 dec 2021.
38. medicine F. Foundationone liquid technical info [Available from: http://info.foundationmedicine.com/hubfs/FMI%20Labels/FoundationOne_Liquid_CDx_Label_Technical_Info.pdf].
39. Exactlabs. Exactlabs [Available from: <https://www.exactlabs.com/>].
40. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(14):1287-97.
41. Chen X, Gole J, Gore A, He Q, Lu M, Min J, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nature communications*. 2020;11(1):1-10.

42. Medicine. USNLo. Clinicaltrials.gov [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
43. Agency EM. EU Clinical trials registry [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.
44. Guangzhou Burning Rock Dx Co. L. Guangzhou Burning Rock Dx Co., Ltd [Available from: <https://www.brbiotech.com/home/index>.
45. AB E. Elypta AB [Available from: <https://www.elypta.com/>.
46. Sun L, Legood R, dos-Santos-Silva I, Gaiha SM, Sadique Z. Global treatment costs of breast cancer by stage: a systematic review. PloS one. 2018;13(11):e0207993.

Bilaga 1

Kort sammanställning av kostnader för cancervård i Sverige

Bilaga 1 innehåller kortfattat en hel del beräkningar på eventuella kostnader och vinster i sjukvården och för de enskilt drabbade, och är baserat på den beräkningsmodell som är beskriven i rapporten, samt på det screeningsupplägg som beskrivits i rapporten. Texterna i bilaga 1 är inte fullt så uttömliga som i rapportdelen, utan är avsedd till att samla en del tankar och formuleringar som framtida projekt i området kan tänkas ha nytta av.

Kostnader/besparingar utöver kostnader för screeningverksamhet:

Antaganden:

- 1) Behandling vid MCED ger samma utfall i stadie I-IV som dagens behandling
- 2) Rel. överlevnadssiffror samma för MCED-screenade som för konventionellt diagnostiserade.
- 3) Beräkning är generellt för alla cancerformer, dock stora skillnader mellan olika cancerdiagnoser.
- 4) Bedömningen av icke diagnostiserade fall (mörkertalet) är just en bedömning. Dock, bedöms mörkertalspopulationen vara mindre än 3,1 gånger de årligen diagnostiserade, blir utfallet att puckeln vid år 1-2 blir mindre och man når ett nytt status quo snabbare är 5år. De relativt överlevande blir färre initialt (jfr med vid ratio 3,1) men inte efter fem år.
- 5) Inte beräknat kostnadsbördan som undersökning av falskt positiva skulle komma utgöra
- 6) Inte beaktat överdiagnosproblematiken

Grov uppskattning av kostnadsbördan vid behandling för respektive stadie av cancer

På NIHs hemsida går att hämta följande information (46). “Twenty studies were included, 15 from high-income countries and five from low- and middle-income countries. Eleven studies used the FIGO staging system, and the **mean treatment costs of breast cancer at Stage II, III and IV were 32%, 95%, and 109% higher than Stage I.** Five studies categorised stage as in situ, local, regional and distant. The mean treatment costs of regional and distant breast cancer were 41% and 165% higher than local breast cancer. Overall, the quality of studies ranged from 50% (lowest quality) to 84% (highest). Most studies used regression frameworks but the choice of regression model was rarely justified. Few studies described key methodological issues including skewness, zero values, censored data, missing data, and the inclusion of control groups to estimate disease-attributable costs.”

Om kostnaden för en behandling av en stadie I-utvecklad cancer sätts till kostnad = 1, och man använder sig av de kostnadssiffror som presenterats för bröstcancer enligt NIH, går det att få en grov uppskattning över de reducerade kostnader man bör förvänta sig vid ett införande av

en kontinuerlig screening av befolkningen, kostnaden för införandet av screeningen undantagen. Enligt beräkningar i tabell I nedan skulle en förskjutning av patienter i stadie III/IV mot stadie I/II vid initierad behandling kan man förvänta sig en 25%-ig reduktion i behandlingskostnader.

Tabell I/Bilaga 1: Beräkning av kostnadsfördelning (behandlingskostnader) mellan olika stadier av cancer, baserat på publicerad data gällande kostnadsfördelning för bröstcancer (se ovan). Den exakta kostnadsfördelningen mellan stadier och olika cancerformer är inte nödvändigtvis likadan. Siffrorna har använts för att kunna visualisera hur kostnadsfördelning förskjuts från stadie III/IV till stadie I/II, samt vilka eventuella besparingar som kan göras vid behandling av patienter när cancer inte är så utvecklad.

Stadie	A Kostnad	B Antal % vanlig diagnos (se tabell V i rapport)	C Vanlig diagnos + MCED (se figur 4 i rapport)	D Kostnadsfördelning vid vanlig diagnos (A x B = D)	E Kostnadsfördelning vid vanlig diagnos + MCEDscreen (A x C = E)	% av tidigare kostnad (på "1,55") ($(E/1,55) \times 100 = \%$)
I	1	15%	56%	0,15 (9,7%)	0,56 (47,5%)	36%
II	1,32	45%	38%	0,594 (38,3%)	0,5016 (42,5%)	32%
III	1,95	22%	5,5%	0,429 (27,7%)	0,10725 (9,1%)	7%
IV	2,09	18%	0,5%	0,3762 (24,3%)	0,01045 (0,9%)	0,7%
Totalt	---	---	---	1,55 (100%)	1,18 (100%)	76%

Lite bakgrundslitteratur för kommande figurer och tabeller:

Ur: Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomis rapport – Kostnader för cancer i Sverige idag och år 2040 (1).

Samhällets totala kostnader har beräknats i IHE rapporten från 2016, där man angett att kostnader uppstår på grund av resurser till diagnos, behandling, leva med sjukdom, sjukskrivning, handikapp i levandet samt produktionsbortfall. År 2013 beräknade rapporten följande;

Totala samhällskostnader 36 miljarder

- 15,5 miljarder (43%) inom vård (öppen (specialiserad öppenvård 4,1 miljarder), sluten (6,5 miljard), screening, primär, läkemedel (2,8 miljarder), palliativ och omsorg)
- Informell vård som ges av närstående: 4,6 miljarder (13%)
- Produktionsbortfall (förtida död, sjukskrivning, nedsatt arbetsförmåga), 15,9 miljarder (44%)
- Störst kostnader: bröst, colon, lunga och prostata 15 miljarder (42% av totala kostnader, utgjorde 47% av samtliga diagnoser)
- Den beräknade framtida kostnaderna för år 2020, 2025 och 2030 angavs till 44,4 – 50,5 – 56,5 miljarder kronor (figur 6 i artikeln)

Förskjutning av antalet cancerfall från III/IV till I/II (för de 12 cancerformerna) från att utgöra 40% av diagnostiserade fall (fas III/IV), till 6% av diagnostiserade fall inom 3-5 års screening torde ha en markant effekt på de totala kostnaderna, förutom en beräknad ökning av relativ överlevnad på cirka 5 000 individer per år.

Tabell II/Bilaga 1: *Förenklad besparingskalkyl om MCED-screening (Grail) utnyttjas för att screena 12 specifika cancerformer med sensitivitet angivet i tabell IV. Samhällets kostnad för de 12 cancerformerna utgör i rapporten cirka 46% av totalkostnaden (tabell II IHE-rapport 2016).*

År	Beräknad samhällskostnad (miljarder SEK)	Varav de 12 cancerformerna (miljarder SEK) 36% av fallen/46% av kostnaderna	10% kostnadsreducering besparing (miljarder SEK)	30% kostnadsreducering besparing (miljarder SEK)	50% kostnadsreducering besparing (miljarder SEK)
2013	36	16,6	1,7	5,0	8,3
2020	44,4	20,4	2,0	6,1	10,2
2025	50,5	23,2	2,3	7,0	11,6
2030	56,5	26,0	2,6	7,8	13,0

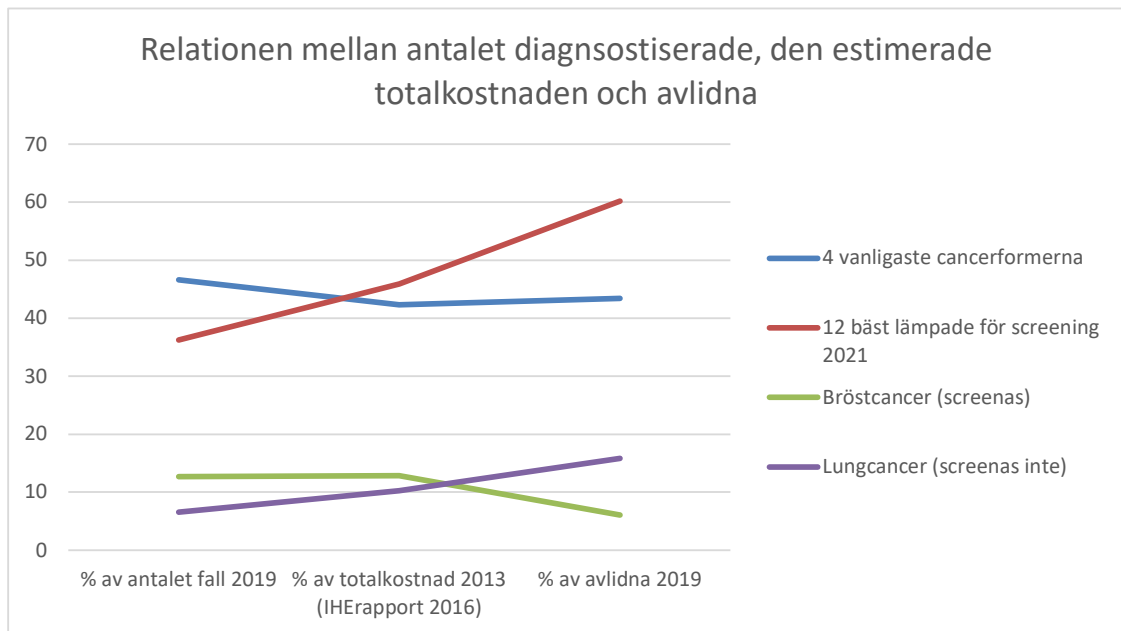
(Relativ) överlevnad:

Data från statistik ur hemsidor via Cancerfonden och Socialstyrelsen. Beräkning av relativ överlevnad på de tolv screenade patientgrupperna, indikerar på en ökad överlevnad på 3-5 000 individer per år i och med att cancererna kommer upptäckas i stadie I/II i mycket större utsträckning än idag. Procenten individer som avlider på grund av sjukdom i någon av nämnda 12 cancerformer är markant högre (utgör 60% av dödsfallen) än den andel som insjuknar (utgör 36% av insjuknande).

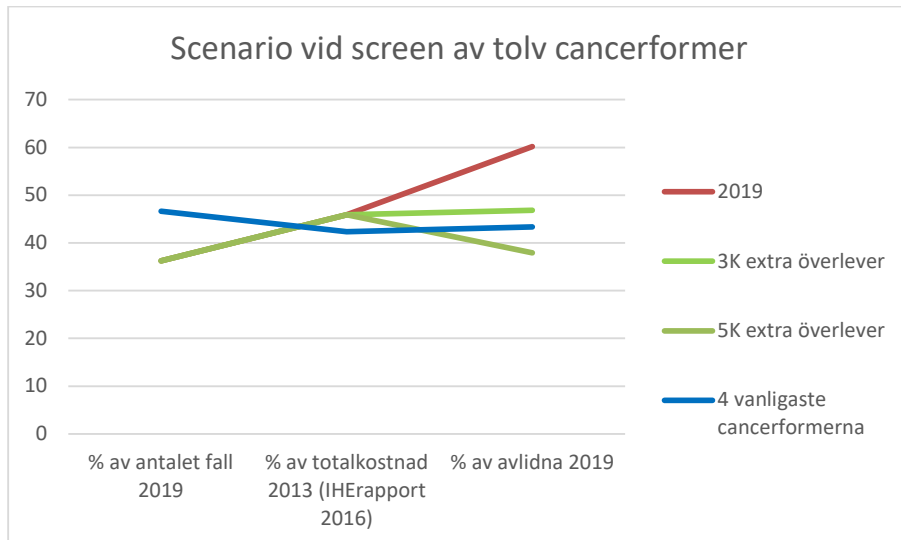
Tabell III/Bilaga 1: Tabell över cancerformer samt dess kostnader enligt IHE rapport. Jämfört ”de fyra vanligaste” som tas upp i rapporten, med de 12 lämpligast screenbara. Har även lyft ut bröstcancer som screenas idag, samt lungcancer som inte screenas.

	% av antal fall 2019 (data från cancerfondens hemsida)	% av avlidna 2019 (data från cancerfondens hemsida)	% av totalkostnad 2013 enligt IHE- rapport tabell II
4 vanligaste cancerformer*	47%	43%	42%
12 bäst screenbara	36%	60%	46%
Bröstcancer (screenas)	13%	6%	13%
Lungcancer (screenas inte)	7%	16%	10%

- *Colon och lunga finns med i båda kategorierna och utgör 51% av kostnaderna för de fyra cancererna. De fyra formerna är bröst-, colon-, lung-, prostatacancer.



Figur 1/Bilaga 1: Visualisering av tabell II/Bilaga 1. Intressant att se är att bröstcancer som screenas utgör även färre fall avlidna i förhållande till antalet fall som insjuknar. Omvänt för lungcancer. De tolv screenbara cancerformerna utgör färre fall än de fyra vanligaste formerna men kostar mer och fler avlider, vilket understryker potentiella vikten av någon form av införande av screening.



Figur 2/Bilaga 1: Figur 2 jämför figur 1 med hur det kan se ut om 3-5 000 individer extra/år överlever tack vare MCED-screening. I figuren har kostnaden för införandet av MCED-screening ”kvittats” mot de eventuella vinster som samhället kan göra när färre personer avlider i cancer. Vid ett införande av en bred MCED-screening bör man kunna förvänta sig att kurvan börjar efterlikna mönstret som för bröstcancer, se figur 1/Bilaga 1.

Tabell IV: Faktiska siffror i antalet diagnostiserade och avlidna i cancer under 2019.

År	A	B	C	D	E	% avlidna vs insjuknade i specifiserad cancer (= D/C)	% insjuknade i cancer mot totalen (= C/A)	% Avlidna specifiserad cancer mot totalen (=D/B)
2019	Insjuknade (statistik cancerfonden)	Avlidna i cancer (statistik Cancerfonden)	Insjuknade i specifiserad cancerformer (statistik Socialstyrelsen)	Avlidna i specifiserad cancerform ² (statistik cancerfonden)	% avlidna totalt ¹ (=B/A)			
Totalt	65 956	22 425			34%			
12 cancerformer			Ca 23 900	Ca 13 495		56,5%	36%	60%
4 vanligaste			30 747	9 732		32%	47%	43%
Bröstcancer (screenas)			8349	1362		16%	13%	6%
Lungcancer (screenas inte)			4325	3556		82%	7%	16%
Teoretiskt scenario 5år efter införande av MCED-screening på 12st svår diagnostiserade cancerformer								

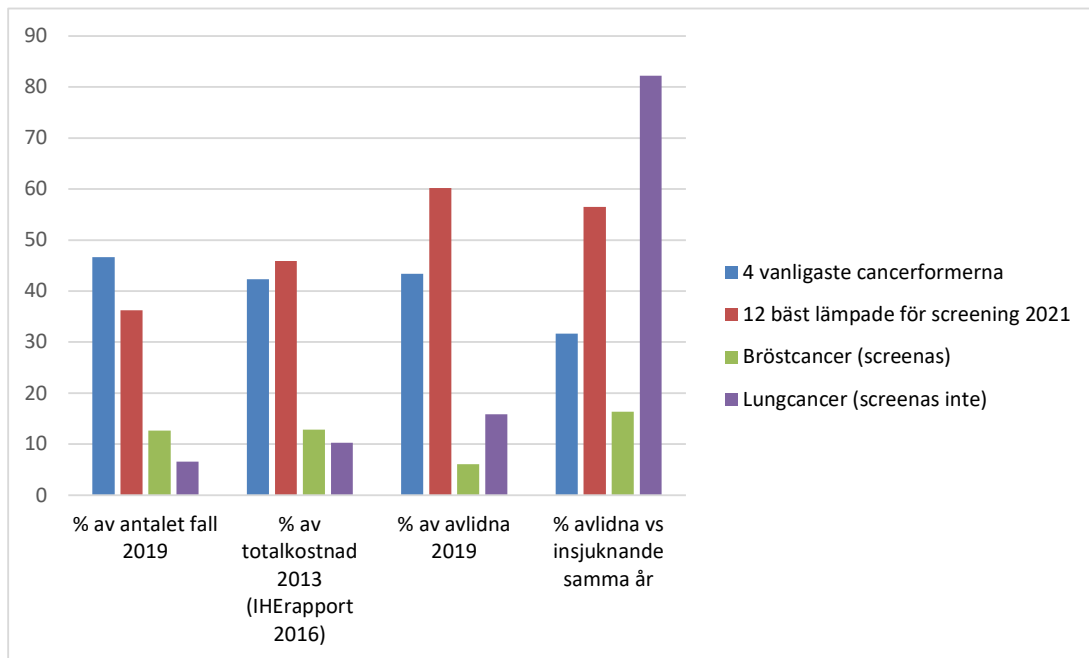
Ökat antal överlevande	Insjuknade	Avlidna	Insjuknade i ngn av 12 screenade cancerformer	Avlidna i 12 cancerformerna ²	% avlidna totalt ¹ (=B/A)	% avlidna 12 former (=D/C)	% insjukn. som utgörs av 12 (=C/A)	% Avlidna. som utgörs av 12 (=D/B)
3K+	66 000	19 000	Ca 24 000	Ca 10 495	29%	44%	36%	55% (47% ³)
5K+	66 000	17 000	Ca 24 000	Ca 8 495	26%	35%	36%	50% (38% ³)

¹Avlidna under 2019 i någon cancerdiagnos utgjorde 22 425 individer. Insjuknandet skedde förstas tidigare och under olika år, men jämförs för enkelhetens skull mot samma års insjuknade individer. Detta för att få en uppfattning över dödligheten i cancer (inte relativa överlevnaden).

² Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA(8). De tolv cancerformerna anges som; "anus, bladder, colon/rectum, esophagus, head and neck, liver/bile-duct, lung, lymphoma, ovary, pancreas, plasma cell neoplasm, stomach"

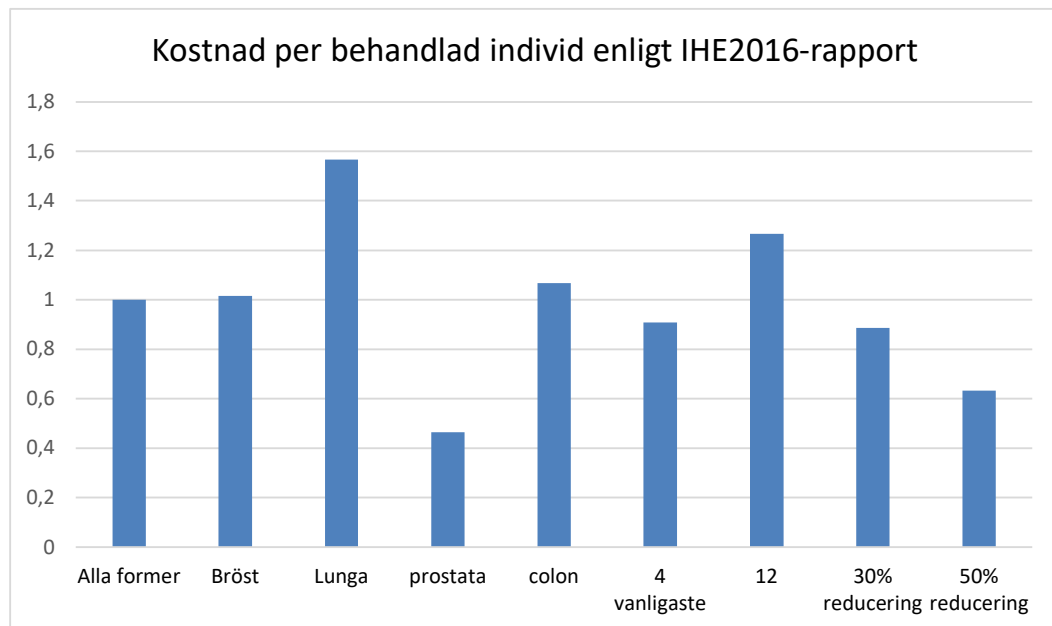
De tolv cancerformerna översatta på svenska, som använts för statistiken (27) är: Nr 140-148 ("läpp osv), 150 (matstrupe), 151 (magsäck), 153 (tjocktarm), 154 (ändtarm och anus), 155 (lever och gallvägar), 156 (levercancer, ospecificerat), 157 (Bukspottkörtel), 162 (lunga, luftstrupe och bronker), 163 (lungcancer, ospecificerat), 175 (äggstock, äggledare och breda livmoderbanden), 180 (njure och njurbäcken), 181 (urinvägar utom njure), 200 (lymfatisk och blodbildande vävnad).

³ anger procenten om man jämför mot antal avlidna i cancer 2019, (22 425 individer).



Figur 3/Bilaga 1: För screenbar cancer är dödligheten betydligt lägre (högra staplarna, bröstcancer) jämfört med ännu icke screenade cancer (12 bäst lämpade...). De 4 vanligaste utgör bröst, prostata, kolon samt

lunga, varav bröst, (prostata) och kolon screenas för i olika grad. Här är dödligheten något lägre än genomsnittet (cirka 34% dödlighet, ej visat) men markant sämre för lunga. Även om behandlingsmöjligheterna är olika utvecklade för de olika cancerformerna, indikerar staplarna värdet av screening. För de tolv cancerformerna finns idag ingen screeningverksamhet vilket i viss mån återspeglas i att fler individer också avlider i någon av dessa former än genomsnittet. Jämförelsen mellan antalet insjuknade/år vs antalet avlidna/år (högra staplarna) är förstås inte jämförda mot samma individer, men bör rimligen kunna ge en indikation på risken att avlida i benämnd sjukdom.



Figur 4/Bilaga 1: Kostnad per individ enligt IHE2016-rapport (där det anges kostnad/sjukdom) men beräknat på de antalet individer som insjuknade under 2019 (se tabell IV/Bilaga 1), för att kunna få en jämförelse mellan olika diagnoser vad gäller kostnader för samhället. Det är inte osannolikt att en 30-50%ig reducereing av kostnaderna skulle ske, om behandling kan ske vid gynnsammare förhållanden, dock undantaget de kostnader ett införande av screening skulle komma att kosta...