

Nyrecellekreft anno 2015

s. 32

Kliniske onkologiske studier i Norge

s. 48

Kampen om tungtvannet

s. 108

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening | • 2015

Årgang 13





REDAKTØR
Stephanie B. Geisler,
Spesialist i onkologi,
T: 48045098 / stephanie.b.geisler@gmail.com

René van Helvoirt
Spesialit i onkologi, Sørlandet sykehus
rene.helvoirt@sshf.no

Eva Hofslø
Spesialist i onkologi, overlege St. Olavs Hospital,
førstemanuensis NTNU
eva.hofslø@stolav.no / eva.hofslø@ntnu.no

STYRET I NORSK ONKOLOGISK FORENING
Stein Sundstrøm, leder St. Olavs hospital (Helse Midt)
Anne Turid Bjørnevik, Haukeland, HUS (Helse Vest)
Arne Berg, Drammen (Helse Sørøst)
Stein Sundstrøm, St. Olavs hospital (Helse Midt)
Thomas Kilvær, UNN (Helse Nord)
Andreas Stensvold, OUS (Helse Sørøst)

SPELITETSKOMITÉEN I ONKOLOGI
Ingvild Mjaaland, SUS
Jarle Karlsen, St. Olavs hospital
Stein Kvaløy, OUS
Olav Yri, AHUS
Line Sagerup Bjordal, (YLF representant) SUS

ÆRESMEDLEMMER
Prof. Herman Høst
Prof. Sophie Dorothea Fosså
Prof. Olav Dahl
Prof. Olbjørn Klepp
Prof. Stein Olav Kvaløy

Norsk onkologisk forening ble stiftet i 1986

Antall medlemmer: 465

Innlegg bes sendt elektronisk i word-format
til Stephanie Geisler

Forsidebildet
Tatt av: Jürgen Geisler. Øvrige sommerbilder tatt av
René van Helvoirt og Jürgen Geisler.

LAYOUT, PRODUKSJON OG ANNONSESALG
DRD DM, Reklame & Design AS
Pilestredet 75D, 0354 Oslo
post@drd.no
Tlf. 22 59 90 97

Innhold

Redaktørens spalte	5
Lederen har ordet	7
Diagnostikk og teknikk	
Papillært thyroideakarsinom og BRAF mutasjon	8
Gentesting for arvelig kreft	12
Akseleratorfysikk	18
Klinikk	
Screening forebygger forekomst og død av kolorektal kreft	26
Nyrecellekreft – anno 2015 - en oppdatering på medikamentell behandling	32
Hva når pasienten spør om alternativ behandling?	38
Strålebehandling med karbonioner bør bli et satsningsområde for Norge	40
Forskning og disputaser	
Doktorgrader	46
Kliniske onkologiske studier i Norge	48
Senefekter etter behandling for metastatisk testikkelkreft	63
Utdanning, møter og konferanser	
Nye spesialister i onkologi	67
Report on ESTRO/EANM course on Molecular Imaging and Radiation Oncology	68
Møteresymé fra årets AACR møte i Philadelphia, USA	69
Rapport fra OnkoLiS 2015	76
Møtereferat fra "Cancer in young women: Pregnancy and fertility"	78
ASCO Annual Meeting 2015 – I	80
ASCO Annual Meeting 2015 – II	81
Folkehelse, helseøkonomi og politikk	
Pasienttilgangsavtaler – et verktøy for å oppnå et mer fleksibelt syn på verdien av legemidler over hele livssyklus?	83
Nytt fra avdelingene	
Stråleterapi i Ålesund	88
Stråleenheten/kreftenheten Gjøvik	90
Avdeling for blod og kreftsykdommer - Sykehuset Telemark	91
Onkologisk avdeling, Akershus universitetssykehus	95
Avd. for kreft og lindrende behandling, Nordlandssykehuset HF, Bodø	97
Hilsen fra Avdeling for Kreftbehandling og Medisinsk fysikk, HUS	98
Onkologisk avdeling, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg	99
Intervjuer	
Intervju med Baard Christian Schem	102
Reisebrev	
Fra Svinesund til Russer-grensen - «På viljen løs - mål og konsekvenser»	105
Kampen om tungtvannet	108

Annonse

Annonse

Kjære kolleger, nettsiden onkonytt.no er åpnet!

Det er spennende tider innen faget onkologi! Vi står foran det kanskje største gjennombruddet i kreftbehandling på mange tiår. Et paradigmeskifte mener mange, en ny era. Immunterapi synes å ha fått sitt endelige gjennombrudd, og studier presentert under årets ASCO har til dels vist dramatiske resultat i behandlingen av flere kreftformer. Samtidig presenteres nå resultater fra de første kliniske studier hvor valg av behandling ikke lengre baseres på hvilket organ kreftsykdommen stammer fra, men på hvilke genetiske forandringer som foreligger i svulstvevet.

Mange kreftpasienter i Norge venter på å få tilgang til disse nye medikamentene, men også på muligheten til å bli med i kliniske studier.

Det er ingen tvil om at det blir nye utfordringer med tanke på å få tilgang til nye medikamenter her til lands.

Spennende for Onkonytt er at vi nå kan presenter nettversjonen av bladet (**www.onkonytt.no**). Her kommer vi i tillegg til å legge ut informasjon om OnkoLIS samt OnkoLiS arkivet med PDF-er av forelesningene i de foregående årene. Vi er stolte og glade – gå inn og prøv dere frem. Vi ser frem til å motta tilbakemeldinger!

Forbyggende arbeid for å unngå utvikling av kreft og andre livsstilssykdommer kan ikke undervurderes. Viktig er også screening innenfor visse kreftformer. I dette nummeret presenteres screening for tykktarm- og endetarmskreft.

Kreftpasienter overstrømmes av velmente råd fra familie og venner om alternative behandlingsmuligheter. I tillegg er presset fra media stort. For en pasient i en sårbar fase er det ikke lett å skulle sortere og eventuelt si nei til de mange alternative behandlingsformer som frembys. Vinjar Fønnebø har i dette nummeret en presentasjon av arbeidet til Nasjonalt Forskningsenter innen Komplementær og Alternativ Medisin (NAFKAM), som jobber med å gi oversikt over dokumentasjon av alternativ behandling, noe vi tror vil være nyttig lesning for alle landets onkologer.

Redaksjonen i Onkonytt har i dette nummeret valgt å presentere en oversikt over pågående kliniske studier i Norge, noe vi håper kan være av nytte for mange av våre lesere. Oversikten omfatter studier som er registrert i ClinicalTrials.gov.

Nytt fra avdelingene kommer denne gang både fra Ålesund, Gjøvik, Telemark, Ahus, Bodø, HUS og Tønsberg. Vi tror en slik presentasjon er kjærkommen, og vil forsøke å holde liv i dette. **Vi vil derfor gjerne**

oppfordre alle onkologiske avdelinger til å holde oss oppdaterte om nye utviklinger og satse på et innlegg annen hvert år.

Onkonytt redaksjonen ønsker alle våre lesere en riktig god og velfortjent lang sommerferie. Det er inspirerende å jobbe med vårt medlemsblad, men vi trenger som tidligere annonsert flere i redaksjonen. Så herved er du oppfordret. Jo flere vi blir desto kjekkere blir det – og mindre jobb for hver enkel av oss ☺! Ta kontakt med en av oss i redaksjonen dersom du har lyst.

Stephanie, René og Eva

Stephanie B. Geisler,
Spesialist i onkologi,
T: 48045098 /
stephanie.b.geisler@gmail.com

René van Helvoirt
Spesialit i onkologi Sørlandet sykehus
rene.helvoirt@sshf.no

Eva Hofslī
Spesialist i onkologi, overlege St. Olavs Hospital, førstemananuensis NTNU
eva.hofslī@stolav.no,
eva.hofslī@ntnu.no



Stephanie Geisler



René van Helvoirt



Eva Hofslī

Lederen har ordet

Kjære kollega!

ASCO 2015 har gitt onkologien et nytt bein å stå på. Immunterapien slo for alvor i gjennom og vil sannsynligvis medføre et paradigmeskifte i primærbehandlingen av mange solide svulstformer. De immunologiske checkpoints hemmere slik som PD 1 og PD L1 blokkere befestet seg på årets ASCO som sentrale i fremtidig kreftbehandling. I større fase III studier viser de nå effekt ved malignt melanom og avansert ikke-småcellet lungekreft. I tillegg påvises effekt i mange andre solide tumorer i fase I-II studier. Det ser ut som at pasienter med avansert sykdom som tidligere hadde en uunngåelig letal diagnose, nå vil kunne oppnå opptil flere års overlevelse, og noen trolig kurasjon.

Effekten av ipilimumab (CTLA 4 hemmer) ved malignt melanom ble rapportert første gang på ASCO i 2009. En oppfølgende fase III studie i 2010 bekreftet dette. Medikamentet ble FDA godkjent i 2011 og av EMA i 2012. Ipilimumab ble etter dette på faglig grunnlag ansett som standard behandling. Bruken av stoffet i Norge ble etter mye mediastøy tatt i bruk gjennom etableringen av en fase IV studie. Denne fase IV studien er formelt avsluttet, men via ulike krumspring tilbys behandling til pasienter ved våre større sykehus likevel. Fortsatt er ikke ipilimumab godkjent for generell refusjon i Norge. Medikamentet er nå inne i en såkalt ”grundig metode vurdering” i regi av SLV og Beslutningsforum. Norge baserer grunnlaget for refusjon på beregning av QALY for hvert enkelt medikament. Beregningen av QALY tar hensyn til økt livslengde, gevinst i livskvalitet og medikamentkostnader. Ut fra dette beregner man hva 1 QALY koster (1 QALY = 1 års ekstra levetid med 100 % livskvalitet). Og da er det blitt slik at flere nye kreftlegemidler, som oppfattes som terapeutiske gjennombrudd, ikke får refusjon. Et av dem er pertuzumab som gir svært god effekt hos kvinner med metastatisk HER2 brystkreft. Ut fra markedspris på pertuzumab ble 1 QALY beregnet til nær 2 millioner. Dette ble for drøy kost for våre myndigheter som ikke godkjente stoffet for bruk. Imidlertid gjennom hemmelige prisforhandlinger, dvs at Norge har fått en rabattert pris, ble stoffet godkjent i mars 2015 i Beslutningsforum.

På ASCO 2015 kom gjennombruddet for PD 1 hemmere. Det er faglig enighet om

at disse bør brukes. Bivirkningsprofilen er gunstig. I tillegg er det lovende data ved andre solide svulster, som HCC, blære-, nyre-, undergruppe av CRC, mesotheliom og hode-hals-svulster.

Mangelen på prediktive markører for nye stoffer som introduseres er et problem. Unntak finnes, blant annet EGFR og ALK positiv ikke-småcellet lungekreft. Pasienter med disse mutasjoner vil kunne få dramatiske effekt med flere år lengre overlevelse. Dersom man ved alle nye kreftmidler hadde hatt valide prediktive markører, ville godkjenningssprosessen for våre myndigheter vært enklere. Uvissheten med hvem som får effekt gjør at vi må ”prøve og feile”. Det vil si at mange pasienter ikke vil få effekt, men man belaster samfunnet med en høy kostnad.

Pembrolizumab og nivolumab (begge PD 1 hemmere) er nylig godkjent i EMA. Markedsprisen i Europa er ikke kjent, men i USA er prisen høyere enn for ipilimumab. Introduksjon av nye kreftlegemidler, som man på faglig grunnlag mener bør brukes, men som prises så høyt at det ikke er bærekraftig for offentlige budsjetter, er et alvorlig etisk dilemma. La oss filosofere; 1) et nytt legemiddel koster NOK 1 000 000/år og gir 1 måned ekstra median levetid, 2) et annet koster NOK 10 000/år og gir 1 år ekstra levetid. Alle vil være enig om at legemiddel 1 ikke skal innføres og betales av det offentlige, men at legemiddel 2 skal innføres. Hvor går grensen for offentlig betalingsvilje? Et sted i mellom. Men hva er betalingsviljen i Norge? Ut fra tidligere praksis fra Beslutningsforum ligger denne på et sted mellom NOK 500 – 800 000 per QALY. Når de nye PD 1 hemmere får priser som overgår dette betydelig, sitter vi som leger igjen med et etisk problem som skal formidles til pasienter og pårørende.

Prosessen med pertuzumab og ipilimumab har vært vanskelig. Nesten 2 år tok det før pertuzumab ble godkjent. Immunhistokjemisk uttrykk av PDL1 i tumorceller og infiltrerende lymfocytter kan være en mulig prediktor, men mangler validering og kan i dag ikke brukes som selektering for hvem som skal få tilbud. Det vil være uheldig dersom man igjen kommer i en situasjon der det tar flere år før disse medi-



kamenter kan brukes på offentlige sykehus i Norge. Løsningen kan være hemmelige prisforhandlinger. Være myndigheter har lært av de tidligere prosesser, slik at både pembrolizumab og nivolumab allerede er til metodevurdering hos SLV før de kommer på markedet og før man vet pris. Det er bra! Det må imidlertid tvinge seg frem en internasjonal diskusjon om hvordan farmasøytisk industri priser nye produkter, hvilket også var et tema på ASCO 2015. I lengden er utviklingen med stadig høyere prissetting av nye kreftlegemidler ikke bærekraftig. Heller ikke for Norge, som i utgangspunktet har bedre forutsetninger enn kanskje noen andre land til å tåle en høy pris. Etableringen av Bestiller- og Beslutningsforum er i en slik kontekst fornuftig. Raskere avklaring av bruk versus ikke-bruk er imidlertid helt nødvendig. En løsning kan være avsetning av øremerkede midler for midlertidig finansiering i påvente av helseøkonomisk avklaring. Fase IV studier på alle nye stoffer er trolig ikke farbar vei.

NOF er opptatt av at pasienter i Norge skal få rask tilgang til nye viktige kreftlegemidler. Mange nye ipilimumab og pertuzumab saker fremover vil vi knapt tåle. Det vil gi grobunn for et to-delt helsevesen der bemidlede pasienter kan kjøpe behandling hos private aktører. NOF har hatt meninger om dette i media og opp mot beslutningstakere de siste år. Vi vil fortsette å ytre meninger i denne debatten.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk Onkologisk Forening*

Papillært thyroideakarsinom og BRAF mutasjon

Av Hans Kristian Haugland
Avdeling for patologi,
Haukeland universitetssykehus,
Leder Norsk Forening for
Klinisk Cytologi
hans.haugland@helse-bergen.no



Innledning

Kreft i skjoldbruskkjertelen er forholdsvis uvanlig. Forekomsten er imidlertid på fremmarsj både for kvinner og menn, med en økning på rundt 50 % i Norge de siste 60 år. I 2013 fikk 349 personer påvist malign sykdom i thyroidea [1]. I andre industrialiserte land har økningen vært betydelig større [2], med thyroideakarsinom som en av de raskest økende kreftformer overhodet. Forekomsten av ulike histotyper og genetiske profiler har også endret seg over tid [3, 4].

Åtti prosent av alle diagnostiserte tilfeller av kreft i thyroidea er i dag papillært thyroideakarsinom (PTK). PTK finnes i alle aldersgrupper med størst forekomst blant pasienter mellom 30 og 40 år. Kvinner rammes rundt tre ganger hyppigere enn menn. Risikofaktorer for å utvikle PTK er strålebehandling mot halsregionen i barneårene, ioniserende stråling, genetiske faktorer og knutet hyperplasi.

Papillært thyroideakarsinom sprer seg til regionale lymfeknuter og sjeldnere til lungene. De fleste pasienter med PTK blir friske etter behandling, med en 5-års overlevelse på over 95 % [5]. Hos et lite mindretall av pasientene vil det imidlertid kunne finne sted en dedifferensiering med utvikling av et aggressivt karsinom.

Genetiske studier har vist høy forekomst av mutasjoner i PTK som affiserer RAS/ MAPK-signalveien. Disse inkluderer punktmutasjoner i *BRAF* og *RAS*, så vel som translokasjoner som involverer *RET* og *NTRK1* tyrosin kinaser. Både diagnostisk og terapeutisk er genetisk analyse avgjørende

for moderne persontilpasset medisin. Spesielt har det vært rettet oppmerksomhet mot onkogenet *BRAF* som finnes mutert i flere til dels svært ulike kreftsykdommer.

Diagnostikk av papillært thyroideakarsinom

PTK presenterer seg oftest som en knute i thyroidea, gjerne som et tilfeldig funn, sjeldnere som metastatisk sykdom til halsglandler.

Finnålsaspirasjon (FNA) i kombinasjon med ultralyd er den foretrukne metode for all diagnostikk i thyroidea. Når en definitiv diagnose for PTK er stilt ved FNA vil histologisk undersøkelse bekrefte diagnosen i nærmere 100 % av tilfellene. Det finnes en rekke undergrupper av PTK. Spesielt verdt å nevne er follikulær variant (FVPTK) som kjennetegnes ved en i hovedsak follikulær arkitektur ved mikroskopisk undersøkelse.

En rekke kriterier foreligger for en morfologisk diagnose av PTK, men de avgjørende kriteriene finnes i de maligne kjernene. Kjernene har en uregelmessig kontur med et blekt og pudderlignende kromatin, forandringene er lettest å se i formalinfiksert materiale hvor kjernene kan være nærmest tomme (Figur 1). Kjernefurer er et annet karakteristisk trekk i PTC, og ses best i alkoholfikserte utstryk. De beskrevne kjerneforandringer er likevel ikke unike for PTC og må ses i sammenheng med øvrige morfologiske forandringer, samt radiologiske og kliniske funn.

Ikke sjelden vil materialet som foreligger til morfologisk undersøkelse etter FNA være utilstrekkelig for en sikker diagnose. Dette skyldes som oftest at det er for lite celler til stede, at de karakteristiske forandringer ved PTK er fokale, eller at for mye blod eller artefakter gir reduserte muligheter for en korrekt vurdering [6]. I slike tilfeller vil en molekylær analyse av tumorcellene kunne

gi et verdifullt bidrag for å sikre korrekt diagnose.

BRAF mutasjon

BRAF regulerer normal proliferasjon, differensiering, cellemigrasjon og apoptose.

Den vanligst forekommende mutasjon i PTK finnes i *BRAF* som er mutert i 50-60 % av alle PTK [3, 4]. Hyppigste mutasjon i dette genet er substitusjonen V600E, som gir en konstitutiv aktivering av BRAF kinase. Mutasjonen ses oftere i klassisk og tall cell variant av PTC, men sjeldnere i FVPTK som hyppigst har en punktmutasjon i *RAS*. Lite differensierte og anaplastiske karsinomer er også vist å ha slik mutasjon. Mutasjon i *BRAF* ses ikke ved follikulære adenomer, follikulære karsinomer eller ved benign histologi, noe som gjør den til en unik diagnostisk og prognostisk markør for differensiert karsinom i thyroidea. Mutasjon i henholdsvis *BRAF*, *NRAS*, *HRAS* og *KRAS* er nærmest gjensidig utelukkende.

Prognostisk og prediktiv betydning av BRAF mutasjon

De fleste differensierte karsinomer i thyroidea har et indolent forløp og vil ved korrekt kirurgisk behandling ikke gi tilbakefall. Likevel vil enkelte tumorer ha et mer aggressivt forløp og være vanskelige å behandle. Ut over vanlige kliniske karakteristika som ekstrathyroidal utbredelse, størrelse, og tumors grad er det også vist at molekylære biomarkører kan gi verdifull prognostisk og prediktiv informasjon.

Mutasjonen *BRAF*V600E er blitt studert i et større antall arbeider som en prognostisk markør for PTC [7] og for review Soares, 2014 [8]. I arbeidet til Xing, som er en stor retrospektiv studie, var mutasjon i *BRAF* V600E signifikant assosiert med mortalitet hos pasienter med PTK. På grunn av den i utgangspunktet lave mortaliteten forbundet med PTK og at assosiasjonen er knyttet til

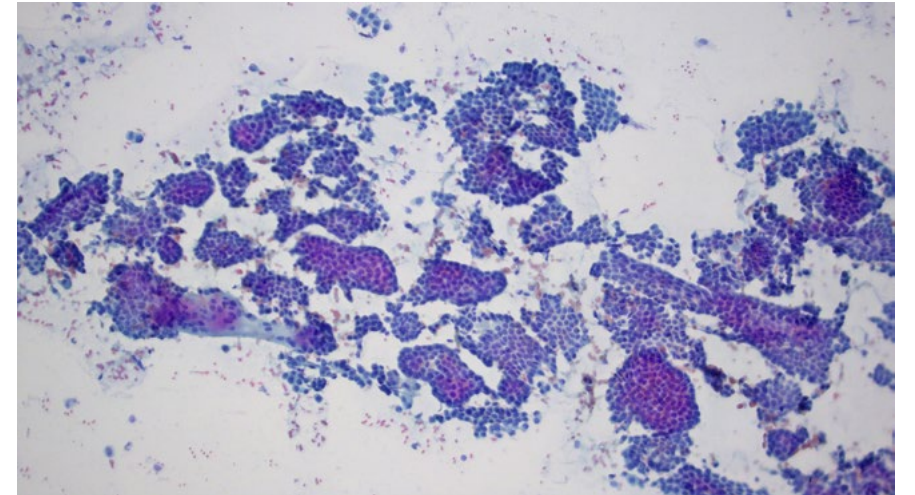
andre klinisk-patologiske parametre, er det i følge denne studien noe usikkert hvordan informasjon om mutasjonsstatus kan brukes. I en større koreansk studie fant man at *BRAF* V600E var knyttet til mer aggressive klinisk patologiske trekk hos pasienter med tidlig diagnostiserte lesjoner [9].

BRAF V600E er tidligere vist å gi en endring i Na-iod transporten gjennom cellemembranen i thyroideaceller, noe som har betydning for prognosen da cellene får redusert evne til å ta opp iod og derfor kan svekke effekten av radioiod behandling [10]. Mutasjonen er også vist å påvirke andre gener som er involvert i iodmetabolismen [11].

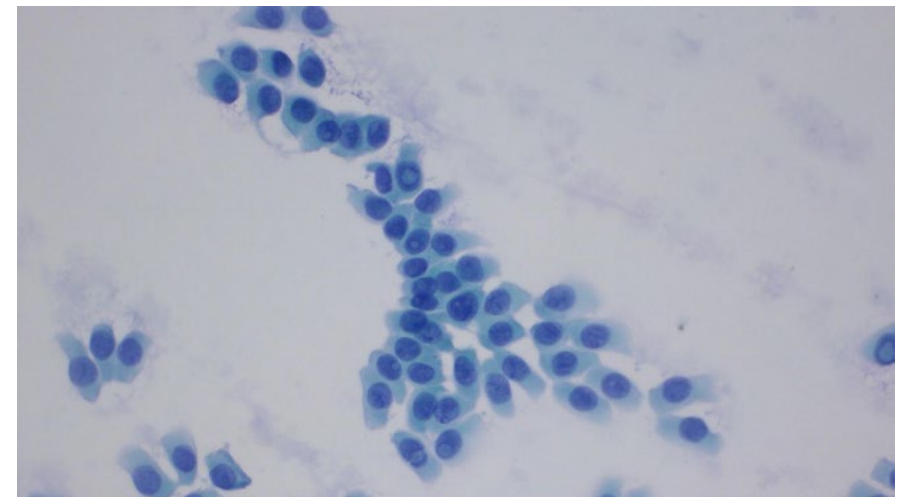
Vemurafenib er en spesifikk hemmer av mutert BRAF som har vist god effekt hos pasienter med malignt melanom. Radioiod refraktære PTK har vist redifferensiering ved behandling med dabrafenib, en annen hemmer av mutert BRAF [12]. Flere kliniske studier er igangsatt for å vurdere effekt av BRAF-hemmere som vemurafenib og dabrafenib hos pasienter med ikke-operabel PTK og PTK som er radioiod-insensitiv [13]. Tidlige studier har vist at behandling med vemurafenib hos pasienter med PTK har en respons rate på 30-40 %.

Nylig publiserte molekylære data basert på en multiplattform tilnærming av nærmere 500 PTK viser at *BRAF* V600E-muterte tumorer er en heterogen gruppe svulster [14]. Minst fire ulike molekylære subgrupper, med varierende thyroid differensiering, ble avdekket. Dette kan sannsynligvis forklare spennet i fenotypisk differensiering som observeres i svulster som er *BRAF* V600E mutert, og usikkerheten knyttet den prognostiske og prediktive verdien knyttet til denne mutasjonen [7].

En mer detaljert molekylær gruppering av PTK vil gi bedret prognostisk og prediktiv informasjon. Vi står på terskelen for klinisk applikasjon av en bred analyse av genetiske



Figur 1A: Metastase fra papillært thyroideakarsinom til halsglandel. Det ses rikelig forekomst av tette, papillære cellegrupper.



Figur 1B: Fra samme lesjon som i figur 1A med cellegruppe hvor kjernene viser karakteristiske oppklaringer og furer.

avvik i en rekke ulike krefttyper, inkludert PTK. Next generation sequencing (NGS) av et mindre panel gener vil om kort tid gi oss betydelig bedre muligheter til å skreddersy den kirurgiske behandling, og å trekke ut informasjon av prognostisk og prediktiv verdi for den enkelte pasient [15].

Avslutning

Papillært thyroideakarsinom er en av mange krefttyper med mutasjon i *BRAF*. Påvisning av slik mutasjon ved PTK har vist seg å være av diagnostisk verdi, og vil i kombinasjon med påvisning av mutasjon i andre gener kunne gi detaljert informasjon om prognose og effekt av behandling.

Referanser

1. *Cancer in Norway 2013 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2015

2. *Chen AY, Ahmedin J, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the Unites States 1988-2005. Cancer 2009; 115:3801-3807.*

3. *Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1758-E1765.*

4. *Jung CK, Little MP, Lubin JH et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E276-E285.*

5. *Hay ID, Thompson GB, Grant CS et al. Papillary thyroid carcinoma managed et the Mayo Clinic during six cecades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg 2002; 26: 879-885.*

6. *Ali SZ og Cibas ES (red). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. New York: Springer, 2010

7. *Xing M, Alzharani AS, Carson KA et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. JAMA 2013; 309:1493-1501.*

8. *Soares P, Celestino R, Melo M et al. Prognostic markers in thyroid carcinoma Virchows Arch 2014; 464: 333-346*

9. *Hong AR, Lim JA, Kim TH et al. The frequency and clinical implications of the BRAFV600E mutation in papillary thyroid cancer patients in Korea over the past two decades. Endocrinol Metab 2104; 29: 505-513.*

10.*Riesco-Eizaguirre G, Gutierrez-Martinez P, Garzia-Cabezas MA et al. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na+/I- targeting to the membrane. Endocr Relat Cancer 2006; 13: 257-269.*

11. *Chakravarty D, Santos E, Ryder M. Small molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. J Clin Invest 2011; 121: 4700-4711.*

12.*Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res 2015; 21: 1028-1035.*

13.*Cabanillas ME, Patel A, Danysh BP et al. BRAF inhibitors: Experience in thyroid cancer and general review of toxicity. Horm Canc2015; 6: 21-36.*

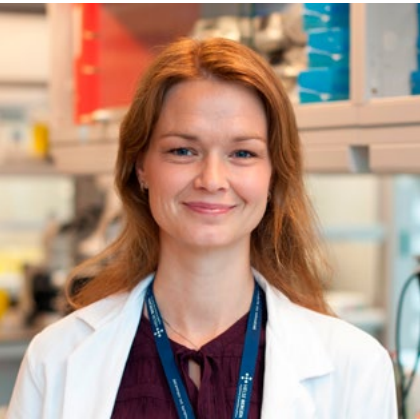
14.*The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014; 15: 676-690.*

15. *Nikiforova MN, Wald AI, Roy S et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. J Clin Endovrinol Metab 2013; 98: E1852-E1869.*

Annonse

Annonse

Gentesting for arvelig kreft



Hildegunn Høberg-Vetti, leder, Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft, Haukeland universitetssjukehus, Helse Vest og

Lars Fredrik Engebretsen, seksjonsoverlege, Senter for medisinsk genetikk og molekylær-medisin, Haukeland universitetssjukehus

Innledning

Arvelig kreft kan defineres som kreftsykdom som er forårsaket av en nedarvet genfeil i et kreftgen med høy penetrans, dvs at de fleste med genfeilen utvikler sykdom(1). Vanligvis er arvegangen autosomal dominant, men autosomal recessiv arvegang kan også forekomme. Begrepet **familiær kreft** bruker vi i dag om familier med økt kreftopphopning, men uten påvisbar genfeil i et høypenetrant kreftgen. Det antas at slike tilfeller oftest dreier seg om multifaktoriell arv, der både flere lavpenetrante genvarianter og miljøfaktorer er av betydning for kreftutviklingen(2).

Hvor stor andel av kreftpasientene som har den monogent arvelige typen, varierer fra kreftform til kreftform (se figur 1). For eksempel er det rapportert at opptil 25% av alle feokromocytomer og drøye 20% av alle tilfeller av epitelial eggstokkreft kan skyldes en medfødt genfeil, mens 2-3% av alle med brystkreft og 3-5% av alle med tarmkreft

har en til grunnliggende høypenetrant genfeil(3-5).

Grunnlaget for diagnostisk gentesting av kreftpasienter er todelt: Det ene er at man kan identifisere familier med arvelig kreft og dermed identifisere flere personer med høy risiko for kreft. Ved å tilby slike høyrisikopersoner intensivt kontrollopplegg og risikoreducerende kirurgi, har man en unik mulighet til å forebygge kreft og kreftrelatert død(6-10). Det andre aspektet er at gentestsvaret kan ha betydning for prognose og behandling av den aktuelle pasientens kreftsykdom(11). Indikasjonsstillingen i det enkelte tilfelle må sees i lys av dette.

Gentester

Den raske teknologiske utviklingen og identifisering av nye kreftgener har ført til at repertoaret av diagnostiske gentester stadig øker(12). Med persontilpasset medisin vil gentesting etter hvert bli en del av alle onkologers kliniske hverdag, og det er viktig at man kjenner til mulighetene, men også begrensningene ved de mest vanlige gentestene for arvelig kreft. Disse vil derfor bli nærmere omtalt i det følgende.

Mismatch Repair genene: MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2

Den hyppigste formen for arvelig tarmkreft er Lynch syndrom, forårsaket av en nedarvet genfeil i et DNA-reparasjonsgen av gruppen mismatch repair (MMR)-gener; *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* og *PMS2*. Det er anslått at ca. 3% av alle med kolorektal kreft har Lynch syndrom. Genfeil i MMR-genene er også forbundet med høy risiko for endometriekreft hos kvinner og noe økt risiko for flere andre kreftformer (bl.a. kreft i magesekk, tynntarm, pankreas, urinveier og eggstokker)(7).

For å identifisere flere pasienter med Lynch syndrom bør svulstvevet analyseres for mikrosatellittinstabilitet (MSI) og immunhistokjemi (IH) av MMR-gener hos alle personer med tarmkreft før 50/60 års

alder, pasienter med flere Lynch assosierte kreftsykdommer og pasienter med tarmkreft og positiv familiehistorie(13). De fleste svulster ved Lynch syndrom vil vise høy grad av mikrosatellittinstabilitet («MSI-High»), og IH vil kunne gi en indikasjon på hvilket MMR-gen som er involvert. (NB! Også 15 % av sporadiske tarmkreftsvulster kan vise høy grad av mikrosatellittinstabilitet, vanligvis forårsaket av somatisk hyper-metylering av *MLH1* promotor og/eller *BRAF*-mutasjon.) Dersom resultatet av MSI- og/eller IH-analysen indikerer at pasientens tarmkreft kan være ledd i Lynch syndrom, bør pasienten henvises videre til medisinsk genetisk avdeling for genetisk veiledning og diagnostisk gentest av MMR-genene i blodprøve.

APC og MUTYH

Klassisk familiær adenomatøs polypose (FAP) skyldes genfeil i *APC*-genet, men utgjør mindre enn 1% av alle med kolorektal kreft(5). I opptil 20% av tilfellene er genfeilen nyoppstått hos pasienten, og familiehistorien vil da være negativ. Polypputviklingen starter vanligvis i tenårene, og ubehandlet er risikoen for kolorektal kreft tilnærmet 100%. I tillegg til *APC*-genet finnes det flere andre, mer sjeldne gener, forbundet med polyposetilstander i tarmen, bl.a. *MUTYH*-genet som gir en autosomal recessiv tarmpolypose(5).

BRCA1 og BRCA2

I Norge har opptil 20-25% av alle kvinner med eggstokkreft og 2-3% av alle kvinner med brystkreft genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* genet, med høyest prevalens på Sør-Vestlandet(4). Den relativt høye prevalensen av genfeil i Norge skyldes såkalte founder-mutasjoner; dvs mutasjoner som har oppstått for utallige generasjoner siden, og som har fått en viss utbredelse i befolkningen. Pga. dette har kriteriene for *BRCA*-gentesting vært mer liberale i Norge sammenlignet med de fleste andre land. For gjeldende kriterier henvises det til Nasjonalt Handlingsprogram for brystkreft(14).

Hvis en ikke tar hensyn til familiehistorien, er risikoen for å utvikle brystkreft innen 70 års alder hos en kvinne med *BRCA1*- genfeil ca. 60%, mens risikoen for kontralateral brystkreft er over 80% (15-17). Brystkreften er ofte høygradig malign, av trippel negativ type. Tilsvarende risiko for eggstokkreft er ca. 30-60% (15, 16). Ved genfeil i *BRCA2*-genet er risikoen noe lavere; ca. 30-55% for brystkreft, ca. 5-15% for eggstokkreft og ca. 60% for kontralateral brystkreft(15, 16). Imidlertid er det også økt risiko for flere andre kreftformer hos personer med *BRCA2*-genfeil, som pankreaskreft, prostatakreft (ofte relativt aggressiv type) og brystkreft hos menn(18).

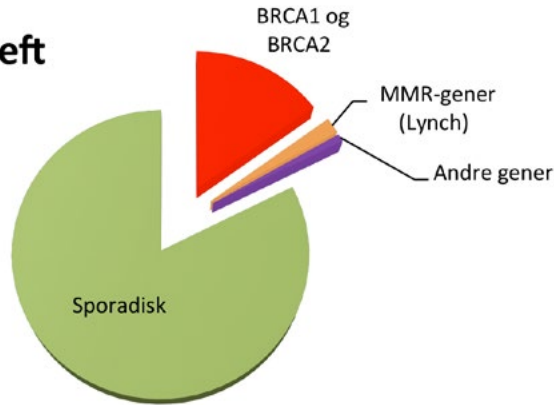
Kvinner med *BRCA*-genfeil kan være aktuelle kandidater for målrettet terapi med PARP-hemmere. Den første PARP-hemmeren ble godkjent av FDA i 2014 for pasienter med eggstokkreft(19). I Norge pågår det kliniske forsøk med PARP-hemmere både for pasienter med brystkreft og pasienter med eggstokkreft(20, 21).

CDKN2A og CDK4

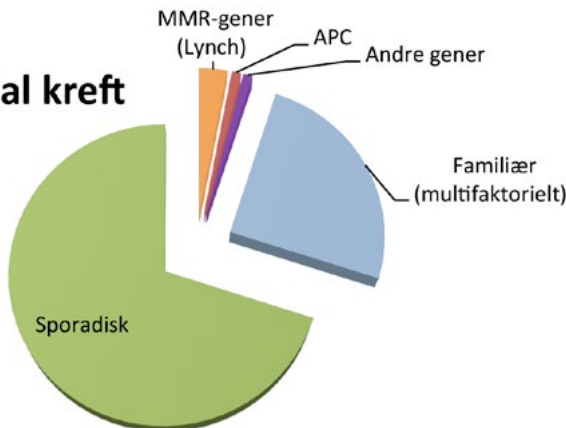
Ved familiær opphopning av malignt melanom er det aktuelt å undersøke *CDKN2A*-genet og *CDK4*-genet(22). Genfeil i ett av disse genene gir en betydelig forhøyet risiko for utvikling av malignt melanom, og kan også være forbundet med dysplastisk nævus syndrom. Pasientens hudtype og solvaner vil også spille inn på den enkeltes risiko for å få melanom(23, 24). Det er også rapportert høyere risiko for pankreaskreft, lungekreft og andre tobakksrelaterte kreftformer hos personer med *CDKN2A*-genfeil(25).

Lavpenetrante gener forklarer imidlertid det meste av den familiære opphopningen også ved malignt melanom, særlig gener som regulerer hudtype og hårfarge – f.eks. *MC1R*-genet(5). Kun en mindre andel (< 10%) av familiene med økt forekomst av melanom har en påvisbar høypenetrant genfeil.

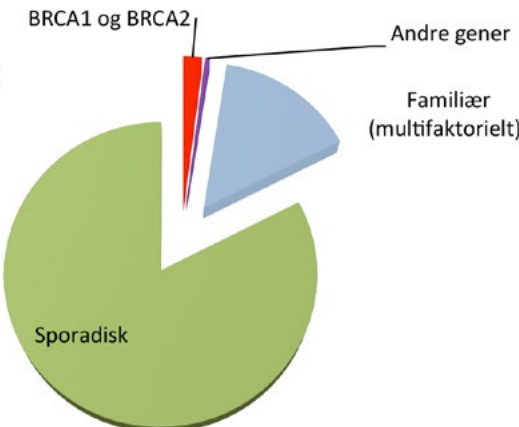
a) Eggstokkreft



b) Kolorektal kreft



c) Brystkreft



Figur 1: Grafisk fremstilling av andel tilfeller av a) eggstokkreft, b) kolorektal kreft og c) brystkreft som skyldes arvelige faktorer. Ved eggstokkreft er i all hovedsak den arvelige predisposisjonen forårsaket av medfødt genfeil i et høypenetrant kreftgen, mens ved kolorektal kreft og brystkreft er familiær kreftopphopning av multifaktoriell etiologi vesentlig hyppigere forekommende enn dominant arvelig kreft.

MENI og RET

Arvelig sårbarhet for svulster i endokrine organ kan skyldes genfeil i mange ulike gener.

Genfeil i *MEN1*-genet gir multiple endokrine neoplasier type 1 (MEN1). Ved MEN1-tilstanden kan det bli svulster i en rekke endokrine organ. Svulstene er ofte godartede, men de produserer hormoner. De hyppigst affiserte endokrine organer er parathyroidea (gir hyperparathyroidisme med hyperkalsemi), hypofysen og pankreas. I pankreas kan svulstene bli ondartede. Genfeil i MEN1-genet har høy penetrans, rundt 95% ved 40 års alder(5, 26).

Genfeil i *RET*-onkogenet gir syndromet multiple endokrine neoplasier type 2 (MEN2A/MEN2B). Vanligste funn ved MEN2-tilstanden er medullært thyroideakarsinom (MTC) som kan debutere i svært ung alder. Det er derfor aktuelt med forebyggende thyroidektomi i barnealderen, og indikasjon for prediktiv gentest av barn allerede i spedbarnsalder. Genfeil i *RET* har høy penetrans for MTC, noe avhengig av genfeilen (genotype-fenotype korrelasjon)(5).

Sjeldne kreftsyndromer

Det finnes en rekke kjente arvelige kreftsyndromer, eller tumorsyndromer, som gjerne gir et helt spesifikt tumorspektrum i de affiserte familiene. Noen av syndromene diagnostiseres pga spesifikke kliniske trekk hos den enkelte pasient. Et eksempel er PTEN Hamartoma tumor syndrom (Cowden syndrom). Genfeil i *PTEN*-genet gir i tillegg til økt risiko for maligne og benigne svulster i bryst, skjoldbruskkjertel og livmor også en rekke andre fenotypiske trekk som kan være tilstede i mer eller mindre grad; makrocephali, papillomatøse lesjoner i hud og slimhinner, lærevansker mm(5). Andre kreftsyndromer kommer til genetisk utredning pga. spesielle kombinasjoner av ulike kreftsykdommer i familien. Li-Fraumeni syndrom, forårsaket av genfeil i *TP53*-genet er et eksempel på dette. Personer med medfødt genfeil i *TP53*-genet har svært høy risiko for kreft i ung alder, spesielt sarkomer, premenopausal brystkreft, hjernesvulst, adrenokortikalt karsinom og akutt leukemi(5).

I mange familier er det opphopning av ulike kreftsykdommer uten at man kan gjenkjenne noen av de beskrevne kreftsyndromene, og gentesting er ofte uten resultat. I noen av disse familiene kan kreftoppopningen skyldes ren tilfældighet (jf. at kreft er en vanlig sykdom), mens andre familier trolig har en økt sårbarhet for kreft pga. en kombinasjon av lavpenetrante genvarianter og miljømessige forhold, jf. ovenfor. Men en liten andel av de hardest belastede familiene kan også tenkes å ha genfeil i et svært sjeldent kreftgen, der man ennå ikke har kartlagt årsakssammenheng.

For de fleste kreftformer må man regne med at det finnes en undergruppe som er arvelig. Fokuset frem til nå har vært på de store kreftgruppene, og gentesting for arvelig brystkreft, tykktarmskreft og føflekkreft er blitt tilgjengelig i klinisk praksis. Like fullt er det viktig å være oppmerksom på familier med opphopning av andre kreftformer. Nyrekreft, hjernesvulst og pankreaskreft er eksempler på sykdommer som forekommer familiært, med tilsynelatende autosomal dominant arvegang, men hvor årsaksgenene foreløpig er dårlig kartlagt. Ny sekvenseringsteknologi («dypsekvensering») gir større muligheter for å påvise den genetiske årsaken i disse sjeldne familiene – forutsatt at det er tilgjengelig DNA fra en eller flere av de syke. Kreftpasienter som tilhører slike tungt belastede familier bør tilbys henvisning til genetisk veiledning og utredning. Det kan da være aktuelt å benytte seg av paneltester (se under), evt å gjøre utvidet søk etter ukjente gener ved hjelp av eksom/helgenomsekvensering.

Multigen paneltester

Dypsekvenseringsteknologien har gitt bedre muligheter for å undersøke mange gener parallelt i en prøve. Slike paneltester er nå i planleggings- og etableringsfasen ved flere medisinsk-genetiske laboratorier i Norge. F.eks. er det de senere år identifisert flere gener som kan gi tarmpolypose, men der kun en svært liten andel av pasientene har genfeil i hvert enkelt gen(27, 28). Ved å undersøke alle disse genene i én analyse har man større mulighet for å finne den tilgrunnliggende genfeilen hos flere pasienter.

Men selv om teknologien gir nærmest ubegrensede muligheter for hva man kan undersøke, må det alltid veies opp mot hvilken nytte man har av resultatet. Paneltester som omfatter høypenetrante kreftgener vil ha en helt annen klinisk nytteverdi enn paneltester som inkluderer moderat og lavpenetrante kreftgener. Sistnevnte benyttes i dag i forskningssammenheng, men har foreløpig ingen plass i den klinisk diagnostiske virksomheten.

Genetisk utredning og persontilpasset medisin

I en tid som er preget av en rivende teknologisk utvikling, er det viktig å minne om at det er tre hovedelementer i enhver genetisk utredning:

- 1. Familieanamnese
- 2. Pasientens egen sykehistorie og kliniske funn
- 3. Genetiske laboratorieundersøkelser.

De to første punktene inngår i god klinisk praksis og danner grunnlaget for å vurdere om det er indikasjon for gentesting av den enkelte pasient. Innføringen av persontilpasset medisin i helsevesenet vil sannsynligvis føre til økt bruk av genetisk diagnostikk i kreftutredning og -behandling(29). Økningen vil først og fremst gjelde kartlegging av genetiske endringer i selve svulsten, men også nedarvede genetiske varianter vil bli identifisert i større grad enn tidligere. Familiehistorien og pasientens klinikk vil være avgjørende for tolkning av disse variantene, og helt nødvendig for å sikre at den nye teknologien kommer best mulig til nytte for kreftpasientene.

Referanser:

- 1. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014; 505: 302-8.
- 2. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *The New England journal of medicine* 2008; 359: 2143-53.
- 3. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 1459-66.

- 4. Moller P, Hagen AI, Apold J, et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50% of the mutation carriers. *European journal of cancer* 2007; 43: 1713-7.
- 5. Hodgson S; Foulkes WD; Eng C; Maher ER. *A Practical Guide to Human Cancer Genetics. Fourth Edition.* London: Springer-Verlag; 2014.
- 6. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 1405-11.
- 7. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812-23.
- 8. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast cancer research and treatment* 2014; 145: 663-72.
- 9. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22: 1055-62.
- 10. Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, et al. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast cancer research and treatment* 2013; 142: 611-8.
- 11. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; 25: 32-40.
- 12. Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser. www.genetikkeportalen.no (31.05.2015)
- 13. Nasjonalt handlingsprogram med retningsslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Oslo: Helsedirektoratet, 2015.
- 14. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Oslo: Helsedirektoratet, 2015.
- 15. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2

- mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105: 812-22.
- 16. Brohet RM, Velthuisen ME, Hogervorst FB, et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *Journal of medical genetics* 2014; 51: 98-107.
- 17. Moller P, Maehle L, Vabo A, et al. Age-specific incidence rates for breast cancer in carriers of BRCA1 mutations from Norway. *Clinical genetics* 2013; 83: 88-91.
- 18. Moran A, O'Hara C, Khan S, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial cancer* 2012; 11: 235-42.
- 19. Olaparib approved for advanced ovarian cancer. *Cancer discovery* 2015; 5: 218.
- 20. REK-Vest ref.no 2014/924
- 21. REK-Vest ref.no 2013/1487
- 22. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oslo: Helsedirektoratet, 2015.
- 23. Cust AE, Harland M, Makalic E, et al. Melanoma risk for CDKN2A mutation carriers who are relatives of population-based case carriers in Australia and the UK. *Journal of medical genetics* 2011; 48: 266-72.
- 24. Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH, et al. Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. *Journal of medical genetics* 2013; 50: 264-70.
- 25. Helgadottir H, Hoiom V, Jonsson G, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *Journal of medical genetics* 2014; 51: 545-52.
- 26. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97: 2990-3011.
- 27. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proof-reading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nature genetics* 2013; 45:

- 136-44.
- 28. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nature genetics* 2015; 47: 668-71.
- 29. Persontilpasset medisin i helsetjenesten. Rapport fra nasjonal utredning 2013/2014. http://www.helse-sorost.no/fagfolk_/forskning_/persontilpasset-medisin_/Documents/rapport_persontilpasset%20medisin.pdf (31.05.2015)

Annonce

Annonce

Akseleratorfysikk

Jan Folkvard Evensen
Avdeling for
kreftbehandling
Klinikk for kreft,
kirurgi og
transplantasjon
Oslo universitetssyke-
hus, Radiumhospitalet



Introduksjon

Fra tid til annen ser jeg i "matematikk og fysikk biblioteket" mitt. Jeg har samlet og lest en mengde matematisk naturvitenskaplig litteratur siden tenårene. Forleden kom jeg over en dansk bok med tittelen "Cyclotronen og andre Acceleratorer" fra 1962, med forord av ingen ringere enn Niels D Bohr (1). Det må ha vært noe av det siste han skrev, Bohr døde nemlig i 1962. Bokens originale tittel var "Accelerators. Machines of Nuclear Physics" med forfattere Robert R. Wilson og Raphael Littauer. Lite viste jeg om Robert Wilson da jeg gikk på realskolen, men i ettertid har jeg brakt i erfaring at han var den første som foreslo å bruke protoner i behandling av kreft. Wilson var student hos Ernest O. Lawrence og J Robert Oppenheimer og tjenestegjorde bl. a. i Manhattan prosjektet, hvor han arbeidet med separasjon av uran isotoper, noe Bohr mente nærmest var umulig (2, 3).

Akseleratorer ble først og fremst utviklet med tanke på å studere atomkjernes indre. For å trenge inn i atomkjernen må man ha høye energier.

Forutsetning for å akselerere en partikkel er at den har ladning. Nøytroner kan for eksempel ikke akselereres. Høyenergetiske nøytroner for bruk til strålebehandling frembringes ved å akselerere ladete partikler, for eksempel deuteroner (ladning +1) som "strippes" for protoner ved å bombardere tritium eller beryllium (4).

En ladet partikkel lar seg påvirke av både elektriske og magnetiske felt. I denne sammenheng er det 3-4 begreper man må kjenne til: Ladning, elektrisk felt, elektrisk potensial (spenning) og magnetisk felt.

Ladning er et like fundamentalt begrep som masse. Ladning kan være positiv eller negativ med måleenhet Coulomb (C). Mellom ladninger virker krefter, tiltrekkende eller frastøtende avhengig av ladningenes polaritet.

Ladninger påvirker hverandre uten å være i direkte kontakt, hva man på engelsk kaller "action-at-a-distance". I fysikken håndteres dette ved innføring av begrepet "felt". Feltbegrepet ble utviklet av Michael Faraday (1791-1867) for å forklare/illustrere vekselvirkninger i.f.m. gravitasjon, elektrisitet og magnetisme. Man kan se på felt som en matematisk funksjon som for et hvert punkt i rommet angir en bestemt verdi for en fysisk størrelse i dette punktet. Hvis den fysiske størrelsen kun har en tallverdi kaller vi det et *skalarfelt*. Hvis den fysiske størrelsen i tillegg til å ha en tallverdi også har en retning kaller vi det et *vektorfelt*. Et elektrisk felt har symbol **E** og er definert ut fra kraften **F** på en liten prøveladning q ved $\mathbf{E} = \mathbf{F}/q$. Siden kraft har en retning er et elektrisk felt et vektorfelt. Måleenheten er Newton per Coulomb (N/C). Gitt et elektrisk felt **E** så kan man altså beregne kraften **F** som påvirker en ladning q ved $\mathbf{F} = q\mathbf{E}$. Merk at vektorer og vektorfelt uttrykkes med uthevet skrift.

Elektrisk potensial eller spenning måles i volt (V). Spenningsforskjeller setter opp et elektrisk felt, med skalarverdi som under visse forutsetninger er gitt ved $E = V/s$, hvor s er avstanden mellom punktene som setter opp spenningen.

I likhet med elektriske felt så er også magnetiske felt vektorfelt. For at et

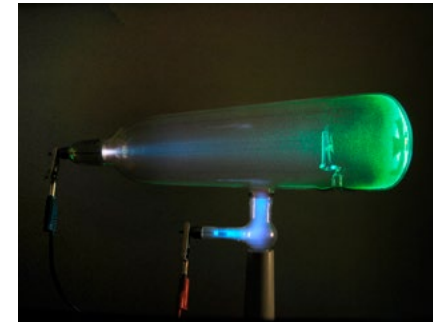
magnetisk felt skal virke på en ladd partikkel må den være i bevegelse. Magnetisk feltstyrke (skalarverdi) er da definert $B = F/qv$, der **F** er kraften på en partikkel med elektrisk ladning q som beveger seg med farten v vinkelrett på det magnetiske feltet. Måleenheten for feltstyrken **B** er N/(C×(m/s)). Den har fått navnet tesla og symbolet T. Gitt et magnetisk felt **B** så kan man altså beregne skalarverdi på kraften **F** som påvirker en ladning q som beveger seg med farten v vinkelrett på magnetfeltet ved $\mathbf{F} = q\mathbf{v} \times \mathbf{B}$. Kraften står vinkelrett på både **v** og **B**. Dette kommer til uttrykk i et såkalt vektorprodukt: $\mathbf{F} = q(\mathbf{v} \times \mathbf{B})$.

Hvis en partikkel beveger seg i rom med et magnetisk og elektrisk felt til stede, så vil begge felt utøve en kraft på partikkelen. Den totale kraft blir da en vektorsum av begge kreftene: $\mathbf{F} = q(\mathbf{E} + \mathbf{v} \times \mathbf{B})$. Dette kalles *Lorentz kraftformel*. Det elektriske feltet øker partikkelens energi, og det magnetiske feltet endrer dens bevegelsesretning. Formelen ligger til grunn for all akseleratorteknologi. Det skal dog nevnes at i en betatron tilføres elektronene energi ved magnetisk induksjon (2).

Katodestrålerør

Den enkleste form for "akselerator" er katodestrålerøret, eller Hittorf/Crookes rør etter oppfinnerne Johan W Hittorf (1824-1914) og William Crookes (1832-1919). Apparatet ble brukt til å undersøke elektrisk ledningsevne i gasser ved lavt trykk. Etter hvert som trykket sank så sendte katoden ut stråler, *katodestråler*. Det som skjer er at i spenningsfallet mellom katoden og anoden settes opp et elektrisk felt hvori elektroner akselereres. Katodestråler er usynlige, men når elektronene treffer gassmolekylene vil disse eksiteres for så og de-eksiteres ved utsendelse av fotoner som gjør katodestrålene synlige (Fig. 1).

Når elektronene treffer glassveggen i enden av røret bremses de opp. Noe av energien

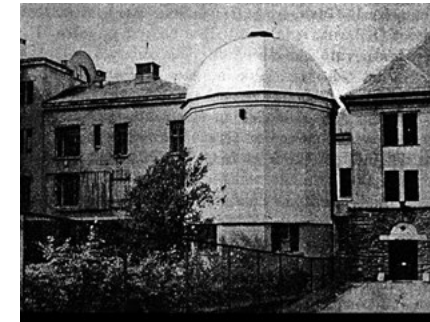


Figur 1: Katodestrålerør.

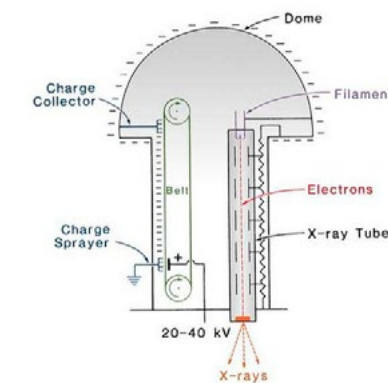
avsettes som varme i glassveggen, resten omsettes til elektromagnetisk stråling, "*bremstrahlung*". Det var med dette apparatet WC Røntgen i 1895 oppdaget strålene som siden har båret hans navn. To år senere oppdager JJ Thomson elektronene med samme apparatur og det var på grunnlag av spektroskopiske data fra katodestrålerør at Niels D Bohr kunne teoretisere atomets struktur i 1914. Dette etter å ha blitt spurt av Hans Marius Hansen om hans atommodell stemte overens med Balmer's formel for frekvensene til linjene i hydrogenspekteret. Hans Marius Hansen (1886-1956) var "ferieavløser" for Bohr og far til Hanne Sand Hansen, mangeårig leder av DAHANCA. HM Hansen ble utnevnt til professor i fysikk ved Københavns universitet i 1923 og var rektor samme sted i perioden 1948 til 1956.

Van de Graaff generator

Omkring 1929 oppfant Robert J Van de Graaff ved Princeton University en spenningsgenerator som kunne generere spenninger opp til 7 MV. Man innså tidlig at spenningsgeneratoren kunne brukes til å akselerere elektroner så vel som positivt ladete ioner og allerede i 1937 dro overlege Sigvald Nicolay Bakke (1892-1971) ved røntgenavdelingen på Haukeland sykehus over til USA for å studere anvendelsen av høyvoltage til stråleterapi, og det var på hans anbefaling at Røde Kors våren 1938 tok opp arbeidet med å skaffe et millionvoltage til Bergen. En komité som fikk navnet antikreftkomiteen fikk i oppdrag å forberede saken og gjennom en offentlig innsamling skaffe til veie de



Figur 2: Van de Graaff akseleratoren på Haukeland.



Figur 3: Skjematisk tegning av van de Graaff akselerator.

nødvendige pengemidler. Arbeidet med akseleratoren ble ledet av ingeniør Odd Dahl ved Christian Michelsens institutt. Til tross for at anlegget ble bygd under krigen ble van de Graaff akseleratoren overlevert fra Røde Kors til Bergen kommunale sykehus i 1942. På den måten fikk Bergen sin første og verdens kraftigste stråleterapimaskin. Anlegget var i bruk like frem til 1971 -72 (Fig. 2).

Van de Graaff generatoren genererer et spenningsfelt ved mekanisk transport av ladninger. Ladning, positiv eller negativ, overføres til et roterende ikke-ledende endeløst belte og transporteres til en kuppel av metall ved at beltet ruller over 2 trinser. I kuppelen akkumuleres ladning og setter opp et spenningsfelt mot jord. I spenningsfeltet akselereres ladete partikler. Kuppelen må være godt isolert fra jord og

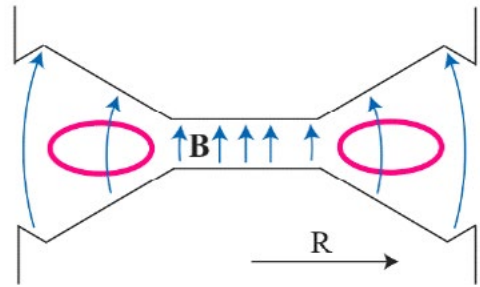


Figur 4: Den siste betatronen på Radiumhospitalet, demontert i 1982.

utformet slik at den ikke lekker ladning til omgivelsene (Fig. 3). Isoleringsproblemer og såkalt "corona" utladning setter en øvre grense for spenningsforskjeller man kan oppnå med katodestrålerør og van der Graaff generatorer. Dette er ikke noe problem ved trinnvis akselerasjon (se under).

Betatronen

Den nordmann som uten tvil i størst grad har bidratt til akseleratorutvikling er Rolf Widerøe. Allerede som student i 1923 kom han på den briljante idé at prinsippet for en vanlig elektrisk transformator kunne brukes til å tilføre elektroner høye energier ved at man ganske enkelt erstattet sekundærspolen med en immateriell leder for elektroner. Widerøes pionerarbeid var lenge upåaktet. I løpet av 1940 lyktes det imidlertid Donald W Kerst å akselerere elektroner til en energi av 2.3 MeV på basis av betatron prinsippet som var nedfelt i Widerøes doktorarbeid. Widerøe oppdaget også prinsippet for resonant akselerasjon og påviste at dette prinsippet hadde noe for seg ved å bygge verdens første fungerende lineærakselerator (se siden). Widerøe var således opphavsmannen til etterkrigstidens to mest betydningsfulle behandlingsapparater. Radiumhospitalet fikk som et av Europas første sykehus en betatron i 1953, og en av betatronene var i bruk like frem til begynnelsen av 1980-årene (Fig. 4). Jeg hadde selv anledning til å bruke denne under et assistentlegevikariat på Radiumhospitalet høsten 1976.



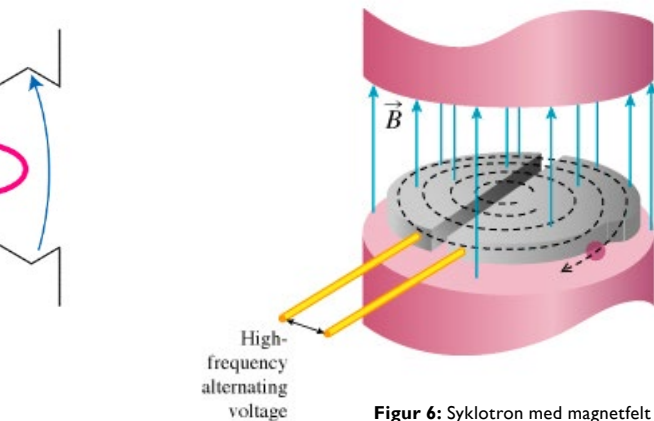
Figur 5: Tverrsnitt av torus (rosa) anbrakt mellom polene til en spesiell utformet magnet.

Betatronen var primært tiltenkt akselerasjon av elektroner, også kalt beta-partikler, derav navnet.

De fleste vil kjenne til transformatorprinsippet fra videregående. En transformator består av to adskilte spoler (primær- og sekundærspolen) som er viklet rundt en sammenhengende jernring. Ved å variere spenningen i primærspolen genereres en spenning i sekundærspolen. Forholdet mellom spenningene er tilnærmet lik forholdet mellom vindingstallene i de respektive spolene.

Widerøes idé var å erstatte sekundærspolen med en immateriell leder, i praksis en evakuert torus (lufttom "smultring"). Betatronen er simpelthen en transformator hvor en sky av elektroner, inne i en evakuert torus, inntar rollen til sekundærspolen. Primærspolen er et varierende magnetfelt i hullet i "smultringen". I tillegg til å akselerere elektronene skal dette magnetfelt også holde dem i bane, med konstant radius inne i torusen, etter hvert som elektronenes hastighet øker. Torusen er derfor anbrakt mellom polene på en spesielt utformet magnet som nettopp sørger for dette (Fig. 5). Forholdet mellom variasjonen av de to magnetfelt kan uttrykkes matematisk i det som kalles Widerøes betingelse eller betatron likningen.

På grunn av relativistiske effekter (elektronenes masse øker nå hastigheten nærmer seg lyshastigheten) og energitap som følge av emisjon av elektromagnetisk stråling (synkrotronstråling) er det en øvre grense for hva en betatron kan yte av energi



Figur 6: Syklotron med magnetfelt perpendikulært på D'ene

på ca. 500 MeV. Øvre grense for avbildet betatron var 33 MeV (Fig. 4). Torusen til en av Radiumhospitalets eldre betatroner er å se i professor Brustads utstilling vis a vis Apoteket på Radiumhospitalet.

Syklotronen

Etter å ha lest Rolf Widerøes doktorarbeid fra 1927 om høy-energi akseleratorer, unnfanget Ernest O. Lawrence (norske aner, Lavrans i Telemark) idéen om syklotronen i 1929, og i 1930 konstruerte han sammen med sine studenter en syklotron som akselererte protoner til en energi på 80 keV.

Syklotronen er i likhet med betatronen en sirkulær akselerator. Den består av en rund boks delt på midten beliggende inne i et evakuert kammer. Mellom de to halvdeler (2 D'er med "ryggen" mot hverandre) er der en spalte hvorover protonene akselereres av et alternerende potensial mellom D'ene (Fig. 6). Protonenes bevegelse styres av et konstant magnetfelt (**B**) rettet perpendikulært på D'ene. Protonene vil da bevege seg i sirkel med økende radius. Lawrence geniale innsikt var at protonenes omløpstid er konstant, uavhengig av radien. Ved å anvende en alternerende spenning over D'ene som matcher syklotronens resonansbetingelse, som generelt er gitt ved magnetfeltets styrke, partikkelens ladning og masse, så vil protonene akselereres 2 ganger per omløp. Med økende hastighet vil baneradien øke tilsvarende. Protonene injiseres sentralt og beveger seg i spiral ut mot periferien hvor de tas ut.

I likhet med lineærakseleratoren dreier det seg altså om resonant akselerasjon. Spalten

mellom D'ene er analog til åpningen mellom leder-rørene i en lineærakselerator (se siden). Fordelen med sirkulær akselerasjon versus lineær akselerasjon er åpenbar.

I begynnelsen av 1990 årene vurderte man ved Radiumhospitalet å etablere et PET (PositronEmisjonsTomografi) - senter. Et slikt senter består av selve PET-scanneren, en syklotron for generering av radioaktive nuklider og en "hot-lab" for kjemisk håndtering av de syklotrongenererte nuklider. I samarbeid med fysiker Vidar Jetne utredet jeg i den anledning muligheten av å anvende syklotronen til nøytronbestråling av kreft. Merutgiftene på begynnelsen av 1990-årene ved anskaffelse av en syklotron for nøytronbestråling (infrastruktur inkl.) i forhold til en PET-syklotron, utgjorde 5 lineærakseleratorer. Vi konkluderte derfor med ikke å gå for nøytronbestråling. Konklusjonen ville blitt den samme i dag (4). PET senteret kom først i 2006.

Mer aktuell er syklotronen som kilde til høyenergetiske protoner. Protoner for kreftbehandling kan genereres i syklotroner og synkrotroner med sine respektive fordeler og ulemper. Innledningsvis var de fleste protonbestrålingsanlegg knyttet til laboratorier for høyenergi- og partikkelfysikk. Den senere tid har imidlertid akseleratorer mer egnet for klinisk bruk blitt kommersielt tilgjengelige og de fleste protonanlegg leveres i dag med syklotron. Syklotronmagneter som opererer ved romtemperatur kan generere feltstyrker på opp til 3 Tesla. De er svært tunge. Ved supraledning kan vekten

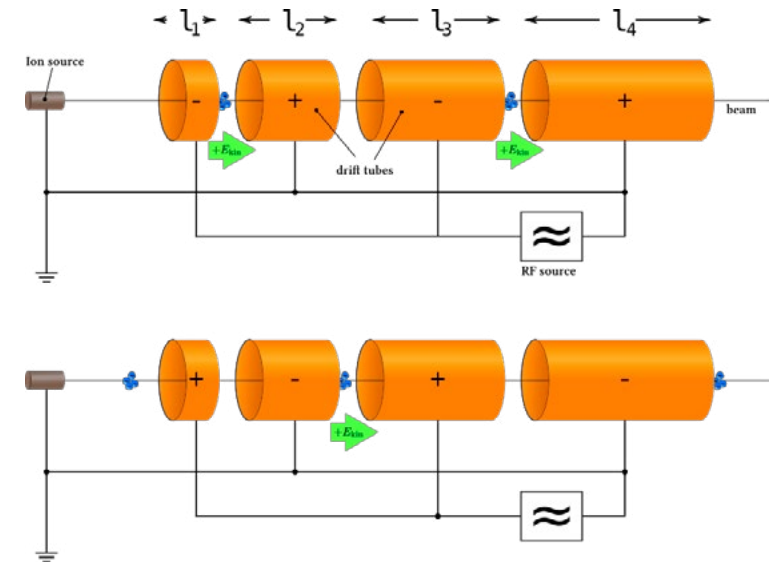
reduseres, feltstyrke og brukervennlighet økes. De fleste leverandører kan levere med og uten supraledning. For akselerasjon av karbonioner kreves supraledende syklotron, evt. en synkrotron (2).

Kort tid etter at syklotronen var oppe og gikk lyktes man ved hjelp av høyenergetiske partikler å produsere nye radioisotoper, nærmest en slags "alkymi". Den tidligste medisinske anvendelse av syklotronen startet ved Berkeley etter at E O Lawrence inviterte sin bror John H Lawrence med i sin gruppe. John H Lawrence var både fysiker og lege og innså tidlig den medisinske verdi av syklotroninduserte radionuklider. I 1936 behandlet han leukemi og polycytemi med radioaktivt fosfor (^{32}P) (5). Sammen med dr. Robert Stone startet han kliniske forsøk med å behandle kreft med nøytroner (4)

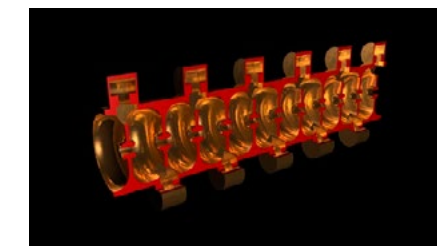
Dessuten anvendes syklotronen til å generere fluor 18. Det skjer ved at ^{18}O -vann bombarderes med 16 MeV protoner fra en syklotron. Fluor 18 erstatter hydroksylgruppen i radiotracere grunnet liknende steriske og elektrostatiske egenskaper. ^{18}F -FDG (fluorodeoksyglukose) er uten tvil den mest brukte radiotracere i dag (6).

Lineærakselerator

Som nevnt over oppfant Widerøe prinsippet for resonant akselerasjon. Det går i korthet ut på å kople en rekke med rør av ledende materiale til en alternerende spenning (Fig. 7). En positiv ladning vil da akselereres mot et negativt ladet rør. Feltet inne i en leder er 0. Partikkelen vil derfor bevege seg med konstant hastighet inne i røret. Når partikkelen når enden av røret skifter polariteten til positiv. Partikkelen vil da skyves fra røret og akselereres mot neste rør som da er negativt ladet, osv. Rørenes lengde må avstemmes til vekselspenningens frekvens, derav navnet resonant akselerasjon. Tiden det tar for partikkelen å passere et rør må svare til vekselspenningens halve cykel. Da partikkelens hastighet øker, må rørlengden økes tilsvarende. Høye energier krever derfor lange akseleratorer. Spesielt gjelder dette for lette partikler som elektroner. Stanford Linear Accelerator Center (SLAC) er verdens lengste lineærakselerator. Den er 3 km lang og akselererer elektroner til 20 GeV (20×10^9



Figur 7: Leder rør for lineær akselerasjon.



Figur 8: Tverrsnitt av en sidekoplest standbølgerør. Bølgenes knutepunkter ligger i kavitetene over og under selve sentralaksen.

eV). Til sammenlikning akselererer LHC protoner til 7 TeV (7×10^{12} eV) (7).

Lineærakseleratorer basert på prinsippet over er lite egnet til medisinsk bruk. Det var fremskrittene innen radarteologi under 2. verdenskrig som ligger til grunn for moderne kliniske lineærakseleratorer. I disse akselereres elektroner ved hjelp av mikrobølger. Mikrobølger er elektromagnetiske bølger med frekvens i området 1-300 GHz. Kliniske lineærakseleratorer opererer gjerne med frekvens 3000 MHz, eller 3 GHz (S bånd), svarende til en bølgelengde på 10 cm.

For å forklare hvordan en moderne linac virker er det greit å ta for seg de enkelte bestanddeler.

Elektroner genereres i katoden, en glødetråd som frigjør elektroner når den varmes

opp ("electron gun"). Elektronene entrer akselerasjonsrøret over et spenningsfall på 40-50 kV. De har da en hastighet på 0.4 c, hvor c er lyshastigheten.

I en klinisk lineærakselerator genereres mikrobølger vanligvis i en såkalt klystron. I et åpent rom vil mikrobølger i likhet med lys spre seg sfærisk og intensiteten vil avta med kvadratet av avstanden. Mikrobølgene kan imidlertid ledes i én dimensjon ved en bølgeleder (wave-guide). En bølgeleder er en mekanisk struktur som leder bølger fra et sted til et annet. Den mest brukte bølgeleder i medisinsk sammenheng er stetoskopet, dernest fiberskopet.

Bølgeledere for mikrobølger er hule, gjerne rektangulære rør laget av ledende materiale, oftest kopper. Bølgelederen er av samme størrelsesorden som mikrobølgenes bølgelengde. Det er vanskelig på en billedlig måte å forklare hvordan bølgemønsteret i en bølgeleder settes opp. Det er slik at elektromagnetiske bølger følger Maxwells likninger. I 1861-62 publiserte James Clerk Maxwell 4 differensiallikninger som beskriver hvordan elektriske og magnetiske felt forholder seg til hverandre (8). Ut fra disse likninger kan vi utlede en bølgelikning. For alle bølgelikninger er løsningen avhengig av "eksiteringen" (kilden til bølgene) og de såkalte randbetingelsene i bølgelederen. Man velger gjerne randbetingelser som sørger for at bølgen

bare kan bevege seg på én måte gjennom bølgelederen.

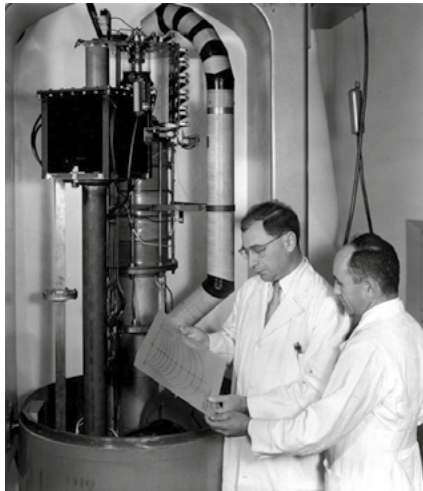
I en lineærakselerator er det to slags bølgeledere: en som transporterer mikrobølgene fra klystronen til akseleratorrøret (gjerne fylt med gass (freon) under trykk (2 atm.) for å hindre elektriske overslag) og selve akseleratorrøret (evakuert for å redusere energitap).

Bølgemønstret (moder) i en bølgeleder klassifiseres enten som ”transverse electric” (TE) eller som ”transverse magnetic” (TM). Hvis det magnetiske feltet er rettet med mikrobølgens bevegelsesretning, så vil det elektriske feltet være tverrstilt (TE), og vice versa (TM). For å kunne akselerere elektroner må bølgelederen (akselerasjonsrøret) ha et aksialt elektrisk felt, dvs. bølgelederen må opereres i TM mode. Dette sikres ved at bølgelederen mellom klystronen og akselerasjonsrøret opereres i TE mode og kopler perpendikulært til sistnevnte.

Det er to typer akselerasjons rør: vandre- bølgerør (travelling wave) og standbølgerør (standing wave). I førstnevnte absorberes mikrobølgene etter at de har passert akselerasjonsrøret, evt. ”resirkuleres”. I sistnevnte reflekteres mikrobølgene tilbake til akselerasjonsrøret og setter opp stående bølger.

I vakuum beveger mikrobølgene seg med lysets hastighet c . I en bølgeleder vil hastigheten avhenge av bølgelengden og bølgelederens utforming. Elektronene entrer akselerasjonsrøret med en hastighet på 0.4 c . En billedlig fremstilling av vandre- bølgerør er å sammenlikne det med surfriding. For at mikrobølgene skal ”fange opp” elektronene må de ha samme hastighet som disse. Dette sikres ved å sette inn iriser (skiver med hull) med økende avstand i akselerasjonsrøret. Elektronenes hastighet vil da øke fra 0.4 c til henimot lyshastigheten i enden av akselerasjonsrøret. Noe av tilført energi går også til relativistisk masseøkning (se over).

Standbølgerør er også bygget opp med en rekke hulrom (kaviteter) hvori det oppstår stående bølger som svinger mellom å være sterkt positive (driver elektronene fremover) og sterkt negative. Hvert annet hulrom representerer knutepunkter (0-felt) som ikke tilfører elektronene energi.



Figur 9: Henry Kaplan (til venstre) og Mitchell Weissbluth (fysiker).

Disse hulrommene kan legges til siden av akselerasjonsrøret og gjør det på den måten kortere (Fig. 8). Dette er en fordel og de fleste kliniske lineærakseleratorer er utstyrt med standbølgerør. Akselerasjonen i standbølgerør er å sammenlikne med resonant akselerasjon nevnt innledningsvis. Hvis tiden det tar for elektronene å bevege seg fra én kavitert til neste er en halv cykel, så vil de akselereres i samme retning i begge kaviteter.

Når elektronene kommer ut av akselerasjonsrøret kan de avbøyes på forskjellig vis og styres mot et target for dannelse av elektromagnetisk stråling (fotoner) eller brukes som de er. Hvordan foton- og elektronstrålen formes i akseleratorhodet vil ikke bli omtalt her.

Henry Seymour Kaplan MD (1918-1984) var den som sammen med fysikere ved Stanford var den første til å utvikle medisinske lineærakseleratorer (Fig. 9). Den første pasient han behandlet hadde retinoblastom i høyre øye. Dette var i 1956. Pasienten ble kurert med bevart syn på venstre øyet. Kaplans hovedinteresse var imidlertid Hodgkins sykdom. Sammen med Saul A Rosenberg revolusjonerte han behandlingen av denne sykdom (9).

Rolf Widerøe (1902 – 1996)

I en del internasjonal litteratur kan man få inntrykk av at Rolf Widerøe (Fig. 10) var tysk, men han ble faktisk født i Oslo 11. juli 1902, hvor han vokste opp som



Figur 10.: Rolf Widerøe (1902 – 1996)

bror av Viggo Widerøe, han som etablerte ”Flyveselskap” mellom Oslo og Haugesund. Allerede som gymnasiast på Halling skole i Oslo ble han opptatt av Rutherfords eksperimenter som gikk ut på å spalte atomkjerner ved bombardement med ladete partikler fra en radioaktiv kilde.

Etter at det hadde lyktes DW Kerst å akselerere elektroner på basis av betatron prinsippet som var nedfelt i Widerøes doktorarbeid, tok Widerøe selv fatt på å konstruere en betatron i Hamburg. Resultatet ble at Europas første fungerende betatron ble bygd, med energi på ca. 15 MeV. Under dette arbeidet innså Widerøe at det var mulig å oppnå høye tyngdepunktsenergier ved å la partikkelstråler kolliderer med hverandre. Tyngdepunktsenergi i partikkel-kollisjoner er den energi som kan omsettes til nye partikler. Dette tok han patent på i 1943, men kom aldri selv til å utvikle dette patentet til en praktisk fungerende ”collider”. Det gjorde imidlertid andre, noe som til syvende og siste resulterte i at man den 14. mars 2013 kunne annonsere at Higgs bosonet var funnet. Higgs bosonet har sitt opphav i det såkalte Higgs feltet, et skalarfelt som gir partikler masse (se over) (7, 10).

Widerøe mottok mange æresbevisninger. Her skal bare nevnes to: ”Robert R. Wilson Prize for Achievement in the Physics of Particle Accelerators” for hans mange bidrag til akselerator fysikk og teknologi og ”Röntgenprisen” for sine bidrag til akseleratoranvendelse i stråleterapi. Hans interesse for og innsikt i stråleterapi kom tydelig til uttrykk ved et foredrag han holdt på Radiumhospitalet 12. november 1974: ”Strålebiologi og stråleterapi – Aktuelle

problemer”. Her diskuterte han inngående Magnus Strandquist og Frank Ellis sine modeller og avsluttet med å utlede LQ-modellen (11). Ellis lanserte sin hypotese i 1969 (12). Hans modell og avledninger av denne ble anvendt til det ekstreme og resulterte dessverre i mye friskevskade som følge av høye fraksjonsdoser. Modellens underestimering av biologisk effekt ved høye fraksjonsdoser ($d > 2$ Gy) ble konfirmert i Ingela Turessons doktorarbeid fra 1978 (13).

Litteratur

1. Wilson RR, Littauer R: *Cyclotronen og andre Acceleratorer*. Gyldendals kvantebøker, 1962.
2. Evensen JF: *Helsebringende protoner*, Fra Fysikkens Verden, 73, Nr.1, 6-12, 2011.

3. Bernstein J: *What did Heisenberg Tell Bohr about the Bomb?* Scientific American May 1995, 72-77.
4. Evensen JF, Jetne V: *Helsebringende nøytroner?* Onknytt Nr. 1, 22-26, 2010
5. D. L. Friesel and T. A. Antaya: *Medical cyclotrons*. Rev. Accl. Sci. Tech. 02, 133 (2009).
6. Evensen JF, Bogsrud TV, Eilertsen K: *PET/CT i utredning og behandling av kreft i hode/hals-regionen*. BestPractice Nr. 8, 7-11, 2012
7. Evensen JF: *En ”pilegrimsferd” til partikkelfysikkens Mekka*: CERN Onknytt Nr. 1, 78-81, 2014
8. Mahon B: *The Man Who Changed Everything: The Life of James Clerk Maxwell*, Wiley 2004

9. Evensen JF, Høst H: *Stråleterapi. I ”Medisinsk radiologi i Norge, Festskrift ved 100-års jubileet for oppdagelsen av røntgenstrålene”*. Red.: Trygve Aakhus og Erik Poppe. Tano AS, 131-139, 1995.
10. Aspelund O: *Rolf Widerøe har passert 80 år*. Fra Fysikkens Verden, 45, Nr.2, 5-7, 1984.
11. Widerøe R: *Strålebiologi og stråleterapi – Aktuelle problemer*, Fra Fysikkens Verden, 37, Nr. 2, 39-47, 1975.
12. Ellis F: *Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis*. Clin. Radiol. 20, 1-7, 1969
13. Ingela Turesson: *Fractionation and Dose Rate in Radiotherapy – An Experimental and Clinical Study of Cumulative Radiation Effect*, Göteborg 1978

OnkoLiS 2016

4. - 5. februar

Hold av datoen!

Scandic Oslo Airport

Gardermoen



Norsk onkologisk forening
DEN NORSKE LEGEFORENING



Norsk Onkologisk Forening annonserer OnkoLiS 2016

De nasjonale undervisningsmøtene for leger i utdanning i onkologi, OnkoLiS, har siden oppstarten i 2010 vært meget suksessfulle møter. NOF har gleden av å annonsere OnkoLiS 2016 med tema:

Urogenitale cancre

Invitasjonen med program og informasjon om påmelding vil bli sendt ut i desember
Kontaktperson for OnkoLiS er René van Helvoirt: rene.helvoirt@sshf.no

Annonce

Annonce

Screening forebygger forekomst og død av kolorektal kreft

Det er kun et spørsmål om tid før screening for kolorektal kreft innføres i Norge. Men hvilken test bør vi velge? Er vi godt nok forberedt?

Øyvind Holme
Medisinsk avdeling,
Sørlandet Sykehus Kristiansand
Gruppe for klinisk effekt-
forskning, Institutt for helse og
samfunn, Universitetet i Oslo



Bakgrunn

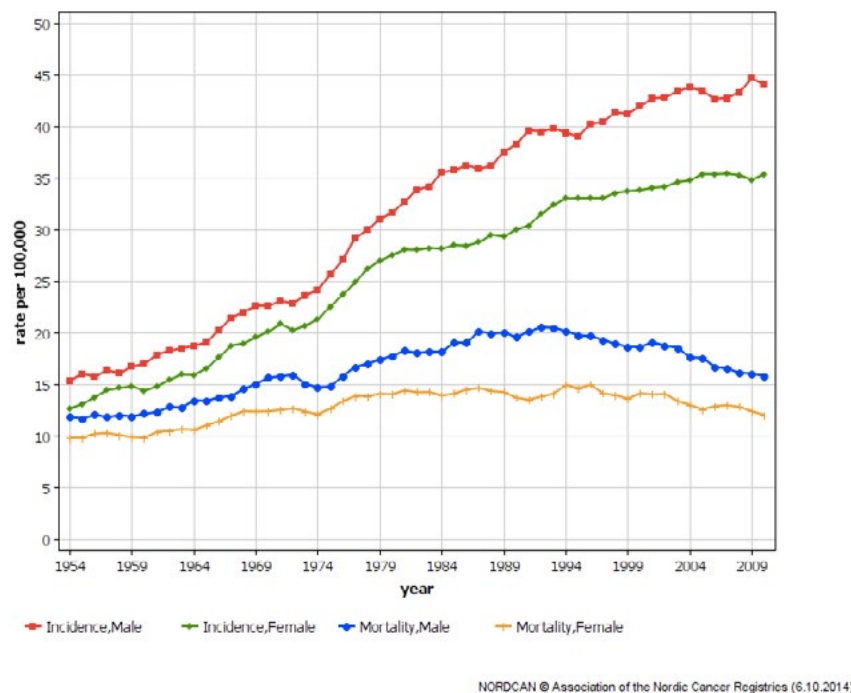
Kolorektal kreft (KRK) er den nest hyppigste kreftformen i Norge, og insidensen er økende (Figur 1). Hvert år får mer enn 3600 nordmenn diagnosen, og om lag 1600 dør.¹ KRK utvikles fra polypper, de fleste adenomer, i kolon og rektum gjennom en årelang prosess, kalt adenom-carcinom sekvensen. Det er anslått at utvikling fra adenom til invasiv kreft kan ta så mye som 10-15 år.² Adenomer gir som regel ingen symptomer. Symptomene på KRK er ofte vage og uspesifikke, og mange pasienter har derfor avansert sykdom når de blir diagnostisert. Overlevelse ved KRK er nært knyttet til stadium ved diagnosetidspunkt. Mens Dukes A KRK har en 5-års overlevelse på mer enn 95%, har pasienter med Dukes D under 10% 5-års overlevelse.³

Forebygging vs tidlig deteksjon

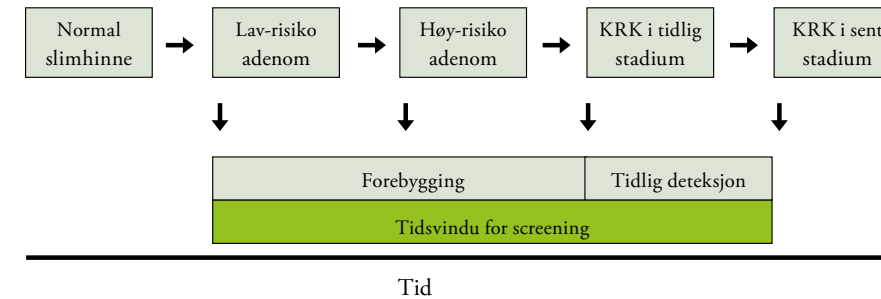
Screening er undersøkelse av personer som ikke har symptomer på den aktuelle sykdommen. Tidsvinduet for screening for KRK er derfor fra det tidspunktet adenomet oppstår til kreftsykdommen gir symptomer. Screening for KRK er innført i mange land og har prinsipielt to virkningsmekanismer: Forebygging og tidlig deteksjon (Figur 2). Ved forebygging ønsker man å finne og fjerne adenomet, som er forstadiet til KRK. Ved endoskopisk polypektomi (Figur 3) vil man således kunne avbryte adenom-carcinom sekvensen (Figur 4). Insidensen av KRK vil da reduseres, og som en følge av dette vil det også bli en nedgang i mortalitet

av KRK. Eksempler på screening metoder som kan redusere forekomst av KRK er koloskopi og sigmoideoskopi. Cytologisk undersøkelse av livmorhalsen er en annen screening metode som reduserer forekomst av sykdommen det screenes for. Tidlig deteksjon går ut på å finne kreftsykdommen i et så tidlig stadium som mulig, for dermed å kunne tilby kurativ behandling. En screening-test som bare er i stand til å påvise tidlig sykdom, og ikke forstadier, vil derfor bare kunne reduserer mortalitet, og ikke insidens. Mammografi og PSA-screening for prostatakreft vil ikke redusere insidens av sykdommen det screenes for. Koloskopi og sigmoideoskopi

vil kunne redusere KRK mortalitet gjennom tidlig deteksjon (i tillegg til forebygging). Undersøkelse på okkult blod i avføringen (FOBT) har vært brukt som screening-test for KRK i mange år. FOBT er en tidlig deteksjonstest som ikke reduserer insidens av KRK, da adenomer sjelden blør og dermed ikke detekteres av testen. Det er gjort fire store randomiserte kontrollerte studier av FOBT der testen er repetert med 1-2 årsintervaller sammenlignet med en kontrollgruppe som ikke ble tilbudt noen screening. Meta-analyse av disse studiene viste at mortaliteten ble redusert med 14% i screening gruppen sammenlignet med kontrollgruppen.⁴ Meta-analysen bekreftet at insidens ikke



Figur 1: Tidstrend for KRK insidens og mortalitet i Norge for menn og kvinner. Ratene er aldersstandardiserte.



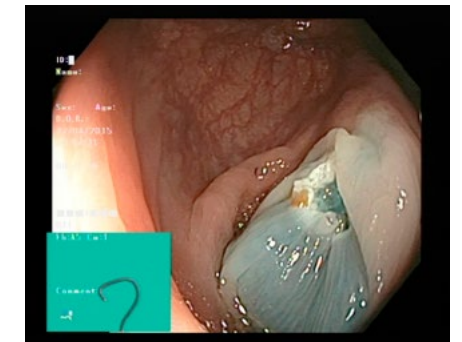
Figur 2: Illustrasjon av forebygging og tidlig deteksjon ved screening.



Figur 3A: Polyp i tykktarmen.



Figur 3B: Polyppen fanges med slynge etter injeksjon av blåfarget væske i submucosa.



Figur 3C: Tomt etter polypektomi.

ble redusert ved FOBT screening. Det skal nevnes at det i disse studiene ble brukt guaiac-baserte avføringstester med lav sensitivitet for KRK. Nyere tester basert på immunhistokjemisk påvisning av humant blod (faecal immunochemical testing - FIT) har vist bedre sensitivitet for KRK med bare marginalt lavere spesifitet.⁵ Disse testene har imidlertid aldri blitt evaluert i prospektive studier med mortalitet og forekomst av KRK som endepunkt. FIT har også høyere sensitivitet for adenomer enn guaiac-baserte FOBT. Om FIT dermed også kan redusere insidens av KRK er mulig, men foreløpig foreligger ingen resultater fra prospektive studier på dette.

Norsk forskning i førerretet

Norske forskere, med Geir Hoff (Kreftregisteret og Sykehuset Telemark) i spissen, har vært toneangivende i forskning på screening for KRK. I 1983 startet den såkalte Telemark Polyp Study (TPS). 799 friske menn og kvinner i alderen 50-59 år bosatt i Telemark fylke ble randomisert til å bli invitert til screening med sigmoideoskopi (endoskopisk undersøkelse av rektum og sigmoideum) eller ingen screening, og 81% møtte. Etter 13 års oppfølging var insidens

av KRK redusert med 80%; relativ risiko 0,2 (95% Konfidens Intervall [KI] 0,03-0,95).⁶ Dette var den første prospektive studien i verden som viste at endoskopisk screening med polypektomi kan redusere insidens av KRK.

NORCCAP-studien

Selv om TPS viste signifikant redusert insidens av KRK, var studien liten. I løpet av 90-tallet ble det initiert 4 store randomiserte kontrollerte studier i Europa og USA der screening med sigmoideoskopi ble sammenlignet med ingen screening, deriblant den norske Norwegian Colorectal Cancer Prevention Trial (NORCCAP).⁷⁻¹⁰ Lang-tids oppfølging av denne studien ble nylig publisert i JAMA⁹. I 1998 og i 2000 ble alle innbyggere i Telemark fylke og Oslo kommune i alderen 50-64 år identifisert gjennom Folkeregisteret. Der eneste eksklusjonskriteriet var tidligere diagnostisert KRK. 20 572 personer ble randomisert til å bli invitert til screening med sigmoideoskopi i perioden 1999-2001, og 63% møtte (halvparten ble også bedt om å avgi en avføringsprøve til FIT). 78 220 personer utgjorde kontrollgruppen. Personene i kontrollgruppen fikk aldri noe tilbud om screening. Oppfølgingen

var registerbasert, via Kreftregisteret og Dødsårsaksregisteret. Etter median 10,9 år var insidens av KRK redusert med 20%; hazard ratio [HR] 0,80 (95% KI 0,70-0,92) og mortalitet med 27%; HR 0,73 (95% KI 0,56-0,94). Våre resultatene var forenlig med funnene i de andre studiene der KRK insidens var redusert med 18-23% og KRK mortalitet med 22-31%. I motsetning til de andre studiene som inkluderte pasienter fra 55 års alder, var også aldersgruppen 50-54 år inkludert i NORCCAP. Vi fant at screening reduserte insidens av KRK like mye for de yngste deltagerne i studien (50-54 åringene; HR 0,68, 95% KI 0,49-0,95) som for de eldste (55-64 åringene; HR 0,83, 95% KI 0,72-0,97). Dette indikerer at personer helt ned til 50 års alder har effekt av sigmoideoskopiscreening.

Norsk screening-pilotprosjekt

I 2012 ble det startet et pilot-prosjekt på screening for KRK i Norge, og prosjektet er organisert som en randomisert kontrollert studie.¹¹ 140 000 innbyggere i alderen 50-74 år i Østfold, Buskerud og Akershus er planlagt randomisert over en seks-årsperiode til enten en-gangs screening med sigmoideoskopi eller FIT annethvert år i 10 år. Ende-

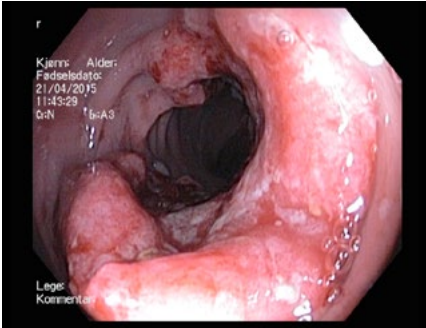
Tabell 1: Oversikt over effekt og egenskaper til ulike screening metoder for kolorektal kreft. KRK: Kolorektal kreft, FOBT: Guaiac-basert fekal okkult blod test, FIT: fekal immunokjemisk test. RR: relativ risiko.

Metode	Studiedesign	Endepunkt	Resultat
Sigmoideoskopi*	Randomisert kontrollert	KRK insidens og mortalitet	Insidens: RR 0,78 (0,75-0,83) Mortalitet : RR 0,72 (0,66-0,80)
Koloskopi ¹⁴	Observasjonsstudier	KRK insidens og mortalitet	Insidens: RR 0,31 (0,12 - 0,77) Mortalitet: RR 0,32 (0,23 - 0,45)
FOBT ^{4,16}	Randomisert kontrollert	KRK insidens og mortalitet KRK sensitivitet og spesifisitet	Insidens: RR 0,95 (0,88 - 1,12) Mortalitet RR 0,86 (0,80 - 0,92) Sensitivitet KRK: 25-38% Spesifisitet KRK: 98-99%
FIT ¹⁶	Diagnostisk	KRK sensitivitet og spesifisitet	Sensitivitet: 61-91% Spesifisitet: 91-98%
DNA-test avføring ¹⁷	Diagnostisk	KRK sensitivitet og spesifisitet	Sensitivitet: 92% Spesifisitet: 95%
CT kolografi ^{16,18}	Diagnostisk	Sensitivitet for KRK Sensitivitet for adenomer >10mm	Sensitivitet KRK: 86-100% Sensitivitet adenom: 64-94%
Kapselendoskopi ¹⁹	Diagnostisk	Sensitivitet for KRK	60-100%

punkt er insidens og mortalitet av KRK etter 10 år. Det norske pilotprosjektet har blitt kritisert for ikke å inkludere koloskopi som primær screening-metode. Koloskopi regnes som gullstandard innen KRK screening og har potensiale til å oppdage og fjerne polyper også i den proksimale delen av tykktarmen. Hvilken test som bør foretrekkes (FIT, sigmoideoskopi eller koloskopi) er imidlertid ikke åpenbart, og det finnes entusiaster i alle leire. Kostnad-nytte analyser viser at alle de tre nevnte metodene er kostnadseffektive, men ingen av de tre metodene har i disse analysene vist seg å være definitivt mer kostnadseffektiv enn de andre.¹² Det foreligger forøvrig ingen resultater fra prospektive studier med koloskopi som primær screening-metode, men 4 studier er pågående. En av disse er den norsk-initierte NordICC-studien (Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer Screening) der om lag 60 000 personer i Norge, Polen og Nederland ble randomisert til enten screening med koloskopi eller til en kontrollgruppe som ikke mottok noen invitasjon til screening.¹³ Inklusjon av pasienter til denne studien er nylig avsluttet, og resultatene er derfor ikke klare før om 10-15 år. Observasjonsstudier anslår at koloskopi reduserer KRK insidens og mortalitet fra KRK med 70%, noe som sannsynligvis er et overestimat.¹⁴ Tabell 1 gir en oversikt over screening metoder for KRK.

Fremtidig screening i Norge

Norge er et av få vestlige land uten noe tilbud til befolkningen om screening for KRK. Etter at resultatene fra NORCCAP-studien ble publisert i JAMA i høst (2014),



Figur 4: Krefsvulst i tykktarm.

uttalte helseministeren til Aftenposten 13. august at han ønsker å avvente resultater fra flere pilot-prosjekter før han eventuelt bestemmer seg for hva slags screening Norges befolkning skal tilbys. Dette kan synes som en passiv og uforståelig holdning. KRK er den nest hyppigste kreftformen i Norge. Insidensen i vårt land er økende, og øker mer enn i de andre nordiske landene. Vi har gode resultater fra randomiserte prospektive studier for at screening både forebygger KRK og reduserer dødeligheten av sykdommen. Vi har til og med data fra 4 norske studier om oppmøte til screening for KRK ved både koloskopi, sigmoideoskopi og FIT. Det finnes ikke et land i verden med bedre forskningsdata fra egen befolkning enn Norge, men likevel vil jeg fraråde innføring av screening for KRK i Norge nå.

Vi er dårlig forberedt

Koloskopi er en begrenset ressurs i Norge som i mange andre land. I følge data fra Norsk Pasient Register utføres om lag

70 000 koloskopier årlig i Norge (både polikliniske og på innleggende pasienter). Uansett hvilken screeningmetode for KRK man måtte velge, vil innføring av screening føre til et stort behov for koloskopier. Og signifikante funn (adenomer og andre store polyper) ved koloskopi vil utløse behov for kontroll-koloskopier. Ventelistene for koloskopi har vært lange i en årrekke og har kommet opp i 100 uker på ett av våre Universitetssykehus.¹⁵ Norske myndigheter har sovet i timen. Det vil ta flere år før endoskopikapasiteten er i nærheten av hva den må være for at screening for KRK kan innføres i Norge. FIT-screening ble nylig introdusert i Danmark og Nederland. I begge land førte innføring av screening til en enorm overbelastning av endoskopikapasiteten og økte ventetider for pasienter med symptomer og behov for utredning. På alle måter er dette en uakseptabel situasjon. Vi må aldri sette oss i den situasjonen at vi undersøker friske personer uten symptomer på bekostning av pasienter med symptomer på sykdom. Det er nylig nedsatt et midlertidig fagråd i Helse Sør-Øst som blant annet skal se på fremtidig behov for koloskopi. Det er på høy tid.

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2011 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2013.
2. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975;36:2251-70.
3. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel>.

(Accessed Dec 3rd 2013, at <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel>.)

4. Holme O, Bretthauer M, Frøtheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. Cochrane Database Syst Rev 2013;In press.
5. van Dam L, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Performance improvements of stool-based screening tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:479-92.
6. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol 1999;34:414-20.
7. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med 2012;366:2345-57.
8. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. J Natl Cancer Inst 2011;103:1310-22.
9. Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:606-15.
10. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375:1624-33.
11. Cancer Registry of Norway. Bowel Cancer Screening in Norway - a pilot study. (Accessed October 29th, 2014, at <http://www.krefregisteret.no/en/Cancer-prevention/Screening-for-colorectal-cancer/>.)
12. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening - an overview. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:439-49.
13. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. Endoscopy 2012;44:695-702.
14. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMJ 2014;348:g2467.
15. Aftenposten Aug 21st 2014: Inntil 100 ukers ventetid for tarmundersøkelse. 2014. (Accessed Nov 17th, 2014, at <http://www.aftenposten.no/nyheter/iriks/Inntil-100-ukers-ventetid-for-tarmundersokelse-7675371.html>.)
16. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008;149:638-58.
17. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 2014;371:187-8.
18. Gandon Y. Screening for colorectal cancer: the role of CT colonography. Diagnostic and interventional imaging 2014;95:467-74.
19. Spada C, Hassan C, Galmiche JP, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2012;44:527-36.

Redaktør i Onkonytt, noe for deg?



Onkonytt søker 1-2 redaktører til

Redaktørenes oppgaver er:

- Drøfte temaer for neste utgave og henvende seg til fagpersoner som kan være aktuelle å skrive innlegg
- Vurdere innlegg som Onkonytt får tilsendt spontant (det hender at vi får det ©)
- Redigere innleggene om nødvendig , og se på rekkefølgen av innleggene
- Jobbe med lay-out sammen med utgiveren
- Velge ut hvilke legemiddelfirmaer får tilbud om å annonsere i Onkonytt og med hvilket produkt

Utgiveren har kontakt med firmaene som har reklame i Onkonytt og dermed gir oss inntekter.

Redaktørenes arbeid honoreres fra NOF med fagstipend. Hovedredaktøren får et årlig stipend på kr 20 000 , og de andre redaktørene får 15 000. Stipendet kan brukes til å reise på kurs, konferanse eller hospitering. Det kan også brukes til data utstyr (software og / eller hardware).

Er du interessert?

Kontakt hovedredaktør Stephanie Geisler (stephanie.b.geisler@gmail.com), redaktør René van Helvoirt (rene.helvoirt@sshf.no) eller redaktør Eva Hofslis (Eva.Hofslis@stolav.no)

Årets Onkolog 2015



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

NOF inviterer til nominering Årets Onkolog 2015

Prisen, som skal deles ut av NOF ved hvert årsmøte, gis til en onkolog eller lege under spesialisering i onkologi, som på en eller annen måte har utmerket seg gjennom klinisk praksis og/eller god forskningsinnsats og/eller på en annen måte gitt et viktig bidrag til det onkologiske fagfeltet i Norge. Det legges vekt på at kandidaten har bidratt til å skape et godt arbeidsmiljø. Kandidaten må være medlem i NOF.

Aktuelle kandidater med begrunnelse for forslaget meldes inn til NOF ved styreleder Stein Sundstrøm.

Prisen vil bli delt ut på Onkologisk Forum 2015 og består av kunst til en verdi av 10.000 kr pluss diplom.

Fristen for innmelding er 01.10.2015.

Innmelding sendes til NOF ved styreleder Stein Sundstrøm: stein.sundstrom@stolav.no

Annonse

Annonse

Nyrecellekreft anno 2015

- en oppdatering på medikamentell behandling



Christoph Müller¹ Anne Helene Køstner¹,
Frede Donskov²
¹Senter for kreftbehandling,
Sørlandet Sykehus Kristiansand
²Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital,
Danmark

Innledning

Effektiv medikamentell behandling av nyrecellekreft er ikke eldre enn ti år. Åtte medikamenter bidrar i dag til forlenget overlevelse av pasienter med metastatisk nyrecellekreft. I løpet av de siste årene har man oppnådd en konsolidering av den nye behandlingsalgoritmen. Onkologen har nå en rolle utover ren symptomlindring og er blitt en viktig partner i det multidisiplinære

behandlingsteamet. Vi ønsker å gi en oversikt over medikamentell nyrekreftbehandling med sentrale referanser for videre studium.

Forekomst og histologi

Her omtales primær nyrecellekreft som utgjør ca. 90 % av alle cancere i nyren. I Norge ble det i 2013 diagnostisert 746 nye krefttilfeller og ca. 16 % var metastatisk på diagnosetidspunktet[1]. I 2013 døde 265 pasienter av nyrekreft. I mange land inkl. Norge observeres at insidensen stiger mens mortalitetsraten er vesentlig stabil, og overlevelsen er derfor økende (figur 1). Tidligere diagnostikk samt bedre kirurgisk og medikamentell behandling bidrar vesentlig til forbedret prognose, mens 5 års overlevelsen ved metastatisk sykdom fortsatt er lav med ca. 10 %. Kreftformen rammer flere menn enn kvinner i et forhold på 1,5:1 [1].

Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer, men 15 - 25 % har ikke-klarcellet histologi, herunder papillære og kromofobe karsinomer. Sarkomatoid transformasjon kan oppstå i alle histologiske subtyper og finnes i 5- 10 % av alle nyrecellekarsinomer[2].

Multidisiplinære behandlingsaspekter

Neoadjuvant/adjutant medikamentell behandling ved ikke metastatisk sykdom

Primær nefrektomi bør utføres dersom det er mulig og indisert. Neoadjuvant behandling med sunitinib eller pazopanib kan redusere tumorvolumet med opptil en tredel og i enkelttilfeller fasilitere nefrektomi[3-5]. I alt 6 fase III studier som undersøker adjutant behandling etter nefrektomi er gjennomført eller underveis. Tidlige data fra ASSURE studien (adjutant sunitinib eller sorafenib eller placebo) ble presentert på GU-ASCO

februar 2015 [35], men er enda ikke publisert. En meget stor andel av pasientene gjennomførte ikke den planlagte behandlingen pga. toksisitet. ASSURE viste ingen reduksjon i sykdomsrelatert overlevelse. Flere studier vil rapportere de kommende år. I dag vurderes adjutant behandling som eksperimentell og anbefales ikke.

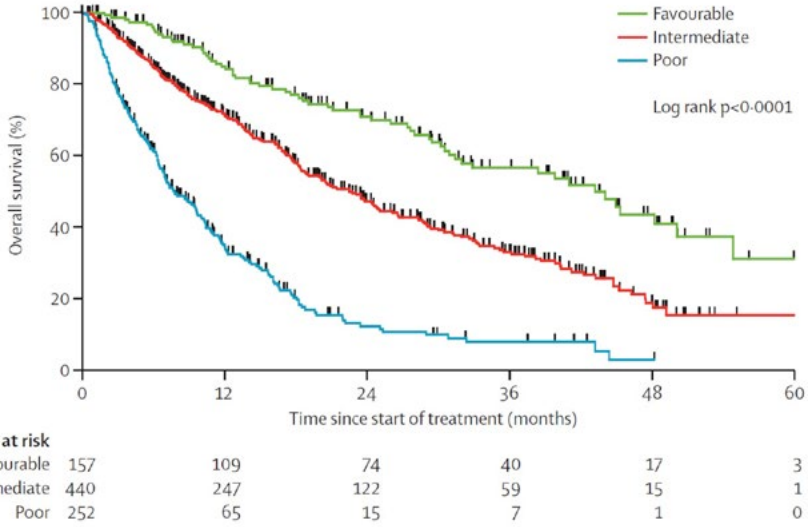
Nefrektomi ved metastatisk sykdom

Cytoreduktiv nefrektomi (CN) har gitt en liten overlevelsesgevinst i kombinasjon med interferonbehandling og denne strategien er blitt videreført etter introduksjon av de nye antivaskulære medikamentene. To randomiserte studier (CARMENA[6], SURTIME[7]) undersøker om CN i kombinasjon med medikamentell behandling gir en overlevelsesgevinst, men data vil ikke foreligge før om flere år. En nylig retrospektiv studie viste forbedret overlevelse med CN hos selekterte pasienter. Det var derimot ingen overlevelsesgevinst blant pasienter i dårlig allmenntilstand og/eller ≥ 4 IMDC risikofaktorer, og CN frarådes for denne gruppe pasienter[8]. EAU guidelines anbefaler CN hos "appropriately selected patients" i påvente av prospektive studier[2]. Dersom man velger primær medikamentell behandling, bør CN vurderes på nytt ved god radiologisk respons.

Det anbefales å seponere sunitinib eller pazopanib en uke før nefrektomi, og for bevacizumab 6 uker før nefrektomi. Etter nefrektomi kan den medikamentelle behandlingen gjenopptas etter sårtilheling, ca. 4 uker etter inngrepet (ref. produktomtale i felleskatalogen).

Fokal metastasebehandling

Komplett reseksjon av en solitær metastase eller oligometastatisk sykdom kan gi en overlevelsesgevinst for selekterte pasienter, men dokumentasjonen for dette er begrenset. Hvorvidt reseksjon av enkelte metastaser med gjenstående tumor gir en overlevelsesgevinst er ukjent. Symptomlindrende effekt er beskrevet for reseksjon, strålebehandling inkl. stereotaksi og embolisering. Det er på nåværende tidspunkt ikke mulig å gi en anbefaling for fokal metastase behandling, en slik strategi må vurderes på individuelt grunnlag[9].



Figur 2: Overlevelse etter prognosegruppe, klarcellet nyrecellekarcinom, første linjes behandling 2004 – 2010, antivaskulær behandling (82% sunitinib, registerstudie Heng et al. Lancet Oncology 2013, gjengitt med tillatelse)[13]

Prognostiske verktøyer / Prediksjon av overlevelse ved metastatisk nyrecellekreft:

Mens stadium og histologisk malignitetsgrad definerer prognosen for ikke metastatisk klarcellet nyrecellekreft, er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse for metastatisk sykdom. De to mest brukte systemer er fra det internasjonale metastatisk-nyrecellekreft-database konsortium (IMDC, Heng[10]) og Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, Motzer[11]), selv om bare IMDC er utviklet på en pasientgruppe representativ for dagens behandling. Begge er tredelt; god prognose (ingen risikofaktorer), intermediær (1-2 risikofaktorer) og dårlig prognose (≥ 3 risikofaktorer) (Tabell 1). Det er vesentlig å karakterisere pasientene i henhold til prognosegruppe for å treffe gode behandlingsvalg. Tabell 2 viser overlevelsesdata fra en randomisert fase III studie med pazopanib vs. sunitinib[12] og figur 1 viser validering av Heng kriteriene i IMDC registeret.

Pas. i god prognosegruppe har i dag en median forventet levetid på 3 - 4 år i motsetning til pasienter i dårlig prognosegruppe hvor den mediane overlevelsen er mindre enn et år. Likevel vil et fåtall av pasienter med dårlig prognose kunne oppleve gode og relativt langvarige behandlingsresponses[14].

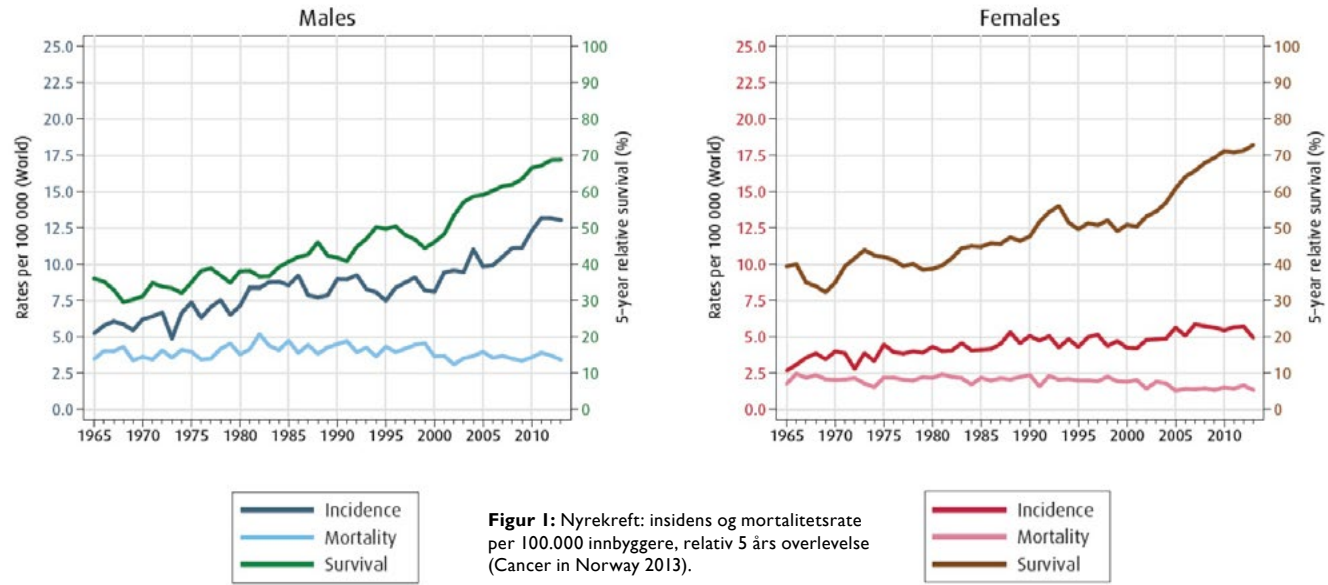
Betydningen av IMDC risikogruppering er validert for klarcellet RCC [13] og påvist for ikke klarcellet nyrecellekarsinomer [15] samt andre linjes behandling[16].

Immunterapi av metastatisk nyrecellekreft

Inntil for 10 år siden var det få pasienter som hadde effekt av medikamentell behandling som da var begrenset til immunterapi med interferon eller interleukin-2. Måltrettet behandling for metastatisk nyrecellekreft har økt median overlevelsen for pasienter i alle risikogrupper; dette observeres også på befolkningsnivå.[17](36). Måltrettet behandling har derfor i dag erstattet interferon eller interleukin-2 basert immunterapi.

Historisk har enkelte pasienter (klarcellet RCC i god prognose gruppe, ung alder og god allmenntilstand) respondert svært bra på behandling med IL-2 i kombinasjon med IFN og oppnådd langtids overlevelse[18]. Den viktigste erfaring med IL-2 basert immunterapi ved metastatisk RCC er at varig, komplett respons er mulig ved hjelp av en immunologisk behandling

Nye data fra fase 1 og 2 studier har vist lovende resultater ved bruk av immuncheckpoint-inhibitorer med blokkering av PD-1/ L1 komplekset[19] [20]. Monoterapi med PD-1- antistoffet nivolumab har i disse studier vist relativt beskjedne respons rater (17, 20 og 29 %), men majoriteten av respon-



sene er langvarige (opp til 22 måneder), og med median OS mellom 18 og 25 måneder (endepunkt enda ikke nådd i enkelte studier). Dertil hadde ca. 60 % av pasientene inkludert i disse studier klinisk effekt av behandlingen dersom man også medregner stabil sykdom[20]. Man venter nå på data fra en ferdig inkludert fase 3 studie med nivolumab vs. everolimus i 2./3. linje som forhåpentligvis vil bidra til økt forståelse av PD-1-blokkade ved nyrecellekreft og avklare en potensiell overlevelsesgevinst.

Andre viktige og lovende studier er kombinasjoner med PD-1/PD-L1 hemmere og TKI samt dobbel immunblokkade med anti-CTLA-4. Aktuelt gjennomføres en fase III studie med nivolumab og ipilimumab versus sunitinib som 1.linjes behandling ved metastatisk nyrecellekreft hvor inklusjonen forventes avsluttet ved utgangen av 2015. Nivolumab i kombinasjon med sunitinib og pazopanib har i fase 1 og fase 2 studier vist imponerende respons rater (43-52 %), men med betydelig mer toksisitet enn ved monoterapi. Den optimale timingen av disse legemidler, respons kinetikken og bruken av respons kriterier er viktige spørsmål som diskuteres og som søkes avklart i pågående studier.

Samlet er den immunologiske behandling av nyrecellekreft i rask utvikling.

Sekvensiell målrettet behandling
Virkningsmekanismen av de målrettede nye legemidler er hemming av angiogenese. Sunitinib, pazopanib, axitinib og sorafenib hemmer multiple reseptortyrosinkinaser inkludert vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) reseptor (VEGFR hemmere). Bevacizumab er en monoklonal antistoff rettet mot VEGF. Temsirolimus og everolimus hemmer mTOR-kompleks -1 og virker både direkte antiproliferativ og antivaskulær (mTOR hemmere).

Fire substanser har indikasjon for første linjes behandling. Både pazopanib og sunitinib har sammenlignbar effekt i første linje (tabell 2, 3a), men noe ulik bivirkningsprofil. Bevacizumab + interferon er godkjent for behandling i første linje; kombinasjonen er vesentlig dyrere enn pazopanib og sunitinib uten å være bedre, og brukes lite i Norge. Everolimus har ingen plass i første linjes behandling av klarcellet nyrecellekarsinom[29]. Temsirolimus

Tabell 1: Prognostiske faktorer for overlevelse med metastatisk nyrecellekreft		
	MSKCC (Motzer)	IMDC (Heng)
Karnovsky < 80	X	X
Diagnose – behandling for metastaser < 1år	X	X
Anemi < LLN	X	X
Hypercalcemi >ULN	X	X
Forhøyet LD 1.5 x ULN	X	
Neutrofil >ULN		X
Trombocytose >ULN		X

Tabell 2: Median overlevelse etter prognosegruppe, første linjes behandling, klarcellet nyrecellekarsinom, i COMPARZ studien [12]		
prognosegruppe	pazopanib	sunitinib
alle	28.3 mo	29.1 mo
MSKCC god	42.5 mo	43.6 mo
MSKCC intermedier	26.9 mo	26.1 mo
MSKCC dårlig	9.9 mo	7.7 mo

har bare godkjenning som første linje behandling til pasienter i dårlig prognosegruppe. I Norge brukes Temsirolimus lite av praktiske hensyn (ukentlig intravenøs behandling, lange reiseveier)[21]. Beste respons er som hovedregel partiell respons hvor komplette responser forekommer særdeles sjelden.

Tre preparater har godkjenning for behandling i andre linje etter primær antivaskulær behandling (tabell 3b). I en fase III undersøkelse av temsirolimus versus sorafenib etter progresjon på sunitinib ble det sett signifikant forbedret overlevelse hos pasienter behandlet med sorafenib (16,6 mdr. vs. 12,3 mdr.[26]. Denne studien støtter sekvensiell VEGF hemmer behandling. Mange studier har vist at pasienter som gjennomfører mer enn en linje med målrettet behandling har bedre overlevelse. Pasienter som progredierer på første linje og som er i god allmenntilstand, bør derfor fortsette med andre linjes behandling. Rekkefølgen av substansene er sannsynligvis mindre viktig enn antall behandlingslinjer men dette er et mye diskutert spørsmål[27, 28].

Selv om en kombinasjon av legemidler i teorien kan minimere utvikling av resistens ved multipel synkron signal blokkade, har toksisiteten stoppet slike forsøk i praksis[28].

De store studiene har primært inkludert pasienter med klarcellet histologi, dokumentasjon for pasienter med ikke-klarcellet histologi er mer sparsom og behandlingsanbefalingene preges av større usikkerhet. For et fåtall spesielt aggressive subtyper (translokasjon, samlegangs cancer, høy andel sarcomatoid utdifferensering) kan kombinasjonskjemoterapi med for eksempel gemcitabin+doxorubicin i første eller andre linje være indisert.[30-32]. Men også de fleste nyrecellekarcinomer med ikke klarcellet histologi behandles best med en VEGF hemmer. På ASCO 2015 ble det presentert fase II data (ASPEN) med everolimus vs. sunitinib til pasienter med ikke-klarcellet RCC (37). Overordnet hadde pasienter behandlet med sunitinib bedre progresjonsfri overlevelse (8,3 vs. 5,6 mdr.) og bedre total overlevelse (32 vs. 13 mdr.). Subgruppeanalyser viste imidlertid at pasienter i MSKCC dårlig prognosegruppe og pasienter med kromofob nyrecellekarsinom hadde bedre effekt av everolimus. Disse data understreker at ikke-klarcellet RCC er en inhomogen gruppe sammensatt av forskjellige sykdommer som trolig skal behandles forskjellig. Studier vedrørende ikke-klarcellet RCC er derfor høyt prioritert.

Tabell 3a: Godkjente legemidler til RCC med respons rate og PFS i første linje og bivirkninger					
	Respons Rate	PFS	OS	Bivirkninger	Kilde
Sunitinib	47% 25% 29,4%	11 mdr 9,5 mdr 8,5 mdr	26,4 mdr 29,1 mdr 30,2 mdr	Tretthet, stomatitt, hånd-fot syndrom, hypertensjon, hypotyreose	Motzer 2009 [41] Motzer 2013 [12] Eichberg 2015 [27]
Pazopanib	30% 31%	11,1 mdr 8,4 mdr	22,9mdr 28,3 mdr	Diarre, hypertensjon, kvalme, forhøyet levertransaminaser	Sternberg 2010[22] Motzer 2013 [12]
Interferon/ bevacizumab	31%	10,2 mdr	23 mdr	Hypertensjon, hematuri, kvalme, feber, influenza symptomer	Escudier 2007[23]
Temsirolimus (bare dårlig prognosegruppe)	8,6 %	5,5 mdr	10,9 mdr	Tretthet, dyspne, pneumonitis, anemi, hyperkolesterolemi	Hudes 2007[24]

Tabell 3b: Godkjente legemidler til RCC med respons rate og PFS i andre linje og bivirkninger					
	Respons Rate	PFS	OS	Bivirkninger	Kilde
Everolimus	1%	4,9 mdr	14,8 mdr	Tretthet, stomatitt, munnsår, hudutslett, infeksjoner, hoste, diare, pneumonitt, hyperkolesterolemi	Motzer 2008[25, 40]
Axitinib	19,4 %	8.3 mdr	20,1 mdr	Kvalme, tretthet, fatigue, stemmeforandringer, hypothyreose	Motzer 2013 [39]
Sorafenib	9% 6.6% 8%	5,7 mdr 2,8 mdr 3,9 mdr	19,2 30,2 mdr 16,6 mdr	Tretthet, hånd-fot syndrom, diare, hypertensjon	Motzer 2013 [39] Eichberg 2015 [27] Hutson 2014[26]

Benstyrkende behandling

Behandling med zoledronsyre bør overveies til pasienter med utbredt skelettmetastaser. Behandling med zoledronsyre har vist reduksjon av skelett relaterte hendelser med 61% i forhold til placebo[33]. Behandling med zoledronsyre 4 mg i.v. (evt. doseredusert ved nyresvikt) kan gis hver 4- 6.uke og dermed koordineres med pasientens øvrige besøk (38).

Den mest fryktede bivirkning er kjeve-nekrose, og risikoen, især ved kombinasjon med sunitinib, kan se ut til å være noe større for nyrecellekreft pasienter enn ved andre indikasjoner [34][38]. Tannsanering før behandlingsstart og regelmessige tannlegekontroller anbefales derfor. Zoledronsyre bør overveies brukt i kombinasjon med andre VEGF hemmere enn sunitinib.

Konklusjon

Målrettet behandling med VEGFR- og mTOR hemmere har forbedret prognosen for pasienter med metastatisk klarcellet nyrecellekreft. Prognostiske systemer

(IMDC eller MSKCC) er viktige hjelpemidler i den kliniske hverdagen.

Sekvensiell behandling er effektivt. Bivirkningsprofil kan veilede valg av preparatene.

Dødeligheten er dessverre fortsatt høy for primært resistente nyrecellekreft pasienter i dårlig prognosegruppe og pasienter med spesielle histologiske subtyper.

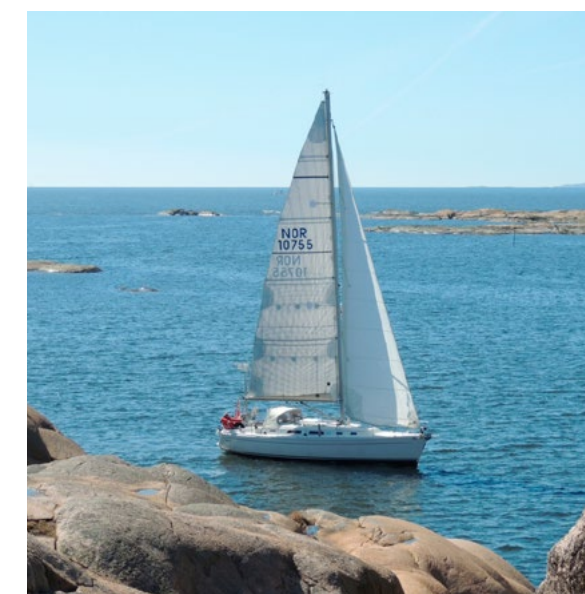
Immunterapien vil trolig få en mer sentral plass i behandlingen av nyrecellekreft. Tidlige studier med immuncheckpoint inhibitorer med anti PD-L / L1 og kombinasjoner med TKI og anti-CTLA-4 har vist lovende resultater. Men data er enda ikke modne for endelig tolkning og mye gjenstår før disse legemidler kan inkorporeres i behandlingsalgoritmen.

Referanser

1. Cancer in Norway 2013 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.

- Oslo: Cancer Registry of Norway, 2015
2. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. European Urology, 2015. 67(5): p. 913.
3. Alvarez, A.L., A phase II study of pazopanib (P) in patients (Pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) to enable partial nephrectomy (PN). Journal of Clinical Oncology, 2014. 32:5(suppl; abstr 4522).
4. Karam, J.A., et al., Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol, 2014. 66(5): p. 874-80.
5. Rini, B.I., et al., The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. J Urol, 2012. 187(5): p 1548-54.
6. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA).
7. Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099423>.
8. Heng, D.Y., et al., Cytoreductive nephrec-

- tomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*, 2014. 66(4): p. 704-10.
9. Dabestani, S., et al., Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014. 15(12): p. e549-61.
 10. Heng, D.Y., et al., Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(34): p. 5794-9.
 11. Motzer, R.J., et al., Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17(8): p. 2530-40.
 12. Motzer, R.J., et al., overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*, 2014. 370(18): p. 1769-70.
 13. Heng, D.Y., et al., External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 141-8.
 14. Harshman, L.C., et al., Conditional survival of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2012. 13(9): p. 927-35.
 15. Kroeger, N., et al., Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer*, 2013. 119(16): p. 2999-3006.
 16. Ko, J.J., et al., The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(3): p. 293-300.
 17. Soerensen, A.V., et al., Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer*, 2014. 50(3): p. 553-62.
 18. Donskov, F. et von der Maase, H., impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(13): p. 1997-2007.
 19. Motzer, R.J., et al., Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2015. 33(13): p. 1430-7.
 20. Harshman, L.C., C.G. Drake, and T.K. Choueiri, PD-1 blockade in renal cell carcinoma: to equilibrium and beyond. *Cancer Immunol Res*, 2014. 2(12): p. 1132-41.
 21. Beisland, C., Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft. 2012, Helsedirektoratet: Oslo.
 22. Sternberg, C.N., et al., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1061-8.
 23. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007. 370(9605): p. 2103-11.
 24. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(22): p. 2271-81.
 25. Motzer, R.J., et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9637): p. 449-56.
 26. Hutson, T.E., et al., Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32(8): p. 760-7.
 27. Eichelberg, C., et al., SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2015 May 4. pii: S0302-2838
 28. Albiges, L., et al., A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer. *European Urology*, 2015. 67(1): p. 100-110.
 29. Motzer, R.J., et al., Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32(25): p. 2765-72.
 30. Chowdhury, S., et al., Systemic therapy for metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma: recent progress and future directions. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011. 25(4): p. 853-69.
 31. Oudard, S., et al., Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. *J Urol*, 2007. 177(5): p. 1698-702.
 32. Shuch, B., et al., Targeting the mTOR pathway in Chromophobe Kidney Cancer. *J Cancer*, 2012. 3: p. 152-7.
 33. Lipton, A., M. Zheng, and J. Seaman, Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, 2003. 98(5): p. 962-9.
 34. Fusco, V., et al., Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Treated With Bisphosphonates and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*, 2014.
 35. Haas, N., et al., Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. Presentert på ASCU-GU 2015, abstract nr. 403.
 36. Klepp, O., et al., Overall survival in renal cell carcinoma before and after intrasuction og targeted therapies: A Norwegian population based study (2002-2011). Presentert på ASCO-GU 2015, abstract 443.
 37. Armstrong, A., final clinical results of a randomized phase II international trial of everolimus versus sunitinib in non-clear-cell carcinoma (ASPEN). Presentert på ASCO 2015, abstract 4507.
 38. Smidt-Hansen, T., et al., Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013. 71(9): p. 1532-40.
 39. Motzer, R.J., et al., Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 552-62.
 40. Motzer, R.J., et al., Phase 3 Trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 2010. 116(18): p 4256-65.
 41. Motzer, R.J., et al., Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(22): p.3584-90.



Hva når PASIENTEN SPØR OM ALTERNATIV BEHANDLING?



Av Vinjar Fønnebo. Professor i forebyggende medisin, og direktør for Nasjonalt Forsknings-senter innen Komplementær og Alternativ Medisin (NAFKAM), som ligger ved UIT Norges Arktiske Universitet. Rettigheter Foto: Vinjar Fønnebo: © nifab.no.

I november 2014 viste en undersøkelse vi gjorde blant norsk helsepersonell at nesten halvparten fikk spørsmål fra kreftpasienter om alternativ behandling noen ganger i måneden.

Det viser at temaet alternativ behandling er klart relevant, både for norske kreftpasienter og helsepersonellet som behandler dem. Undersøkelsen vår viste også at helsepersonellet synes pasientene ikke er tilstrekkelig opptatt av sikkerhet, bivirkninger og risiko for interaksjoner ved slik behandling.

Samtidig mente nesten 70% av de spurte at de ikke alltid har tilstrekkelig kunnskap til å svare på pasientenes spørsmål. Når vi vet at legenes meninger og holdninger har mye å si når pasienten tar opp temaet, bør vi leger oppsøke den kunnskapsbaserte informasjonen som fins om dette temaet,

Rundt halvparten av kreftpasienter gjør bruk av alternative behandlings-tjenester eller –produkter i løpet av sitt sykdomsforløp.

eller i det minste dirigere pasientene våre til kvalitetsinformasjon om emnet.

Internett flommer over av markedsføring av alle typer alternativ behandling – norsk som utenlandsk. Samtidig fremsetter andre krass kritikk hvor hele bransjen benevnes som svindlere og sjarlataner. Hvermannsen som er på jakt etter kur og lindring kan fort bli frelst eller føle seg fremmedgjort - av begge varianter – men er til syvende og sist alltid den som tar behandlingsvalgene.

Selv leger sliter med å finne et nøytralt kunnskapsgrunnlag for gode kunnskapsbaserte råd.

NAFKAM kan bidra her, ved at vi gir både helsepersonell og pasienter tilgang til noen av verdens beste informasjonskilder når det gjelder kreft og alternativ behandling:

Vårt nettsted www.nifab.no er spesielt myntet på pasient Hvermannsen. Nettstedet har en egen temaseksjon om kreft, som er utviklet i samarbeid med Kreftforeningen. Her får hun/han ikke bare informasjon om behandlingen «virker» og er sikker, men også hva behandlingene faktisk innebærer og hvordan utøverne tenker. I tillegg vil hun/han finne nyttig informasjon om lover, regler og forskningsnytt på feltet. Hensikten er å bidra til økt pasientsikkerhet, ved at pasienten kan finne upartiske

forskningsfakta som grunnlag for sine behandlingsvalg. NIFAB.no baserer informasjonen sin på oppsummert forskning fra uavhengige biblioteker som Cochrane Library og Natural Medicines.

Også for helsepersonell har vi utviklet egne sider om kreft og alternativ behandling. På www.cam-cancer.org oppsummerer vi forskning på ikke mindre enn 70 internasjonalt brukte alternative kreftbehandlinger. Her vil leger raskt kunne finne ut av hva som skjuler seg bak en behandlings navn, om den virker, og om den er trygg å bruke. All informasjon er alltid ferskere enn 24 måneder, og alle referanser er oppgitt.

Alternativ behandling og kreft er et omdiskutert emne. NAFKAM har ingen kommersielle eller andre egeninteresser å ta vare på i dette markedet, og baserer sin informasjon på solid forskning. Etter vårt syn er alternativbransjens egen informasjon ikke tilstrekkelig som grunnlag for behandlingsvalg.

Våre nettsider, både temaside rett mot pasientene selv og www.cam-cancer.org, angir at det på nåværende tidspunkt ikke foreligger dokumentasjon for at alternative behandlingsformer påvirker kreftsykdommen direkte.



Man kan da spørre seg om alternativ behandling da egentlig har noe som helst for seg for kreftpasienter?

Selv om kreftpasienter er en av de største brukergruppene av slik behandling, er situasjonen i Norge at et svært lite mindretall velger bort konvensjonell behandling til fordel for alternativ kreftbehandling. De aller fleste benytter alternativ behandling samtidig med - som supplement til - konvensjonell behandling.

Alvorlig syke som bruker alternativ behandling mener ofte at bruk av slik behandling er en viktig måte for dem å være mer aktive og deltakende, og ta sterkere grep om sin sykdom og sin livssituasjon. De opplever dermed å leve bedre med sin sykdom.

En kritisk holdning til alternativ behandling og utøverne viser seg enda å være på sin plass:

Medieoppslag kan fremdeles vise til utøvere som beveger seg på kanten av lovverket rundt markedsføring av behandlingstjenester, og som aktivt oppsøker alvorlig syke med sine tjenester. En for unyansert kritikk, kan imidlertid bidra til at alvorlig syke som ønsker å benytte alternativ behandling provoseres og «glipper» ut av både helsevesenets anbefalte

behandling og oppfølgingsregime. Noen pasienter frasier seg kurerende konvensjonell kreftbehandling og viktig medisinsk oppfølging. Da vil den unyanserte kritiker aktivt ha bidratt til lavere pasientsikkerhet.

Så hva kan vi gjøre?

Ideelt sett skulle jeg ønske at leger som behandler kreftpasienter, av hensyn til pasientens sikkerhet, selv er de som bringer temaet alternativ behandling på banen. Pasienter har i flere undersøkelser opplyst at de ønsker råd om dette fra sin fastlege eller onkolog.

De fleste pasienter vil ikke føle seg provosert eller avvist selv om legen er tydelig på at behandlingen ikke vil påvirke kreftsykdommen direkte, dersom denne informasjonen er basert på solid forskning på effekt og sikkerhet. De vil trolig også være lydhøre for advarsler dersom behandlingen medfører kjent risiko.

Har man ikke anledning eller ønske om selv å konsultere forskningen på vegne av pasienten, kan pasienten henvises til nettstedet www.nifab.no. Er det noe du som lege ikke finner på våre nettsteder, kan du også kontakte oss med konkrete spørsmål.

*Vinjar Fønnebo, dr.med, professor I forebyggende medisin, direktør NAFKAM
Vinjar.fonnebo@uit.no*

- NAFKAM er opprettet av og finansieres av helsemyndighetene, for å undersøke om, og eventuelt hvordan, alternativ behandling kan bidra til helse og helbred.
- NAFKAM skal verken hemme eller fremme befolkningens bruk av alternativ behandling, men bidra til økt pasientsikkerhet ved å utvikle og formidle upartiske, forskningsbaserte fakta om slik behandlings effekt og sikkerhet.
- NAFKAM ligger ved det helsevitenskapelig fakultetet på UIT Norges Arktiske Universitet
- NAFKAM driver nettstedet www.cam-cancer.org som inneholder egenoppsummert forskning, myntet på helsepersonell som behandler kreftpasienter.
- NAFKAM driver også det statlige nettstedet www.nifab.no, som skal gi befolkningen et bedre beslutningsgrunnlag dersom de vurderer bruk av alternativ behandling
- På oppdrag fra Helsedirektoratet overvåker også NAFKAM utviklingen i det alternative behandlingsmarkedet, og varsler helsemyndighetene hvis de oppdager nye trender som kan true pasientsikkerheten.
- NAFKAM driver også en svartjeneste pr epost og telefon, for pasienter, pårørende og helsepersonell som har spørsmål om alternativ behandling. Telefon: 77 64 91 90, e-post: kontakt@nifab.no

Strålebehandling med karbonioner bør bli et satsningsområde for Norge



Olav Dahl, Jon Espen Dale, Marianne Brydøy
Kreftavdelingen Haukeland universitetssykehus
og Universitetet i Bergen

Det har skjedd en rivende utvikling innen medikamentell kreftbehandling de siste årene. Parallelt har det skjedd en betydelig utvikling innen teknikker for doseplanlegging og levering av fotonstråling til pasienter. Fra 1995 har vi gått gjennom faser med fokus på konformal stråling, intensitetsmodulert stråling (IMRT), volumetrisk modulert rotasjonsbehandling (VMAT), bildeveiledet stråling (image guided radiation therapy, IGRT) og stereotaktisk strålebehandling, for å nevne de viktigste. Det er beregnet at stråling kurerer 40 %, kirurgi 49 % og medikamentell behandling 11 % av de kreftpasientene som blir helbredet. I tillegg bidrar stråling vesentlig til lindring av kreftsymptomer.

Parallelt med den tekniske utviklingen av fotonstråling har det nå også skjedd mye innen partikkelterapi, særlig de siste fem årene. Internasjonale analyser indikerer at 10-15 % av pasienter som henvises til stråleterapi trolig vil ha bedre nytte av behandling med partikler enn ved konvensjonell fotonstråling (1). Helseministeren har bestemt at det planlegges for protonenheter ved de fire universitetssykehusene i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø. Protonterapi er tidligere omtalt i Onkonytt og vi vil derfor her konsentrere oss om behandling med karbonioner. Et enstemmig fagutvalg har anbefalt et kombinasjonsanlegg for karbon- og protonbehandling som den beste løsningen for Norge (1). Noen av forfatterne av denne artikkelen har deltatt på studieturer til karbonanlegg i Japan, Østerrike og Italia, to har også deltatt ved kurs i karbonbehandling («International Training Course in Carbon

Ion Radiation Therapy») i regi av de mest erfarne sentrene i Japan (Fig. 1).

Hva er karbonstråling?

Ved karbonstråling akselereres karbonioner til høye energier og partiklene kan derved nå dypt inn i pasienten. På samme måte som protonstråling, avgis det meste av energien lokalt like før partiklene bremses helt, ved den såkalte Bragg peak (topp). Karbonionene akselereres først i en tilførende linak, deretter akselereres ionene til meget høye hastigheter i en synkrotron som gjerne har en diameter på ca. 20 -25 meter. Det er derfor store bygninger i størrelsesorden 60 x 90 meter som skal til for et anlegg med flere behandlingsrom. Behandlingsstrålen kommer vanligvis som en horisontal eller vertikal stråle mot pasienten. Roterende behandling med gantry er ikke kommersielt tilgjengelig for karbonstråling, men HIT i Heidelberg har bygget egen gantry. Der er få bevegelige deler i strålingens bane og levetiden på et anlegg er anslått til minst 25 år (1). I denne oversikten vil vi først og fremst konsentrere oss om de fordelene karbonstråling representerer sammenlignet med konvensjonell fotonstråling og protonstråling.

Fysiske fordeler

Partikkelstråling gir lave effekter langs en begrenset partikkelstråle før de når Bragg

toppen, bak denne (i skyggen bak tumor) er der relativt lite stråling. Ved at energien til de innkommende partiklene i korte sekvenser kan varieres, kan man få flere Bragg top- per i ulike dyp og oppnå en jevn doseavsetning i et bestemt volum av kroppen. Dette er en utspredd Bragg topp, eller den såkalte Spread Out Bragg Peak (SOBP) (Fig. 2). Karbonstrålingen gir også meget lav spredning til sidene på vei inn til målområdet, det er beregnet en spredning på 1,5 mm på 20 cm dyp, tilsvarende er 6,5 mm for protoner (2). På den annen side gir karbonstråling, sammenlignet med protoner, noe mer dose i en «hale» etter Bragg toppen. Samlet sett gir karbonioner i mange tilfeller mindre spredning av stråling i normalvev i ytterkant av svulsten enn protoner gjør og kan derfor gis som en enda mer fokusert behandling.

Til forskjell fra fotonstråling der stråledosen ved IMRT teknikk spres ut med en relativt lav dose til alt normalvev som omgir tumorområdet, gis proton- og karbonstråling vanligvis med 1 til 3 felt som en begrenset «korridor» inn mot tumorområdet. Samlet gjør dette at integraldosen i normalt vev blir lav. Ved såkalt passiv teknikk blir dosefordelingen over målområdet formet ved hjelp av blokker og filtre. Ved nyere teknikker (aktiv skanning) formes feltene ved å skanne strålen i ulike lag over målområdet, denne



Fig. 1: Fra kurs i karbonstråling ved NIRS og Gunma, Japan oktober 2014. Karbonanlegget i Gunma i bakgrunnen. Jon Espen Dale, Olav Dahl og Odd Harald Odland fra Bergen deltok.

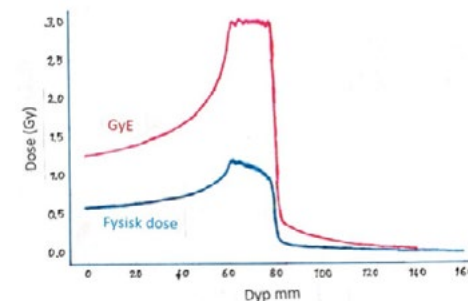


Fig. 2: Forhold mellom fysisk dose (blå linje), fysisk dose x RBE = Gy ekvivalenter (GyE) (rød linje) ved karbonstråling. Utskrift fra doseplan for karbonstråling.

teknikken gir også mindre spredt stråling til pasienten (nøytroner), da en unngår bruk av blokker og filtre.

I tillegg til å spare omkringliggende organer fra uønskede stråleeffekter, er det god grunn til å anta at man kan redusere sekundær kreftutvikling ved bruk av partikkelstråling. Av denne grunn anbefales protonstråling hos barn og unge voksne, men kan nok med fordel også benyttes til pasienter opp mot 50 år. Pga. begrenset erfaring, er karbonstråling p.t ikke anbefalt hos barn.

Biologiske effekter

Typisk for partikkelstråling er at der er relativt liten vekselvirkning mellom partiklene og vevet før partikkelstrålen når den dybden hvor partiklene (for alvor) begynner å miste fart. Fra dette sted og frem til partikkelen stopper helt opp, oppstår det til gjengjeld svært hyppige interaksjoner med vevet som gjør at det meste av energien avsettes her og danner Bragg toppen (Fig. 2). Sammenliknet med protonene, har karbonionene både større masse og ladning, noe som bidrar til en annen gunstig effekt i Bragg toppområdet: Energien avsettes nemlig svært tett langs partikkelens bane, også på cellekjernenivå. Dette gjør at karbonionet oftere klarer å kutte begge trådene når den treffer cellens DNA, spesielt er de komplekse dobbeltråddene vanskelige å reparere. Ved foton- og protonstråling, derimot, avsettes energien mer spredt omkring i cellekjernen. Dette gir gjerne flere enkelttråddbrudd i cellens DNA som er mye lettere for cellen å reparere. (Som en sammenlikning: når man jakter på elg bruker man gevær, ikke hagle). Per avsatt doseenheter blir altså den biologiske skaden større ved karbonstråling enn ved foton- og protonstråling. Mens den radiobiologiske effekten (RBE) av fotoner

Reparasjon: Lav DNA-reparasjon
Redistribusjon: Effekt uavhengig av cellesyklus
Reoksygenering: Lav OER (uavhengig av hypoksi)

Kortere behandlingstid, hypofraksjonering:
Repopulasjon redusert

Karbonterapi: Økt effekt i
Radioresistente svulster (en 5. R)

Fig. 3: Radiobiologiske fordeler med karbonstråling

settes til 1,0, antas det at protoner har en RBE på 1,1, men sannsynlig er effekten noe større i selve oppbremsingsområdet i Bragg toppen. For karbonstråling er det beregnet at RBE kan variere mellom 2 og 5 i Bragg topp området. Dette må det tas hensyn til ved dosering for å oppnå en jevn biologisk dose over målområdet. Den klinisk effektive dosen oppgis i Gray-ekvivalenter (GyE), men det er viktig å poengtere at dette ikke er en helt sammenlignbar dose i forhold til fotonbehandling. Man kan heller ikke uten videre sammenligne doser (GyE) gitt med karbonbehandling i f.eks. Japan og Tyskland da de ulike sentrene baserer seg på ulike modeller for doseberegning.

Det er også gode data for at det er tilnærmet lik strålefølsomhet for karbonioner i hypoksiske områder som i godt oksygenerte områder, i motsetning til foton- og protonstråling hvor forskjellen mellom effekt på celler som er godt versus dårlig oksygenert er en faktor på 3. Vi oppgir derfor et såkalt «oxygen enhancement ratio (OER)» på 3 for foton- og protonstråling, mens OER er tilnærmet 1 for karbonstråling. Videre tyder eksperimentelle data på at det ved karbonstråling ikke er de samme ulikheter i strålefølsomhet i de forskjellige fasene av cellesyklus som en ser ved fotoner. Disse biologiske forholdene ved karbonstråling medfører at det er mindre nytte/gevinst av å dele behandlingen opp i mange fraksjoner over mange uker slik vi i dag gir fotonstråling (Fig. 3). Det gjør at karbonbehandlingen kan gjennomføres med færre fraksjoner og i en kortere tidsperiode enn ved foton- og protonstråling. Data fra Japan viser at man trygt kan gi kortere behandlingsserier på 10-16 fraksjoner, og ved enkelte tumorer som hepatocellulær kreft gis bare 2 enkeltfraksjoner.

Kliniske resultater

Hittil er mer enn 13 000 pasienter behandlet med karbonioner (<http://ptcog.web.psi.ch>), de fleste i Japan (Tabell 1), hvor det er gjennomført over 50 systematiske kliniske (fase I og II) studier ved ulike kreftformer. Det har vært naturlig å starte med svulster som betraktes som lite strålefølsomme ved fotonbehandling. Utvalget av pasienter representerer derfor ikke de pasientene vi typisk ser i en kreftavdeling. Den systematiske utvikling av terapien som er gjort i Japan har likevel lagt et solid grunnlag for den utvikling som skjer innen feltet. I de tidlige utprøvende studiene eskalerte man dosen inntil man nærmet seg uønsket normalvestoksitet. Gjennomgående er det rapportert lavere hyppighet av bivirkninger enn det som er vanlig akseptert nivå for fotonstråling. Senere er det vist til gode behandlingsresultater for flere former for kreft, hvor vi her nevner enkelte: I hode-halsområdet eksempelvis adenoid cystisk karsinom og mucosalt melanom; chordom og chondrosarkom på skallbasis/columna, samt andre bein- og bløtvevssvulster; hepatocellulært karsinom og ved lokalavansert pankreascancer. Det er også vist svært gode resultater ved residiv av rektumcancer: Mens radikal kirurgi i slike tilfelle kan gi lokal kontroll hos 30 - 40 % av pasientene, kan lokalisert karbonstråling på samme indikasjon og også som restrålebehandling, kontrollere 90 % av lokale residiv! Resultatene for lungekreft i stadium I viste meget høy lokal kontrollrate, noe man også oppnår ved stereotaktisk fotonbehandling ved lokalisert lungekreft. Sammenlikning av doseplaner viser imidlertid mindre stråledoser i normalt lungevev ved karbonstråling. Dette er nevnt som eksempler, se ellers Tabell 1 som gir en oversikt over diagnoser behandlet i Japan. Som det fremgår av Tabell 1 er

Tabell 1 Oversikt over svulster behandlet ved NIRS, National Institute of Radiological Sciences, Chiba Japan fram til 2012 (2).			
Prostatakreft	1726	Øyemelanom	128
Bein- og bløtvevs-svulster	903	Svulster i sentralnervesystemet	106
Hode- og halskreft	848	Skallebasissvulster	85
Lungekreft	737	Gastrointestinal kreft	71
Leverkreft	451	Abdominale lymfeknuter	53
Pankreaskreft	352	Tårekjertelsvulster	22
Gynekologisk kreft	207	Andre	1269

karbonstråling tatt i rutinebruk i Japan ved en rekke kreftformer.

Et Karbonsenter i Norge?

Det finnes i dag 4 anlegg i drift og 1 under bygging for karbonstråling i Japan som har vært foregangslandet på området, hvor første behandling ble gitt i 1994 ved National Institute of Radiological Sciences (NIRS) i Chiba. Det er også karbonanlegg i Tyskland («HIT» i Heidelberg) og i Italia (CNAO i Pavia nær Milano), og det tas i bruk anlegg i Østerrike (MedAustron i Wiener Neustadt) i 2016. I tillegg er det to anlegg i Kina. Det er sterkt ønskelig at også norske pasienter som har spesifikke svulster med lav sannsynlighet for helbredelse ved den behandling vi nå kan tilby, får mulighet til denne behandlingen i Norge. Vi har innledet forskningssamarbeid og inngått intensjonsavtaler om nært forskningssamarbeid med flere ledende sentra i verden på dette feltet. Karbonbehandling har et potensiale til å helbrede flere kreftpasienter, og vi mener et nasjonalt karbonanlegg for behandling, forskning og videreutvikling innen dette feltet bør være et satsningsområde for Norge. Vi ønsker å delta i konkurransen om å få det nasjonale karbonanlegget lagt til Bergen. Selve anleggskost-

nadene er høye, men levetiden til et anlegg er lang. Som et eksempel kan det nevnes at den mest omfattende stråling med fotoner med dagens standardbehandling for prostatakreft koster i Norge 160 000 kr. Til sammenligning så koster tilsvarende behandling med karbonstråling i Japan 200 000 kr (2). Sammenlignet med utgiftene til nye palliative medikamenter i sluttfasen av en kreftsykdom blir kostnadene ikke avskrekkende.

Referanser

1. Planlegging av norsk senter for partikkelterapi. Utarbeidet av Helse Vest i samarbeid med Helse Sør-Øst, Helse Midt-Norge, Helse Nord og Helsedirektoratet.
2. Carbon-ion radiotherapy. Principles, practices, and treatment planning. Tsujii, Kamada T, Shirai T, Noda K, Tsuji H, Karasawa K. Springer Verlag, 2014, pp 1-312.
3. Schulz-Ertner d, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier beams. J Clin Oncol 2007;25:953-64.
4. Suit H, DeLaney T, Goldberg S, et al. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. Radiother Oncol 2010;95:3-22.

NOF ESTRO kurs stipend for 2015



NOF har avsatt 100.000 kr for å styrke stråleterapien i form av stipend for deltagelse i ESTRO kurs i 2015:

<http://www.estro.org/school/courses/FirstLevel/Live+courses>

NOF dekker inntil 15.000 kr av dokumenterte utgifter til kursavgift, reise og opphold*.

Søknaden skal inneholde navn, stilling, arbeidssted, opplysninger om kurset det søkes for og estimert kostnadsoversikt.

Stipendet utbetales innen 3 måneder etter reisen etter innsendt kursavgift faktura / reiseregning med kvitteringer.

*Reise og opphold dekkes etter retningslinjer fra legeforeningens fond III: " Utgifter til overnatting refunderes med inntil kr 950 per natt innenlands, og inntil kr 1100 for overnatting i utlandet. Rimeligste reisemåte skal benyttes. Drosje refunderes kun i særskilte tilfeller. Diettutgifter refunderes ikke. "

NOF inviterer sine medlemmer til å søke ESTRO kurs stipend.

Søknaden sendes til NOF ved styremedlem Arne Berg: arne.stenrud.berg@gmail.com og vil bli vurdert fortløpende.

Annonse

Annonse

Egil Støre Blix forsvarte 16. januar 2015 avhandlingen “Advanced flow cytometry to study signaling pathways and predict outcome in B cell malignancies” for ph.d.-graden i medisin ved Universitetet i Tromsø.

”Advanced flow cytometry to study signaling pathways and predict outcome in B cell malignancies”

Veiledere: Professor Anne Husebekk, overlege Arne Kolstad, og seniorforsker June H. Myklebust.



Risikofaktorer for tidlig død av lymfekreft-sykdommene småcellet lymfocytært lymfom og marginalsone lymfom eller av blodkreft-sykdommen myelomatose kan i løpet av timer påvises ved hjelp av flow-cytometry metode.

Pasienter med kreftsykdommene småcellet lymfocytært lymfom, marginalsone lymfom og myelomatose har svært varierende prognose hvor enkelte pasienter kan leve i mange år etter diagnose mens andre pasienter er utsatt for rask forverring og død som følge av sykdommen. Dette forsknings-prosjektet har vært et samarbeid med forskere ved Radiumhospitalet, St. Olavs sykehus og Stanford universitetet hvor forfatterne har ønsket å identifisere risikofaktorer for tilbakefall av sykdom og senere død hos pasienter med blod og lymfekreft.

Ved hjelp av flow-cytometry teknikk er det analysert celler i nedfryste lymfeknute-prøver fra pasienter med småcellet lymfocytært lymfom og marginalsone lymfom samt nedfryste stamcelle-prøver fra pasienter med myelomatose behandlet med høydosebehandling med stamcelle-støtte. Denne teknikken kan i løpet av timer gi informasjon om mange ulike markører både på utsiden og innsiden celler i blod og lymfevev. Forfatterne fant en undergruppe av kreft-celler hos pasienter med småcellet lymfocytært lymfom og marginalsone lymfom karakterisert av tapt signaloverføring fra den unike B-celle reseptoren på kreftcellenes overflate og inn til cellens kjerne. Pasienter med stor andel kreftceller i denne undergruppen hadde større risiko for tidlig død som følge av kreftsykdommen. Videre fant de en liten og unik undergruppe av blodkar-stamceller (endotel progenitorceller) blant stamcellene hos pasienter med myelomatose. Denne undergruppen med blodkar-stamceller var assosiert med risiko for raskt tilbakefall og død av myelomatose etter høydosebehandling med stamcellestøtte. Funnene bidrar til fundamentet for utvikling av nye behandlingsstrategier og -teknikker for blod- og lymfekreft.

Cand. med. Svein Joar A. Johnsen disputerte fredag 9. januar 2015 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen:

”Malignant lymphoma in primary Sjögren’s syndrome”



Veileder Professor Roald Omdal

Primært Sjögrens syndrom er en autoimmun sykdom som fører til kronisk betennelse i spytt- og tårekjertler. Det er en økt forekomst av lymfekreft (B-celle lymfom), spesielt av subtypen MALT-lymfom og er oftest lokalisert til spyttkjertler. Gjeldende hypotese er at lymfom utvikles gjennom klonal seleksjon som skyldes kronisk stimulering av B-celler. I tillegg er funn av germinalsenter-liknende strukturer i spyttkjertler blitt assosiert med lymfomutvikling. Målsettingen med arbeidet har vært å undersøke hvor ofte lymfom opptrer hos pasienter med primært Sjögrens syndrom, samt avdekke mulige mekanismer for lymfomutvikling.

I avhandlingen finner Johnsen at pasienter med primært Sjögrens syndrom har en ni ganger større risiko for lymfom sammenlignet med normalbefolkningen, og risikoen øker med varigheten av Sjögrens syndrom. I en genetisk studie finnes assosiasjon mellom markører i gener som koder for cytokiner og funn av germinalsenter-liknende strukturer i spyttkjertler. Studie av vevsblokker fra spyttkjertler kan ikke bekrefte noen sammenheng mellom lymfom og klonal seleksjon av B-celler eller dannelse av germinalsenter-liknende strukturer, men antyder at det kan finnes flere forskjellige typer infiltrateter i spyttkjertlene. I tillegg er det en sammenheng mellom lymfom og nedregulering av tumor-suppressor proteinet A20 i B-celler i spyttkjertler. Lavt uttrykt A20 protein er også assosiert med fravær av germinalsenter-liknende strukturer i spyttkjertlene.

Oppsummert har pasienter med primært Sjögrens syndrom ni ganger høyere risiko for lymfom enn normalbefolkningen. En genetisk assosiasjon støtter hypotesen om at pasienter med germinalsenter-liknende strukturer representerer en egen sykdomsentitet, og nedregulering av proteinet A20 kan være en mekanisme for dannelse av lymfom hos pasienter med denne sykdommen.

Øyvind Holme, gastroenterolog ved Sørlandet sykehus Kristiansand, disputerte for PhD graden ved Universitetet i Oslo den 2. juni 2015:

”Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer”

Screening reduserer forekomst og dødelighet av tarmkreft



**Veileder: Professor Michael Bretthauer
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi, Institutt for helse og samfunn, Universitet i Oslo**

Tykktarmskreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge. Årlig får nesten 4000 nordmenn sykdommen, og 1600 dør. Tarmkreft utvikles fra polypper, som er godartede utvekster i tarmslinhinnen. Ved forebyggende undersøkelse (screening) med tarmkikkert kan man finne og fjerne polypene og dermed redusere forekomst og død av tarmkreft.

I sin avhandling ”Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer” har Øyvind Holme og medarbeidere vist at man ved en enkel tarmkikkert undersøkelse av den nederste delen av tykktarmen reduserer forekomst av tarmkreft med 20% og dødelighet av tarmkreft med 27%. Mer enn 20 000 personer fra Oslo og Telemark i alderen 50-64 år ble invitert til å delta i studien i perioden 1999-2001 og fulgt opp til og med 2011. Personer helt nede i 50-års alder hadde effekt av undersøkelsen.

I Norge er det ikke noe landsomfattende tilbud til befolkningen om screening for tarmkreft, i motsetning til de fleste andre vestlige land. Funnene fra studien er viktige for norske helsepolitikere når man skal avgjøre om også nordmenn skal tilbys forebyggende undersøkelse for tarmkreft.

Cand. med. Janne Beathe Kjersem disputerte 11. juni 2015 for PhD graden ved Institutt for klinisk medisin med avhandlingen:

”Metastatic colorectal cancer – implications of single nucleotide polymorphisms and circulating microRNAs on treatment outcome”

Hovedveileder: Professor Elin Kure, Seksjon for kreftgenetikk, Institutt for kreftforskning, Oslo universitetssykehus

Medveiledere: Overlege dr.med. Tone Ikdahl, Akershus universitetssykehus og Professor Kjell Magne Tveit, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus



I Norge registreres det omtrent 4000 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm hvert år, som nest hyppigste kreftform hos menn og kvinner. Overlevelsen er forskjellig i forhold til utbredelsen ved diagnosetidspunkt. Tilnærmet 10% av pasientene er i live etter fem år hvis det foreligger spredning til fjerne organer. Den vanligste behandlingen til pasienter med fjernspredning er cellegift med eventuelt tillegg av anti-stoffbehandling. Hovedhensikten med behandlingen er ikke kurasjon, men å lindre symptomer, samt hindre progresjon av sykdommen.

Ikke alle pasienter har effekt av behandlingen og får ledsagende unødvendige bivirkninger. Det er derfor ønskelig å kunne predikere terapierespons for å kunne gi den mest effektive behandlingen til hver enkelt pasient.

I sin avhandling ”Metastatic colorectal cancer – implications of single nucleotide polymorphisms and circulating microRNAs on treatment outcome” har Janne Beathe Kjersem og medarbeidere studert medfødte genvariasjoner (single nucleotide polymorphisms) og små genregulerende molekyler (microRNA) i blodprøver fra pasienter med tykk- og endetarmskreft med fjernspredning som var inkludert i en nordisk studie, NORDISK VII studien. I NORDISK VII studien undersøkte man om antistoffet cetuximab gav tilleggseffekt til standard cellegiftbehandling (Nordisk FLOX).

Resultatene viser at enkelte medfødte genvariasjoner som påvirker omsetningen av cellegiften oxaliplatin og reparasjon av DNA kan forutsi progresjonsfri overlevelse. Arbeidet viser videre at forhøyet uttrykk av enkelte microRNA kan forutsi progresjonsfri og total overlevelse. Hvis funnene blir bekreftet i ytterligere studier kan markørene på sikt bli implementert i klinisk praksis og bidra til å øke effektiviteten av behandlingen for denne pasientgruppen.

Kliniske onkologiske studier i Norge

Oversikten viser studier som for tiden inkluderer kreftpasienter i Norge og som er registrert i ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) per 20. mai 2015. Søkeordene som er benyttet er «cancer» og «Norway». Studiene er gruppert under type cancer. Både medisinske og kirurgiske studier presenteres.

Av Eva Hofsl , Spesialist i onkologi, overlege St. Olavs Hospital,  rstemananuensis NTNU, eva.hofsl @stolav.no



COLORECTAL CANCER

Nordic 8 - A Phase II Trial

NCT01867697
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01867697?term=NCT01867697&rank=1>

Sponsor: Per Pfeiffer

Purpose: Nordic randomized phase II trial which evaluates whether biweekly cetuximab with alternating FOLFIRI and mFOLFOX6 is more effective than biweekly cetuximab with continuously FOLFIRI in patients with potential resectable KRAS wildtype metastatic colorectal cancer.

Contact: *Per Pfeiffer, Professor, +45 6541 1590*
per.pfeiffer@ouh.regionsyddanmark.dk
Contact: *Camilla Qvortrup, MD, PhD +45 6541 4852*

Study of LGX818 and Cetuximab or LGX818, BYL719, and Cetuximab in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer

NCT01719380
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01719380?term=NCT01719380&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals

Purpose: This study will assess the safety and efficacy of LGX818 when combined with cetuximab or combined with cetuximab and BYL719 in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, 1-888-669-6682*

Modufolin  in Combination With 5-Fluorouracil Alone or Together With Oxaliplatin or Irinotecan in Colorectal Cancer

NCT02244632

Sponsor: Isofol Medical AB

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02244632?term=NCT02244632&rank=1>

Purpose: The purpose is to characterise the tolerability of Modufolin in combination with 5-FU, in combination with 5-FU

and Oxaliplatin and in combination with 5-FU and Irinotecan in patients with advanced metastatic colorectal (Stage IV).

Contact: *Louise Kvistgaard, +46 (0) 707 505 567*
louise.kvistgaard@isofolmedical.com

A Longitudinal Study of Colorectal Cancer Patients With Metastatic Disease in Middle-Norway

NCT02395224
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02395224?term=NCT02395224&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology

Purpose: The main objective is to provide original research results that may change clinical practice related to metastatic colorectal cancer. The study will evaluate treatment and patient care at different stages of the disease trajectory and the use of health care for this large group of patients.

Contact: *Are Korsnes Kristensen, md, +47 72825755*
are.kristensen@ntnu.no

Pilot Study of a National Screening Programme for Bowel Cancer in Norway

NCT01538550
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01538550?term=NCT01538550&rank=1>

Sponsor: Norwegian Department of Health and Social Affairs

Purpose: The Norwegian government has funded a pilot study of a national colorectal cancer screening programme. This implies initiation of a screening pilot in the catchment area for two hospitals in Norway.

Sequencing to Identify Gene Variants in Familial Colorectal Cancer

NCT01904630
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01904630?term=NCT01904630&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology

Purpose: The project will use exome sequencing to search for genetic predispositions for familial colorectal cancer (CRC).

Contact: *Finn Drabl s, PhD / Prof, finn.drabl s@ntnu.no*

Effect of the New Norwegian Food Based Dietary Guidelines on Chronic Diseases in Colorectal Cancer Survivors (NFS)

NCT01570010
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01570010?term=NCT01570010&rank=1>

Sponsor: University of Oslo

Purpose: The aim of this study to examine whether an intensive dietary intervention affects health measures and development of lifestyle diseases in colorectal cancer survivors.

Contact: *Rune Blomhoff, PhD, rune.blomhoff@medisin.uio.no*

Neoadjuvant Chemotherapy Versus Standard Treatment in Patients With Locally Advanced Colon Cancer

NCT01918527

Sponsor: Vejle Hospital

Purpose: The purpose of this study is to compare 3 cycles of neoadjuvant (preoperative) chemotherapy + operation with the standard treatment of locally advanced colon cancer, which is operation + 8 cycles of (adjuvant) chemotherapy.

Contact: *Olav Dahl, MD, olav.dahl@helse-bergen.no*

Liver Transplantation and Colorectal Cancer

NCT01479608
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01479608?term=NCT01479608&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: The investigators will conduct a randomized controlled trial to explore whether liver transplantation in selected patients with liver metastases from CRC can obtain significant life extension and better health related quality of life compared to patients receiving surgical resection.

Contact: *Svein Dueland, MD, 22934000 ext 47*
svein.dueland@ous-hf.no

The Northern-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC)

NCT00883792
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883792?term=NCT00883792&rank=1>

Sponsor: Norwegian Department of Health and Social Affairs

Purpose: NordICC is a randomised trial investigating the effect of colonoscopy on CRC incidence and mortality.

Contact: *Michael Bretthauer, MD PhD*

michael.bretthauer@riks hospitalet.no

Contact: *Geir Hoff, MD PhD, hofg@online.no*

Locally Advanced Rectal Cancer - Exfoliated Peritoneal Tumor Cells (LARC-EX)

NCT02113384
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02113384?term=NCT02113384&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: In this study the investigators aim to determine the presence of exfoliated tumor cells in peritoneal lavage samples from patients undergoing surgery for LARC.

Contact: *Kjersti Flatmark, MD PhD, + 47 22 78 18 63*

Kjersti.Flatmark@rr-research.no

Contact: *Annette T Kristensen, PhD, + 47 22 78 23 12*

atj@ous-hf.no

Rectal Cancer And Pre-operative Induction Therapy Followed by Dedicated Operation. The RAPIDO Trial

NCT01558921
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01558921?term=NCT01558921&rank=1>

Sponsor: University Medical Centre Groningen

Purpose: The investigators hypothesize that preoperative systemic chemotherapy combined with short-course radiotherapy (5 days) will result in an increased survival. The investigators will compare this with the standard treatment of neoadjuvant chemoradiation followed by TME surgery and optional adjuvant chemotherapy.

Contact: *C. Kersten, christian.kersten@ssbf.no*

Contact: *M. Gr nlie Guren, UXARUR@ous-hf.no*

Assessment of Clinically Related Outcomes and Biomarker Analysis for Translational Integration in Colorectal Cancer (ACROBATICC)

NCT01762813
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01762813?term=NCT01762813&rank=1>

Sponsor: Helse Stavanger HF

Purpose: A prospective, observational study on clinical outcomes of surgical management of primary and metastatic colorectal cancer.

Contact: *Hanne R. Hagland, PhD, 92297672 ext 47*

hannehagland@gmail.com

Peritoneal Surface Malignancies - Characterization, Models and Treatment Strategies (PSM)

NCT02073500
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073500?term=NCT02073500&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: The aim of this study is to identify biomarkers of disease recurrence and prognosis to optimize patient selection for treatment with cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), and through animal models to explore

different treatment strategies for peritoneal surface malignancies (PSM).

Contact: *Kjersti Flatmark, +47 22 78 18*

Kjersti.Flatmark@rr-research.no

Contact: *Annette Torgunrud Kristensen, PhD, +47 22 78 23 12*
atj@ous-hf.no

Immunotoxin in Peritoneal Carcinomatosis- ImmunoPeCa Trial

NCT02219893

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02219893?term=NCT02219893&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: The purpose of this study is through a phase I/II clinical trial to assess the safety and toxicity of intraperitoneally administered MOC31PE immunotoxin, given on the 1.postoperative day after cytoreductive surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for peritoneal metastases from colorectal cancer (CRC).

Contact: *Kjersti Flatmark, MD PhD, 22934000 ext +47*

kjersti.flatmark@rr-research.no

Contact: *Svein Dueland, MD PhD, 22934000 ext +47*
svedue@ous-hf.no

Functional MRI of Hypoxia-mediated Rectal Cancer Aggressiveness (OxyTarget)

NCT01816607

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816607?term=NCT01816607&rank=1>

Sponsor: University Hospital, Akershus

Purpose: The purpose of this study is to establish a reliable method for detection of rectalcancer patients with aggressive tumor at risk of metastatic disease and death by functional MRI.

Contact: *Kathrine Røe, PhD, kathrine.roe@ahus.no*

Contact: *Anne H Ree, MD, PhD, a.h.ree@medisin.uio.no*

Safe D3 Right Hemicolectomy for Cancer Through Multidetector Computed Tomography (MDCT) Angio

NCT01351714

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01351714?term=NCT01351714&rank=1>

Sponsor: Sykehuset i Vestfold HF

Purpose: This study aims to compare patients operated more radically through use of preoperative CT which maps the lymph nodes draining the affected area with patients operated in the standard way.

Contact: *Dejan Ignjatovic, MD, PhD, dexexer01@hotmail.com*

Contact: *Bojan Stimec, MD, PhD, bojan.stimec@gmail.com*

Health Related Quality of Life After Surgery and Oncological Treatment of Colorectal Liver Metastases (HQOL)

NCT01587976

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01587976?term=NCT01587976&rank=1>

Sponsor: Haukeland University Hospital

Purpose: The purpose of this trial is to study health related quality of life (HQoL)after resection of colorectal liver metastases combined with perioperative chemotherapy.

Contact: *Jon-Helge Angelsen, MD, jhangelsen@gmail.com*

Contact: *Asgaut Viste, Professor, asgaut.viste@helse-bergen.no*

Partial Liver Segment 2/3 Transplantation Study

NCT02215889

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215889?term=NCT02215889&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: The patients will receive hepatectomy as a 2 stage procedure. In the first surgical procedure liver segments 2-3 are removed and liver donor segments 2-3 inserted. After growth of donor segments 2-3, the remaining liver segments of the recipient are removed. The patient will at this time have only donor liver tissue in place.

Contact: *Svein Dueland, MD,Ph.D. 22935789 ext +47,*

svedue@ous-hf.no

ALPPS Versus PVE/PL (LIGRO)

NCT02215577

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215577?term=NCT02215577&rank=1>

Sponsor: Regionalt Cancercentrum Väst

Purpose: Comparison of two different models of liver growth stimulation in advanced colorectal liver metastatic disease, (LIGRO Trial) enabling liver resection. Overall goal is to evaluate if the ALPPS approach is superior to PVE in enabling patients, primarily unresectable due to inadequate FLR, to be resected and reach an R0 situation with an acceptable level of complications and perioperative mortality.

Contact: *Bard Rosak, MD, PhD, brosok@ous-hf.no*

LOTCOL Study: Local Treatment of Colo-rectal Liver Met

NCT01867918

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01867918?term=NCT01867918&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: In this study the investigators will include colo-rectal cancer (CRC) patients starting last line of standard palliative chemotherapy. The hypothesis is that local treatment in addition to systemic treatment will increase time to progression, progression

free survival and overall survival compared to patients who receive systemic chemotherapy only.

Contact: *Svein Dueland, MD PhD, 22934000 ext +47*

svein.dueland@ous-hf.no

Oslo Randomized Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Metastases Study (Oslo-CoMet)

NCT01516710

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516710?term=NCT01516710&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: The purpose of the study is to compare outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases in a prospective and randomized study.

Contact: *Bjørn Edwin, MD, PhD, bjoedw@ous-hf.no*

Contact: *Åsmund A Fretland, MD, aafret@ous-hf.no*

OTHER GI MALIGNANCIES

Botulinum Toxin for Stomach Cancer Treatment

NCT01822210

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01822210?term=NCT01822210&rank=1>

Sponsor: St. Olavs Hospital

Purpose: In this pilot study Botox injections will be given by gastroscopy in both the tumor and the surrounding stomach wall. The purpose of the study is to obtain data needed to calculate sample size in a larger controlled trial.

Contact: *Jon Erik Grønbech, MD, PhD, jon.e.gronbech@ntnu.no*

Contact: *Goran T Andersen, MD, goran.t.andersen@ntnu.no*

Anal Cancer Radiotherapy Study (ANCARAD)

NCT01937780

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01937780?term=NCT01937780&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: This is a prospective study of patients receiving radiotherapy or chemoradiotherapy for analcancer. The main purpose of the study is to increase the knowledge of anal cancer treatment, improve treatment results, and improve anal cancer survivor care.

Contact: *Marianne G Guren, MD, PhD*

marianne.gronlie.guren@ous-hf.no

Contact: *Morten Brændengen, MD, PhD*

morten.braendengen@ous-hf.no

BREAST CANCER

Predictors for Response to Dose-dense Docetaxel and Epirubicin Breast Cancer (MEDOBREC)

NCT00496795

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00496795?term=NCT00496795&rank=1>

Sponsor: University of Bergen

Purpose: Molecular markers predicting response to dose dense chemotherapy with epirubicin and docetaxel in sequence for locally advanced breast cancer.

Contact: *Hans Petter Eikesdal, MD PhD, +47 55 97 20 10,*

hans.petter.eikesdal@helse-bergen.no

Contact: *Hans P Eikesdal, MD, 004755972010*

hans.petter.eikesdal@helse-bergen.no

Energy Balance and Breast cancer Aspects-II (EBBA-II)

NCT02240836

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240836?term=NCT02240836&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital

Purpose: The purpose of this study is to determine whether a 12 month exercise program comprised of strength and endurance training among newly diagnosed breast cancer patients undergoing adjuvant therapy, will influence factors associated metabolic profile, tumor growth and cardiopulmonary function.

Contact: *Inger Thune, MD. PhD, inger.thune@uit.no*

Magnetic Resonance (MR) Spectroscopy of Breast Cancer Tissue

NCT00184210

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00184210?term=NCT00184210&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology

Purpose: Breast cancer tissue is collected from women undergoing scheduled surgery for breast cancer. The tissue specimen are analyzed by MR spectroscopy. After MR, the intact tissue specimen can be analyzed by other methods, such as histopathology. The MR spectral profiles are compared to clinical findings such as the patients diagnosis, lymph node status and tumor size.

Contact: *Beathe Sitter, PhD, +47 73 55 13 53, beathesi@ntnu.no*

Contact: *Tone F Bathen, PhD, +47 73 86 38 44, tone.bathen@ntnu.no*

A Study of Kadcyla (Trastuzumab Emtansine) Plus Perjeta (Pertuzumab) Following Anthracyclines in Comparison With Herceptin (Trastuzumab) Plus Perjeta and a Taxane Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer

NCT01966471

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01966471?term=NCT01966471&rank=1>

Sponsor: Hoffmann-La Roche

Purpose: This two-arm, randomized, open-label, multicenter study will evaluate the efficacy and safety of Kadcyla (trastuzumab emtansine, also known as T-DM1) in combination with Perjeta

(pertuzumab) versus Herceptin (trastuzumab) in combination with Perjeta and a taxane as adjuvant therapy in patients with HER2-positive primary invasive breast cancer.
Contact: *Reference Study ID Number: BO28407 www.roche.com/about_roche/roche_worldwide.htm global.rochegentechtrials@roche.com*

A Phase III Study of BKM120 With Fulvestrant in Patients With HR+,HER2-, AI Treated, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Progressed on or After mTORi (BELLE-3)
NCT01633060
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01633060?term=NCT01633060&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Purpose: This study will evaluate whether the addition of daily BKM120 to fulvestrant is effective and safe in treating patients with HR+, HER2-, AI treated locally advanced or metastatic breast cancer who progressed on or after mTor inhibitor based treatment.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, 1-888-669-6682*

A Study Evaluating Perjeta (Pertuzumab) Combined With Herceptin (Trastuzumab) and Standard Anthracycline-based Chemotherapy in Patients With HER2-positive Locally Advanced, Inflammatory, or Early-stage Breast Cancer.
NCT02132949
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02132949?term=NCT02132949&rank=1>

Purpose: This multicenter, non-randomized, open-label, phase II study is designed to evaluate the safety and efficacy of Perjeta in combination with Herceptin and anthracycline-based chemotherapy as neoadjuvant treatment in patients with HER2-based locally advanced, inflammatory, or early-stage breast cancer.
Contact: *Reference Study ID Number: WO29217 www.roche.com/about_roche/roche_worldwide.htm global.rochegentechtrials@roche.com*

Safety of Breast Conserving Treatment in Locally Advanced Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Treatment (NeoBCT)
NCT02017496
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017496?term=NCT02017496&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital
Purpose: The study explores the safety of breast conserving treatment (BCT)(defined as complete removal of tumor deposits) after neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer.
Contact: *Bjørn Naume, Professor, +47 22934000 bna@ous-bf.no*

Hypofractionated Loco-regional Adjuvant Radiation
NCT02384733
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02384733?term=NCT02384733&rank=1>

Sponsor: Danish Breast Cancer Cooperative Group
Purpose: The purpose of the study is to investigate the difference in late radiation morbidity between hypofractionated and normofractionated loco-regional breast irradiation irrespective of mastectomy or lumpectomy. In patients who a candidates for a boost, the boost will be provided as a simultaneous integrated boost.
Contact: *Birgitte V. Offersen, MD, Ph.D, +45 7846 2547 birgoffe@rm.dk*
Contact: *Hanne M. Nielsen, MD, Ph.D, +45 7846 2547 haniesen@rm.dk*

PROSTATE CANCER

Curative Image Guided Radiotherapy for Prostate Cancer (RIC)
NCT01550237
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01550237?term=NCT01550237&rank=1>

Sponsor: St. Olavs Hospital
Purpose: The primary aim of the present trial is to investigate whether CT- IGRT and consequently reduced safety margins reduces the rectal side effects from curative, high dose radiotherapy in prostate cancer.
Contact: *Jo Å Lund, MD PhD, +47 73867830 jo-asmund.lund@stolav.no*
Contact: *A Solberg, MD, +47 72825359, arne.solberg@ntnu.no*

Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Compared to Placebo and Abiraterone Acetate for Men With Cancer of the Prostate When Medical or Surgical Castration Does Not Work and When the Cancer Has Spread to the Bone, Has Not Been Treated With Chemotherapy and is Causing no or Only Mild Symptoms (ERA 223)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02043678?term=NCT02043678&rank=1>

Sponsor: Bayer
Purpose: To determine if the addition of radium-223 dichloride to standard treatment is able to prolong life and to delay events specific for prostate cancer which has spread to the bone, such as painful fractures or bone pain which needs to be treated with an X-ray machine.
Contact: *Bayer Clinical Trials Contact clinical-trials-contact@bayerhealthcare.com*
Contact: *For trial location information (Phone Menu Options ‘3’ or ‘4’), (+)1-888-84 22937*

A Study to Assess the Benefit of Treatment Beyond Progression With Enzalutamide in Men Who Are Starting Treatment With Docetaxel After Worsening of Their Prostate Cancer When Taking Enzalutamide Alone (PRESIDE)
NCT02288247
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02288247?term=NCT02288247&rank=1>

Sponsor: Astellas Pharma Europe Ltd.
Purpose: The purpose of the study is to understand if there is benefit in continued treatment with a medicine called enzalutamide, when starting treatment with docetaxel and prednisolone (a standard chemotherapy for prostate cancer), after the prostate cancer has gotten worse when treated with enzalutamide alone.
Contact: *Medical Affairs Europe, +44(0)20 3379 8000 Astellas.registration@astellas.com*

Vaccine Therapy in Curative Resected Prostate Cancer Patients
NCT01197625
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01197625?term=NCT01197625&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital
Purpose: In this study the investigators will include patients with high risk of PSA relapse scheduled to receive curative surgical treatment.
Contact: *Svein Dueland, MD PhD, svein.dueland@radiumhospitalet.no*

A Study of ARN-509 in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (SPARTAN)
NCT01946204
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204?term=NCT01946204&rank=1>

Sponsor: Aragon Pharmaceuticals, Inc.
Purpose: The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of ARN-509 in adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer.
Contact: *JNJ.CT@sylogent.com*

Pre-operative PET-MR of High Risk Prostate Cancer Patients for Assessment of Cancer Aggressiveness and Lymph Node Status
NCT02076503
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076503?term=NCT02076503&rank=1>

Sponsor: St. Olavs Hospital
Purpose: The overall aim of the project is to improve the investigators ability to provide individually tailored treatment to prostate cancer patients.

The study will include 32 men with high-risk prostate cancer, who are eligible for radical prostatectomy.
Contact: *Ola Dalsegg Saether, MD, +47 73868370 ola.d.sether@ntnu.no*
Contact: *Tone F Bathen, PhD prof, tone.f.bathen@ntnu.no*

OTHER UROLOGICAL MALIGNANCIES

Adjuvant Bleomycin, Etoposide and Cisplatin (BEP) Versus Carboplatin in Stage I Seminomatous Testicular Cancer (SWENOTECA-ABC)
NCT02341989
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02341989?term=Adjuvant+Bleomycin%2C+Etoposide+and+Cisplatin+%28BEP%29+Versus+Carboplatin+in+Stage+I+Seminomatous+Testicular+Cancer+%28SWE NOTECA-ABC%29&rank=1>

Sponsor: St. Olavs Hospital
Purpose: The overall aim is to investigate whether one course of adjuvant BEP have a lower relapse rate than one course of adjuvant carboplatin AUC7.
Contact: *Torgrim Tandstad, MD PhD, +47 72826166 torgrim.tandstad@stolav.no*

A Norwegian Observational Trial Evaluating the Treatment of Advanced Renal Cell Cancer Patients Under Treatment of Afinitor (OSAT)
NCT01390519
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01390519?term=NCT01390519&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Purpose: This is a Norwegian prospective registration, observational study of patients with advanced renal cell cancer on Afinitor treatment after failure of one Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) (e.g. sunitinib or sorafenib). The goal is to document the treatment algorithm of these patients in Norway and the efficacy and tolerability of Afinitor® in a pure 2.line setting.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, +41-61-324-1111*

A Study of MPDL3280A Compared With Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer
NCT02302807
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302807?term=NCT02302807&rank=1>

Sponsor: Hoffmann-La Roche
Purpose: This is a Phase III, global, multicenter, open-label, two-arm, randomized, controlled study designed to evaluate the efficacy and safety of MPDL3280A compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer (UBC) who have progressed during or following a platinum-containing regimen.

Contact: *Reference Study ID Number: GO29294*
www.rocche.com/about_roche/roche_worldwide.htm,
888-662-6728 (U.S. Only)
global.rochehenentechtrials@roche.com

LUNG CANCER

AZD929I Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell LungCancer (AURA3)

NCT02151981
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981?term=NCT02151981&rank=1>

Sponsor: AstraZeneca
Purpose: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD929I versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene.
Contact: *AstraZeneca Clinical Study Information Center*
1-877-240-9479, information.center@astrazeneca.com
Contact: *Cancer Study Locator, 1-877-400-4656*
astrazeneca@emergingmed.com

Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination With Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer.

NCT01336634
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336634?term=NCT01336634&rank=1>

Sponsor: GlaxoSmithKline
Purpose: This is a Phase II, non-randomized, open-label study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dabrafenib administered as a single agent and in combination with trametinib in stage IV disease to subjects with BRAF mutant advanced non-small cell lung cancer.
Contact: *US GSK Clinical Call Center, 877-379-3718*
GSKClinicalSupportHD@gsk.com

A Randomized Phase 3 Study of MPDL3280A (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared to Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "OAK"

NCT02008227
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008227?term=NCT02008227&rank=1>

Sponsor: Hoffmann-La Roche
Purpose: This global, multicenter, open-label, randomized, controlled study will evaluate the efficacy and safety of MPDL3280A compared with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure with platinum-containing chemotherapy.
Contact: *Reference Study ID Number: GO28915*
www.rocche.com/about_roche/roche_worldwide.htm
888-662-6728 (U.S. Only), global.rochehenentechtrials@roche.com

Lung Function Changes After Curative Targeted Radiotherapy of Non-small-cell Lung Carcinoma

Sponsor: Sykehuset i Vestfold HF
Purpose: The investigators want to assess whether curative radiotherapy for lung cancer leads to permanently reduced lung function, and to assess the predictive value of pulmonary function tests for the development of a permanent reduction in lung function after curative radiotherapy.
Contact: *Janna Berg, MD, jannaberg1@gmail.com*
Contact: *Åslaug Helland, Ph.D., aslaug.helland@gmail.com*

Pemetrexed in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: at Progression vs Maintenance Therapy After Induction Chemotherapy (IDA)

NCT02004184
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004184?term=NCT02004184&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology
Purpose: The overall aim of this study is to investigate whether immediate maintenance pemetrexed therapy prolongs survival compared to observation and pemetrexed therapy at progression in patients with advanced NSCLC.
Contact: *Bjørn H Grønberg, MD PhD, bjorn.h.gronberg@gmail.com*
Contact: *Sveinung Sørhaug, MD PhD, sveinung.sorhaug@gmail.com*

Two Schedules of Hyperfractionated Thoracic Radiotherapy in Limited Disease Small Cell Lung Cancer

NCT02041845
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02041845?term=NCT02041845&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology
Purpose: The aim of this study is to compare two schedules of TRT with respect to local control, progression free survival, overall survival, toxicity and health-related quality of life.
Contact: *Bjørn H Grønberg, md phd, bjorn.h.gronberg@gmail.com*

Randomized, Double-Blind, Multicenter, Study Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin and Paclitaxel in Previously Untreated Advanced or Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

NCT02106546
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02106546?term=NCT02106546&rank=1>

Sponsor: AbbVie
Purpose: This is a 2 arm Phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of the addition of veliparib plus carboplatin and paclitaxel versus the addition of placebo plus carboplatin and paclitaxel in subjects with advanced or metastatic squamous NSCLC.
Contact: *Angela M Deluca, BA, +1 847-936-3354*
angela.deluca@abbvie.com
Contact: *Suzanne El-Hadi, MS, +1 514-832-7060*
suzanne.el-hadi@abbvie.com

LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer

NCT01828099
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828099?term=NCT01828099&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Purpose: The primary purpose of the study is to compare the antitumor activity of LDK378 versus reference chemotherapy.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, +41613241111*

Identification of Predictive and Prognostic Markers for Lung Cancer With Metastases

NCT02301858
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02301858?term=NCT02301858&rank=1>

Sponsor: Sykehuset i Vestfold HF
Purpose: The project aims to compare the histopathological and molecular characteristics of tumour tissue from metastases with similar analyses of the primary tumour in the lung, where it is available.
The investigators will therefore perform analysis of blood samples if possible, to identify predictive markers in blood samples.
Contact: *Janna Berg, +47 928 35 703, jannaberg1@gmail.com*

A Phase I/IIa Study of UVI Vaccination in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (UVI-hTERT2012L)

NCT01789099
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01789099?term=NCT01789099&rank=1>

Sponsor: Ultimovacs AS
Purpose: In this study, up to 21 patients with lung cancer will receive UV1 (a therapeutic synthetic peptide vaccine) at

different dose levels. The safety and tolerability of UV1 as well as immunological response will be assessed. The purpose of this study is to select a biological dose of peptides for further clinical trials.
Contact: *Paal F. Brunsvig, MD PhD, +4722934739, PFB@ous-hf.no*
Contact: *Odd Terje Brustugun, MD PhD, +4722935795*
Odd.Terje.Brustugun@ous-hf.no

Study of Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With EGF816 and of Nivolumab in Combination With INC280 in Patients With Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer

NCT02323126
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02323126?term=NCT02323126&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Purpose: To determine the efficacy and safety of Nivolumab in combination with EGF816 and of Nivolumab in combination with INC280 in previously treated NSCLC patients.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, 1-888-669-6682*
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, +41613241111 ext +41613241111*

A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of AP26113 (ALTA)

NCT02094573
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094573?term=NCT02094573&rank=1>

Sponsor: Ariad Pharmaceuticals
Purpose: The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of two different dosing regimens of AP26113 in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed on therapy with crizotinib.
Contact: *David Kerstein, M.D., 617-494-0400*
David.Kerstein@ariad.com
Contact: *Frank G. Haluska, M.D., PhD, 617-494-0400*
Frank.Haluska@ariad.com

Placebo Controlled Study of VS-6063 in Subjects With Malignant Pleural Mesothelioma (COMMAND)

NCT01870609
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01870609?term=NCT01870609&rank=1>

Sponsor: Verastem, Inc.
Purpose: This study is a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of defactinib (VS-6063) in subjects with malignant pleural mesothelioma (MPM) who have not progressed (confirmed partial response or stable disease) following ≥ 4 cycles of treatment with pemetrexed/cisplatin or pemetrexed/ carboplatin.
Contact: *Dr. Odd Terje Brustugun, ot.brustugun@gmail.com*

LYMPHOMA

Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma
NCT01712490
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712490?term=NCT01712490&rank=1>

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Purpose: This open-label, randomized, 2-arm, multicenter, phase 3 study has the primary objective of comparing the modified progression-free survival (mPFS) obtained with brentuximab vedotin (ADCETRIS®) plus AVD (doxorubicin [Adriamycin], vinblastine, and dacarbazine; abbreviated A+AVD) versus that obtained with ABVD (doxorubicin [Adriamycin], bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) for the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma (HL).
Contact: *Takeda Study Registration Call Center, +1-866-835-2233 medical@mlnm.com*

Study of Nivolumab in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) (CheckMate 140)
NCT02038946
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02038946?term=NCT02038946&rank=1>

Sponsor: Bristol-Myers Squibb
Purpose: The purpose of this study is to assess the clinical benefit of Nivolumab, as measured by independent radiologic review committee (IRRC)-assessed objective response rate (ORR) in subjects with FL lymphoma who have failed therapy with both CD20 antibody and an alkylating agent.
Contact: *Recruiting sites have contact information. Please contact the sites directly. If there is no contact information, please email: Clinical.Trials@bms.com*
Contact: *First line of the email MUST contain NCT# and Site #.*

A Phase I/II Study of Betalutin for Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma (LYMRIT-37-01)
NCT01796171
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796171?term=NCT01796171&rank=1>

Sponsor: Nordic Nanovector
Purpose: This study is a phase I/II, open-label study in patients with relapsed CD37 positive non-Hodgkin lymphoma.
Contact: *Bjørge Bolstad, +47 22 58 00 04, bb@nordicnanovector.no*

A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Newly Diagnosed Non-Germinal Center B-Cell Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma
NCT01855750

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01855750?term=NCT01855750&rank=1>

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC
Purpose: The purpose of this study is to evaluate if ibrutinib administered in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) improves the clinical outcome in newly diagnosed patients with non-germinal center B-cell subtype (GCB) of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).
Contact: *JNJ.CT@sylogent.com*

This Trial is a Randomized, Open-label Two-arm Phase III Comparative Study Assessing the Role of Involved Mediastinal Radiotherapy After Rituximab Containing Chemotherapy Regimens to Patients With Newly Diagnosed Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma
NCT01599559
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599559?term=NCT01599559&rank=1>

Sponsor: International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)
Purpose: The purpose of this trial is to test whether radiation therapy is really necessary in patients where PET/CT has shown that the tumor is no longer active. Therefore we will compare radiation treatment with careful observation.
Contact: *Emanuele Zucca, MD, +41 91 811 90 40, ielsg@ticino.com*

NEUROENDOCRINE TUMOURS

Everolimus and Temozolomide in Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma (G3)
NCT02248012
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02248012?term=NCT02248012&rank=1>
Sponsor: Haukeland University Hospital
Purpose: To study the efficacy of everolimus combined with temozolomide as first-line treatment in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma with a Ki67 of 20-55%, measured as disease control rate (non-progressive disease) at 6 months.
Contact: *Halfdan Sorbye, Prof, halfdan.sorbye@helse-bergen.no*
Contact: *Anna Sundlov, MD, anna.sundlov@med.lu.se*

ELDERLY

Geriatric Intervention in Frail Elderly Patients With Colorectal Cancer
NCT01321658
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321658?term=NCT01321658&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital
Purpose: The main aim of the study is to see if the number of postoperative complications in this group can be reduced by a perioperative geriatric intervention. A study of inflammation

markers in serum will also be performed, with focus on identifying potential biological frailty markers.
Contact: *Nina Ommundsen, MD, ninaommundsen@gmail.com*
Contact: *Torgeir Bruun Wyller, Dr.med, +4722118702 t.b.wyller@medisin.uio.no*

SKIN

A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172)
NCT02156804
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02156804?term=NCT02156804&rank=1>

Sponsor: Bristol-Myers Squibb
Purpose: The purpose of this study is to determine the rate and frequency of high-grade (CTCAE v4.0 Grade 3 or higher), treatment-related, select adverse events in subjects with histologically confirmed stage III (unresectable) or stage IV melanoma and progression post prior treatment containing an anti-Cytotoxic T Lymphocyte Antigen (CTLA-4) monoclonal antibody, treated with Nivolumab (BMS-936558) at a dose of 3 mg/kg every two weeks.
Contact: *Recruiting sites have contact information. Please contact the sites directly. If there is no contact information, please email: Clinical.Trials@bms.com*

BRIM8: A Study of Vemurafenib Adjuvant Therapy in Patients With Resected Cutaneous BRAF Mutant Melanoma
NCT01667419
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01667419?term=NCT01667419&rank=1>

Sponsor: Hoffmann-La Roche
Purpose: This multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study will evaluate the efficacy and safety of vemurafenib in patients with completely resected, cutaneous BRAF-mutation positive melanoma at high risk for recurrence.
Contact: *Reference Study ID Number: GO27826 www.roche.com/about_roche/roche_worldwide.htm, 888-662-6728 (U.S. Only) global.roche-genentechtrials@roche.com*

A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma
NCT01801358
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01801358?term=NCT01801358&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Purpose: A phase Ib dose-escalation study of the AEB071 and MEK162 combination in adult patients with confirmed metastatic uveal melanoma.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, 1-888-669-6682*

Safety of UVI Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma
NCT02275416

Sponsor: Ultimovacs AS
Purpose: This study, with 20 patients participating, will examine the safety and tolerability for the ipilimumab/UV1 combination in patients with unresectable or metastatic malignant melanoma.
Contact: *Tormod Guren, MD PhD, uxtour@ous-hf.no*
Contact: *Øyvind Arnesen, MD, oeyvind.arnesen@ultimovacs.com*

A Phase Ib/II Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Patients With NRAS Mutant Melanoma
NCT01781572
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01781572?term=NCT01781572&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Purpose: In the phase Ib, the primary purpose is to establish the maximum tolerated dose (MTD)(s)/recommended phase II dose (RP2D) and schedule of LEE011 and MEK162 orally administered combination.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, 1-888-669-6682*

Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIB/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238)
NCT02388906
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02388906?term=NCT02388906&rank=1>

Sponsor: Bristol-Myers Squibb
Purpose: The purpose of this study is to determine whether nivolumab is better than ipilimumab to prevent recurrence of melanoma.
Contact: *Recruiting sites have contact information. Please contact the sites directly. If there is no contact information, please email: Clinical.Trials@bms.com*

Whole Brain Radiotherapy Following Local Treatment of Intracranial Metastases of Melanoma (WBRTMel)
NCT01503827
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01503827?term=NCT01503827&rank=1>

Sponsor: Australia and New Zealand Melanoma Trials Group
Purpose: This trial seeks to determine if WBRT reduces the spread of brain metastases and lengthens the time to recurrence.
Contact: *Kari Dolven Jacobsen, +47 22934000 kari.dolven.jacobsen@radiumhospitalet.no*

Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma (COLUMBUS)
NCT01909453
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01909453?term=NCT01909453&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Purpose: This is 2-part, randomized, open label, multi-center, parallel group, phase III study comparing the efficacy and safety of LGX818 plus MEK162 to vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with locally advanced unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, 1-888-669-6682*
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, +41613241111*

New Versus Approved Methyl-aminolevulinate Photodynamic Therapy (MAL-PDT) Regime in Basal Cell Carcinoma (BCC)
NCT01482104
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01482104?term=NCT01482104&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology
Purpose: This randomised controlled single-blinded multi-centre study primarily aims to compare BCC lesion response rate of two treatment schedules: (a) 1 single treatment of Mervix-PDT with re-treatment of non-complete responders by 3 months, and (b) the usual schedule of 2 standard Mervix(R) PDT treatments 1 week apart.
Contact: *Eidi Christensen, PhD, 0047 72822050, eidi.christensen@ntnu.no*
Contact: *Cato Mørk, PhD prof*

SARCOMA

Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Nonmetastatic Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma (STRASS)
NCT01344018
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344018?term=NCT01344018&rank=1>

Sponsor: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC
Purpose: This randomized phase III trial is studying radiation therapy followed by surgery to see how well it works compared with surgery alone in treating patients with previously untreated nonme-tastatic retroperitoneal soft tissue sarcoma.
Contact: *Stephan Stoldt, + 47 22935742, stephan.stoldt@radiumhospitalet.no*
Contact: *Oyvind S. Bruland, + 47 97174004, oyvind.bruland@medisin.uio.no*

Treatment Response Evaluation in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Patients
NCT01276483
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01276483?term=NCT01276483&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital
Purpose: The purpose of this study is to compare sensitivity, specificity and accuracy of PET, DW MRI and CT separately and combined for the evaluation of treatment response and progression-free survival in patients with GIST.
Contact: *Mona-Elisabeth Revheim, MD, +4723070840 mona.elisabeth.revheim@ous-hf.no*
Contact: *Therese Seierstad, PhD, +4722781237, therese@radium.uio.no*

HEAD AND NECK CANCER

A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/ KEYNOTE-048)
NCT02358031
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358031?term=NCT02358031&rank=1>

Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp.
Purpose: The primary study hypothesis is that pembrolizumab prolongs progression free survival compared to standard treatment.
Contact: *Henning Hoyte, 47 32 20 75 20*

Rehabilitation for Head and Neck Cancer
NCT02439892
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439892?term=NCT02439892&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology
Purpose: The primary aim of this pilot randomised trial is to assess feasibility, evaluate patient experiences and assess preliminary effects on muscle mass, physical function, nutritional status and quality of life of rehabilitation interventions during and after radiotherapy (RT).
Contact: *Jon Arne Sandmael, +47 72 40 95 00 Jon.Arne.Myhre.Sandmal@lhl-klinikkene.no*
Contact: *Guro B Stene, PhD, pusterommet@stolav.no*

OTHER

Radiation Induced Cystitis Treated With Hyperbaric Oxygen - A Randomized Controlled Trial (RICH-ART)
NCT01659723
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01659723?term=NCT01659723&rank=1>

Sponsor: Göteborg University
Purpose: The primary objective of this study is to assess the relief of symptoms after Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) in patients with late radiation cystitis by having Expanded Prostate cancer Index Composite (EPIC)symptom estimation scale as primary variable.

Contact: *Guro Vaagbø, MD, +47 55973974, guro.vaagbo@helse-bergen.no*

Effectiveness of Ketamine in Malignant Neuropathic Pain Relief (KETA-I)
NCT01951911
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01951911?term=NCT01951911&rank=1>

Sponsor: Haukeland University Hospital
Purpose: To see whether the addition of low-dose ketamine to a subcutaneous morphine infusion improves analgesia in patients with neuropathic cancer pain.
Contact: *Meysan Hurmuzlu, M.D. PhD., 004755977320 mhur@helse-bergen.no*
Contact: *Rae Frances Bell, M.D. PhD., 004755977320 rae.bell@helse-bergen.no*

Group-based or Individual Information About Disease and Treatment Plan
NCT01699672
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01699672?term=NCT01699672&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology
Purpose: The main aim of the current study is to investigate whether the addition of a standardized,group-based educational program to the information provided by health care personnel improves cancer patients’ knowledge level about their disease, planned treatment and common side-effects of the treatment.
Contact: *Ola Berger, MD, 004797519419, ola.berger@ntnu.no*
Contact: *Bjørn H Grønberg, MD, PhD, 0047297878, bjorn.h.gronberg@gmail.com*

Dose Escalation Study of LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours
NCT01986426
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986426?term=NCT01986426&rank=1>

Sponsor: Lytix Biopharma AS
Purpose: The study will assess the safety, PK and efficacy of different dosing regimens of LTX-315; a lytic-peptide that induces long-term anti-cancer immune responses.
Contact: *Wenche M Olsen, PhD, w.m.olsen@lytixbiopharma.com*
Contact: *Berit Nicolaisen, berit.nicolaisen@lytixbiopharma.com*

ADVANCED TUMORS

N-of-I Trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy (MetAction)
NCT02142036

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142036?term=NCT02142036&rank=1>

Sponsor: Oslo University Hospital
Purpose: In the MetAction study, patients will receive therapy based on molecular aberrations in the metastatic lesions, actionable target identification (ATI), rather than on histological tumor type.
Contact: *Kjersti Flatmark, MD PhD, +47 22 78 18 63 Kjersti.Flatmark@rr-research.no*
Contact: *Svein Dueland, MD, + 47 22 93 40 00, svedue@ous-hf.no*

CREATE: Cross-tumoral Phase 2 With Crizotinib
NCT01524926

Sponsor: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC
Purpose: The study will primarily assess the antitumor activity of crizotinib in a variety of tumors with alterations in ALK and/ or MET pathways. The targeted patient population will include patients with tumors harboring specific alterations leading to ALK and/or MET activation, where tyrosine kinase inhibitors against these targets have not yet been adequately explored.

Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Dabrafenib and Trametinib in Subjects With BRAF V600E- Mutated Rare Cancers
NCT02034110
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034110?term=NCT02034110&rank=1>

Sponsor: GlaxoSmithKline
Purpose: This study is designed to determine the overall response rate (ORR) of oral Dabrafenib in combination with oral Trametinib in subjects with rare BRAF V600E mutated cancers.
Contact: *US GSK Clinical Trials Call Center, 877-379-3718 GSKClinicalSupportHD@gsk.com*
Contact: *EU GSK Clinical Trials Call Center, +44 (0) 20 8990 4466 GSKClinicalSupportHD@gsk.com*

Study of INC280 in Patients With c-MET Dependent Advanced Solid Tumors
NCT01324479
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01324479?term=NCT01324479&rank=1>

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Purpose: This study will assess the safety and efficacy of INC280 in patients with solid tumors that are refractory to current treatment or for which there is not a current standard of care and whose tumors have dysregulation of the c-MET pathway.
Contact: *Novartis Pharmaceuticals, 1-888-669-6682*

Forskning og disputaser

PALLIATION

The Palliative Radiotherapy And Inflammation Study – PRAIS
NCT02107664
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107664?term=NCT02107664&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology
Purpose: The primary analysis in the study is to identify potential predictors for pain relief from RT. During follow up the study will also explore for predictors for development of cachexia and which inflammatory substances that are associated with changes in pain intensity, depression and development of cachexia.
Contact: *Pål Klepstad, prof., +47 72575709, pal.klepstad@ntnu.no*
Contact: *Ragnhild Habberstad, md + 47 72827705, ragnbild.hansdatter.habberstad@stolav.no*

Nasal Fentanyl for Chronic Cancer Pain (NFCP-2)
NCT01906073
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01906073?term=NCT01906073&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology
Purpose: Because of rapid pain relief, the new fentanyl drugs open for the possibility to take an opioid on demand when pain occurs. The participants will be treated with rapid-acting fentanyl nasal spray and long-acting morphine in a crossover study. The primary outcome will be patient satisfaction.
Contact: *Morten Thrones, MD, morten.thrones@ntnu.no*
Contact: *Ola Dale, MD prof, ola.dale@ntnu.no*

The Orkdal Model. Collaboration Between Specialist and Community Care Within Palliative Cancer Care
NCT02170168
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170168?term=NCT02170168&rank=1>Sponsor: St. Olavs Hospital

Purpose: The overall aim of this project is to deliver better health care services through improved coordination of cancer care within specialist care (at the local hospital Orkdal Hospital) and community care (13 municipalities in the Orkdal region, Norway), and between these two levels in the health care system.
Contact: *Anne Kari Knudsen, MD PhD, anne.k.knudsen@ntnu.no*
Contact: *Anne-Tove Brenne, MD PhD, anne.tove.brenne@stolav.no*

Multimodal Intervention for Cachexia in Advanced Cancer Patients Undergoing Chemotherapy (MENAC)
NCT02330926
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02330926?term=NCT02330926&rank=1>

Sponsor: Norwegian University of Science and Technology
The overall aim of this study is to early prevent the development of cachexia rather than treatment late in the disease trajectory.
Contact: *Trude R Balstad, PhD, trude.r.balstad@ntnu.no*
Contact: *Tora S Solheim, MD PhD, tora.l.skeidsvoll@ntnu.no*

Annonse

Annonse

Seneffekter etter behandling for metastatisk testikkelkreft

Av Hege S. Haugnes og Sophie D. Fosså

¹ Kreftavdelingen UNN, 9038 Tromsø
²Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter, Det norske Radiumhospital, Oslo Universitetssykehus



Testikkelkreft er den vanligste kreftformen blant unge menn, og insidensen er økende i de vestlige land. I Norge diagnostiseres ca. 300 nye tilfeller per år [1]. Sykdoms-spesifikk overlevelse er nå på > 97%, og selv menn med metastatisk sykdom har en 10-års kreftspesifikk overlevelse på over 90% [2]. Den gode overlevelsen ved metastatisk sykdom skyldes først og fremst introduksjonen av cisplatin-basert kjemoterapi på slutten av 1970-tallet, men også multimodal behandling og bedre diagnostikk med CT og tumormarkører har bidratt. Cisplatin er fortsatt hjørnesteinen i behandling av metastatisk sykdom, og kombineres i dag med etoposid og bleomycin (BEP) [3]. Ved utbredt sykdom består behandlingen av 3-4 BEP-kurer avhengig av prognosegruppe, etterfulgt av et retroperitonealt lymfeknutetoilette (RPLND) dersom non-seminom med restsykdom [4]. Stråleterapi brukes i dag i liten grad.

En økende insidens kombinert med høy overlevelse fører til en stadig økende prevalens av overlevende etter testikkelkreft. I 2012 var det ca 6600 menn i live i Norge med en tidligere testikkelkreftdiagnose [1]. Siden de fleste er unge ved diagnosetidspunkt, kan mange forvente å leve 50-60 år etter vellykket behandling. Dermed er det viktig med kunnskap om mulige seneffekter etter behandlingen. Forskning på seneffekter etter

kreftbehandling er i sin natur retrospektiv og for enkelte typer seneffekter kreves lang oppfølging før en kan trekke konklusjoner [5]. Vi har i dag begrenset med kunnskap om seneffekter etter adjuvant behandling ved lokal sykdom da dette er et relativt nytt behandlingsprinsipp. Derfor vil denne artikkelen primært omhandle seneffekter etter behandling for metastatisk sykdom. 2 nasjonale studier på seneffekter hos overlevende etter testikkelkreft i Norge har gitt verdifull innsikt i langtidsproblemer hos denne pasientgruppen.

De mest alvorlige seneffektene etter behandling av testikkelkreft er sekundær cancer og kardiovaskulær sykdom. Stråleterapi er assosiert med omtrent 2.5 ganger økt risiko, mens kjemoterapi har vist seg å gi 2 ganger økt risiko for sekundær cancer sammenlignet med risikoen hos de som kun er operert med orkiektomi [5]. Lavere alder ved diagnose og økende oppfølgingstid er assosiert med økt risiko for sekundær cancer. Etter gjennomgått stråleterapi ses først og fremst en økt risiko for ny kreftutvikling i organer som ligger i eller i nærheten av strålefeltet [6]. Etter kjemoterapi er det rapportert en signifikant økt insidens av kreft i nyre, thyreoidea og bindevev [7].

De fleste studier har vist en økt risiko for kardiovaskulær sykdom etter abdominal stråleterapi eller cisplatin-basert kjemoterapi med relativ risiko på 2.0-2.5 [8-10]. Den økte risikoen for kardiovaskulær sykdom er delvis knyttet til høyere forekomst av kardiovaskulære risikofaktorer som hypertensjon, fedme og hyperkolesterolemi etter kjemoterapi, mens stråleterapi er assosiert med høyere forekomst av diabetes [8]. Tungmetallet platinum kan påvises i pasientenes serum mange år etter

behandling [11], og cisplatin kan medføre en langvarig stimulering av endotelet [12]. Kardiovaskulær sykdom mange år etter cisplatin-basert kjemoterapi kan sannsynligvis være en følge av endotelial dysfunksjon og påfølgende prematur ateroskloseutvikling.

Bleomycin er lungetoksisk og kan gi en akutt pneumonitt som hos enkelte kan utvikle seg til kronisk fibrose. Ved å unngå doser > 300 000 internasjonale enheter samt utvise forsiktighet hos røykere, eldre menn og menn med nedsatt nyrefunksjon, er bleomycin-indusert pneumonitt i dag et lite problem [13]. Den norske langtidsstudien har vist at menn behandlet med høye doser cisplatin eller kjemoterapi kombinert med lungekirurgi har nedsatt lungefunksjon sammenlignet med menn behandlet med kun orkiektomi [14].

Cisplatin-basert kjemoterapi kan gi nevrotoksisitet, først og fremst en sensorisk perifer nevropati som vedvarer hos 20-40 % av testikkelkreftoverlevende [15]. Ototoksisitet kan presentere seg som tinnitus eller nedsatt hørsel. Fem år etter behandling er det rapportert at 21-24 % av mennene fortsatt har ototoksiske symptomer [15, 16]. Både kumulativ cisplatindose og doseintensitet påvirker graden av nevrotoksisitet på sikt.

Andre somatiske seneffekter etter kjemoterapi er avaskulær nekrose av caput femoris, som også kan være relatert til høye doser kortikosteroider i forbindelse med kurene [5]. Nedsatt nyrefunksjon er en kjent akutt komplikasjon ved både stråleterapi og cisplatin-basert kjemoterapi, men ved god hydrering i forbindelse med kurene kan alvorlig nyresvikt som regel unngås. Studier har imidlertid vist at både stråleterapi og

kjemoterapi kan gi vedvarende subklinisk nedsatt nyrefunksjon mange år etter behandling [17].

Etter gjennomgått behandling for metastatisk sykdom vil 60-80% av mennene bevare sin fertilitet [18, 19]. Økende kumulative cisplatindoser er assosiert med lavere fertilitetsrater. Bevert antegrad ejakulasjon etter RPLND er viktig for bevart fertilitet, og dette kan oppnås ved såkalt nervesparende kirurgi. Manifest hypogonadisme (lavt testosteron eller bruk av testosteronsubstitusjon) var tilstede hos omtrent 15% av testikkelkreftoverlevende median 11 år etter behandling [5]. Den relativt høye prevalensen av hypogonadisme og er sannsynligvis assosiert med orkiektomien, testikulær dysgenesi-syndrom, økende alder og tilleggsbehandling med stråleterapi eller kjemoterapi. Til tross for disse funnene, ser det ut til at unge testikkelkreftoverlevende er mer fornøyd med sex-livet enn den generelle befolkning [20].

Når det gjelder arbeidsliv og sivil status, ser det ut til at testikkelkreftoverlevende ikke skiller seg fra den generelle befolkning. Flere studier har vist høyere prevalens av angst og kronisk fatigue hos testikkelkreft-overlevende enn generelt, mens depresjonsrater ikke er forskjellige [21, 22]. Fatigue er ikke assosiert med tidligere behandling, men med alder, angst og komorbiditet.

Både stråleterapi og kjemoterapi kan gi en rekke seneffekter hos testikkelkreftoverlevende. De mest alvorlige seneffektene er sekundær kreft og kardiovaskulær sykdom, og risikoen for disse kan sannsynligvis reduseres gjennom livsstils-intervensjoner som røyeslutt, fysisk aktivitet og et sunt kosthold samt kontroll på øvrige kardiovaskulære risikofaktorer som hypertensjon, hyperkolesterolemi og diabetes. Etter avslutning av kontrollene hos onkolog er det for tiden anbefalt livslang oppfølging hos fastlegen hvert 2.-3. år med fokus på forebygging, påvisning og behandling av seneffekter. Pasientene skal ved siste kontroll hos onkolog få utlevert et skriv om skisserer gjennomgått behandling, de mest aktuelle seneffektene og anbefalinger for videre kontroller hos fastlege (Figur 1). Seneffekter er beskrevet i et eget kapittel i nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av testikkelkreft [4].

Referanser

1. Larsen IK, Larønningen, S, Johannesen, et al. Cancer in Norway 2012 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo, Norway: Cancer Registry of Norway 2014. www.kreftregisteret.no
2. Olofsson SE, Tandstad T, Jerkeman M, et al. Population-Based Study of Treatment Guided by Tumor Marker Decline in Patients With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor: A Report From the Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. J Clin Oncol 2011; 29: 2032-9.
3. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987; 316: 1435-40.
4. Tandstad T, Dahl O, Langberg CW, et al. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av testikkelkreft. Helsedirektoratet 2013. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-testikkelkreft>
5. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. J Clin Oncol 2012; 30: 3752-63.
6. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1354-65.
7. Fung C, Fossa SD, Milano MT, et al. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. J Clin Oncol 2013; 31: 3807-14.
8. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in testicular cancer survivors: A 20 year follow-up study. J Clin Oncol 2010; 28: 4649-57.
9. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 1513-23.
10. van den Belt-Dusebout A, Nuver J, de Wit R, et al. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 5-Year Survivors of Testicular Cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 467-75.
11. Hjelle LV, Gundersen POM, Oldenburg J, et al. Long-term platinum retention after treatment with platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. Anticancer Res 2015; 35: 1619-26.
12. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 701-6.
13. Haugnes HS, Oldenburg J, Bremnes RM. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors. Urol Oncol 2014, epub ahead of print.
14. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Pulmonary Function in Long-Term Survivors of Testicular Cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 2779-86.
15. Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, et al. Prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side-effects in survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1682-95.
16. Rossen PB, Pedersen AF, Zachariae R, von der Maase H. Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Testicular Cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 5993-9.
17. Fossa SD, Aass N, Winderen M, et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. Ann Oncol 2002; 13: 222-8.
18. Brydøy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1580-8.
19. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. Cancer 2004; 100: 732-7.
20. Dahl AA, Bremnes R, Dahl O, et al. Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? Eur Urol 2007; 52: 1438-47.
21. Dahl AA, Haaland CF, Mykletun A, et al. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 2389-95.
22. Fossa SD, Dahl AA, Loge JH. Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 1249-54.

Sluttinformasjon som deles ut til pasient og fastlege ved avslutning av oppfølging hos onkolog

Du ble operert år_____for testikkelkreft av typen:

€ Seminom € Non-seminom

€ Det ble ikke påvist spredning
€ Det ble påvist spredning til_____

Ytterligere behandling:

€ Ingen
€ Cellegift (Antall kurer: _____)
€ Strålebehandling
€ Operasjoner i tillegg til fjerning av testikkelen_____

Dato for siste kontroll:_____Sykehus:_____

Behandlende lege:_____Telefon:_____

Du har vært til avsluttende sykehuskontroll etter tidligere behandling for testikkelkreft. Det er svært liten risiko for tilbakefall av sykdommen, og du skal nå følges opp videre hos fastlegen. Dette skrivet bør tas med ved senere kontakter med helsevesenet.

Det er en økt forekomst av ny svulst i gjenværende testikkel og det er viktig med regelmessig selv-undersøkelse. Det er også litt økt forekomst av annen kreftsykdom. Noen bivirkninger av testikkelkreftbehandlingen kan vise seg mange år etter avsluttet behandling, for eksempel mangel på mannlig kjønnshormon (testosteron). I tillegg ser det ut til at de som tidligere er behandlet med cellegift og/eller strålebehandling har en økt risiko for høyt blodtrykk, overvekt, forhøyet kolesterol og hjerte-karsykdommer. Derfor er det lurt å avstå fra røyking, forsøke å unngå overvekt, og trene regelmessig.

Vi vil anbefale at følgende kontrolleres hos fastlegen:

- 1) Blodtrykk, høyde, vekt, midjemål
- 2) Blodprøver inklusive fastende lipider (totalt kolesterol, HDL og LDL-kolesterol, triglyserider), fastende blodsukker og hormonprøver (testosteron og LH)
- 3) Klinisk undersøkelse styres ut fra eventuelle symptomer

Hensikten med disse kontrollene er å forebygge, påvise og eventuelt behandle risikofaktorer for f. eks. hjertesykdom, før sykdommen utvikles. Vi anbefaler kontroller hvert 2.-3. år. Ved avvikende verdier påvist ved kontrollene følges dette opp videre i regi av fastlegen.

Nye spesialister i onkologi:

2014:

Marit Husby
Eivor Eugenie Hellstrøm Hoddevik Hernes
Kjersti Bruheim
Astrid Telhaug Karlsson
Anne Berit Rødal Erdal
Kjetil Boye
Helene Eikenes
Umbreen Yousaf
Gabor Istvan Liposits

2015:

Mona Salkjelsvik
Hege Ohnstad
Esten Søndrol Nakken
Kristine Andreassen
Bente Kristin Abelseh
Torgrim Tandstad
Dalia Dietzel
Katarina Puco

Vi gratulerer!



Annonse

Annonse

Report on ESTRO/EANM course on

Molecular Imaging and Radiation Oncology

Av Einar Dale, clinical oncologist.
Oslo universtity hospital, Radiumhospitalet



The last year or so, I have been thinking about attending ESTRO's 'PET course'. The only trouble has been the requirement that an oncologist and a nuclear medicine physician from the same institution should attend the course together. For me, this has seemed as a good idea in theory, but difficult to realize in practice. However, the faculty has now changed the course somewhat. Oncologists, nuclear medicine physicians and others interested in molecular imaging can now attend the course alone. As the course was suddenly announced in a slightly extended version (including functional MRI), I did not hesitate applying. This year, the course was in Madrid, Spain, from 22-25th of February.

We started off with PET and MRI basics, moving on to the use of these imaging modalities in the radiotherapy of different diagnoses. There was an emphasis on functional imaging in relation to dose painting which has been one of the holy grails of radiotherapy since Clifton Ling and co-workers' seminal paper back in 2000 in the Red Journal, paper every doctor working in the field of radiation oncology should have read (Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. Ling et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jun 1;47(3):551-60).

In the afternoons we did workshops in groups. This gave a good opportunity to discuss the different topics related to one diagnosis in greater detail, studying cases, getting to know each other and simply varying the teaching method when the tiredness sank in, after many hours with traditional lectures. Of course it is very convenient to sit passively on a chair all day, but this is not the evidence based best way of learning, as the faculty obviously is aware of. The following morning one person from each group had to briefly present the headlines from yesterday's afternoon session. In addition, this gave a good opportunity to practice presentations in English.

All in all it was a very good course, especially valuable for all of us dreaming about dose painting. I would highly recommend this course to colleagues who are interested in radiotherapy.

In general, attending ESTRO courses is absolutely worthwhile. They organize a lot of courses throughout the year, see <http://www.estro.org/school>. Below is an overview of the courses for the rest of this year that are still open for registration. The courses that are organized outside of Europe, are duplications. These courses are also organized in Europe and if you don't find it in this overview, look on ESTRO's web page for the 2016 courses.

Course Overview, ESTRO		
Date	Location	Course title
14-17 September, 2015	Dublin, Ireland	Radiation oncology safety course 2015
18-22 September, 2015	Lisbon, Portugal	Advanced Treatment Planning
04-06 October, 2015	Turin, Italy	Multidisciplinary Management of Brain Tumours
04-07 October, 2015	Budapest, Hungary	Target Volume Determination - From Imaging to Margins
04-08 October, 2015	Brussels, Belgium	IMRT and other conformal techniques in practice
15-17 October, 2015	Athens, Greece	Multidisciplinary Management of Lung Cancer
15-17 October, 2015	Brussels, Belgium	ESOR/ESTRO Multidisciplinary Approach of Cancer Imaging
19-21 October, 2015	Vienna, Austria	ESTRO Course on Best Practice in Radiation Oncology A Four phase project to train RTT trainers - in collaboration with the IAEA – Part II – Train the RTT (Radiation Therapists) Trainers – consolidation phase
01-05 November, 2015	Utrecht, The Netherlands	Image-guided radiotherapy and chemotherapy in gynaecological cancer, focus on adaptive brachytherapy
15-18 November, 2015	Vienna, Austria	Combined drug-radiation treatment: biological basis, current applications and perspectives
19-21 November, 2015	Izmir, Turkey	Pediatric Radiation Oncology
21-24 November, 2015	Brisbane, Australia	Basic Clinical Radiobiology
06-09 December, 2015	Brussels, Belgium	Quantitative Methods in Radiation Oncology
06-10 December, 2015	New Delhi, India	Advanced Technologies

Møteresymé fra årets AACR (American Association for Cancer Research) møte i Philadelphia, USA (18.-22. April 2015)



Jürgen Geisler.



Anne Hansen Ree.



Oddbjørn Straume.



Stian Knappskog.

Av Jürgen Geisler, Professor Dr. med.
Anne Hansen Ree, Professor Dr. med.
Oddbjørn Straume, Overlege, Dr. philos.
Stian Knappskog, Dr. philos., Seniorforsker

kliniske studier, å besøke f. eks. det neste AACR-møte i New Orleans (April 2016). Vi kommer til å ha fokus på nyheter innen colorectal cancer, maligne melanomer, brystkreft og basal tumorbiologi.

Nye konsepter innen colorectal cancer (CRC)

Årets AACR Meeting var preget av tematikk innen cancerimmunologi, inkludert immunterapi alene og spesielt i kombinasjon med andre terapeutiske modaliteter, og dette gjaldt også for CRC. Mange oppsøkte symposier som kunne belyse biologiske prinsipper innen immunologi på "forenklet" måte og med direkte referanse til begrepsrammen for "enkel" onkologi. Første morgensesjon første dag ble således tilbrakt på en Educational Session med tittelen *Tumor Immunology and Immunotherapy for the Non-Immunologist*, og dette viste seg å bli et lærerikt preludium som blant annet belyste hvordan lokal og systemisk immunitet påvirkes av tarmens mikrobiota. Kanskje er det slik at man trenger immuniteten som skapes av tarmens mikroflora for å oppnå terapirespons – og kanskje er immuniteten som skapes av slik mikroflora avgjørende for behandlingstoksicitet? Selv om følgende oversiktsartikkel allerede er tre år gammel, vil vi likevel anbefale den som generell introduksjon til feltet (Goldszmid & Trinchieri: The price of immunity. *Nat Immunol* 2012;13:932-8).

Affiliasjon, forfattere:

Anne Hansen Ree, Professor Dr. med., Overlege, Onkologisk avdeling, Akershus universitetssykehus (AHUS) & Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, Campus AHUS

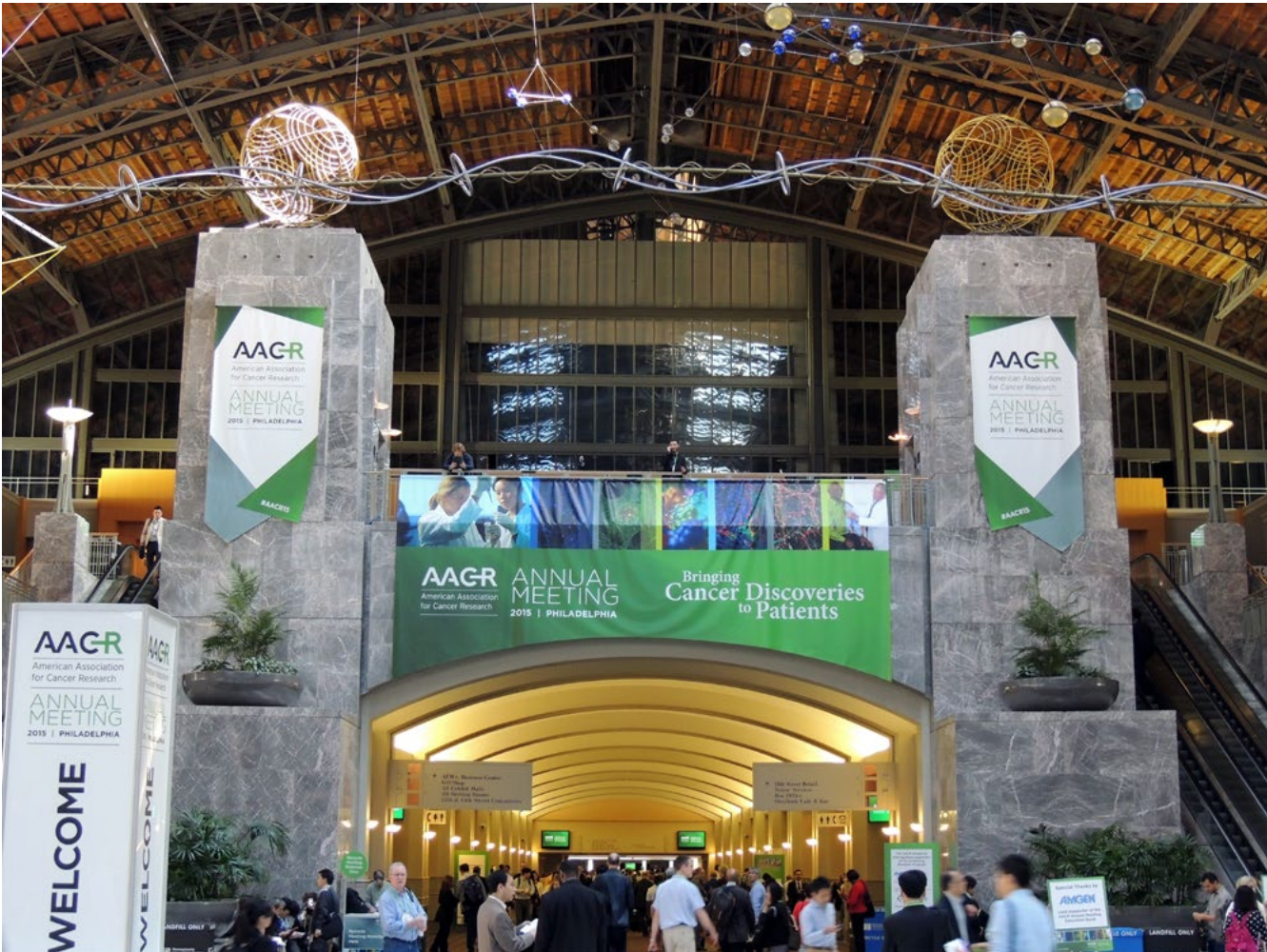
Oddbjørn Straume, Overlege, Dr. philos., Onkologisk Avd., Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Stian Knappskog, Dr. philos., Seniorforsker, Mohn's Kreftforskningslaboratoriet, Haukeland Universitetssykehus & Universitetet i Bergen

Jürgen Geisler, Professor Dr. med., Overlege, Onkologisk avdeling, Akershus universitetssykehus (AHUS) & Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, Campus AHUS

En annen basal fagdisiplin som beveger seg inn mot klinisk onkologi er tumormetabolisme, inkludert betydningen av mitokondriebiologi. Igjen ser det ut til at CRC som modellsystem kan gi oss ny biologisk kunnskap. Og igjen ble vi beriket av informasjonen som ble presentert på en Educational Session, denne gang med tittelen *Metabolism Vulnerabilities in Cancer*. Den såkalte én-karbonmetabolismen i mitokondrier er helt sentral for tumorcellenes metabolske adaptasjon under hurtig proliferasjon og kan derfor tenkes å fungere som biologisk behandlingstarget. Mye forskning på mekanismer gjenstår imidlertid før et mer helhetlig forståelsesbilde foreligger. Men i denne sammenhengen er det jo interessant å minne om epidemiologiske data som tyder på at behandling med metformin hos diabetikere muligens gir overlevelsesevinst ved samtidig CRC.

For den som skulle ønske å utfordre seg selv på én-karbonmetabolismen i eksperimentell CRC, kan dette oppnås med følgende artik-



Impresjoner fra årets AACR-møte.

kel – men vær da klar over at den overhode ikke er egnet som ferieektyre: Maddocks *et al*: Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer cells. *Nature* 2013;493:542-6.

Meet-the-Expert Sessions på en times varighet ga rom for at én foredragsholder kunne gå i dybden på sitt forskningsfelt. Kongressens høydepunkt for mange var sesjonen med tittelen *Radiation and Immunotherapy: From Preclinical Models to Cancer Patients* med strålingsonkologen og immunologen Silvia C. Formenti fra New York. Pedagogisk eksellent foredro hun en rekke overbevisende prekliniske og kliniske studier innen ulike tumorentiteter som har vist at (lokal) stråleterapi kan fungere som adjuvans til (systemisk) antitumor-immunitet, eller sagt med andre ord –

stråleterapi er den ideelle tumorvaksine! Tradisjonelt har man tenkt at eventuell systemeffekt av stråleterapi er resultat av direkte eliminasjon i målvolume av klonogene tumorceller som ellers kunne opprettholdt en tumorcellepopulasjon med metastatiske egenskaper – eller sagt med klinisk terminologi, jo bedre lokal kontroll desto bedre systemisk resultat. Gjennom de siste to tiår har den translasjonelle forskningsgruppen som Formenti leder systematisk gjort studier i dyremodeller hvor funn og ny innsikt dernest er overført til kliniske terapistudier. Kort oppsummert er konseptet slik at tumorcelledød som følge av stråleterapi frigjør tumor-antigener som tas opp av antigen-presenterende dendritiske celler, som igjen vil aktivere cytotoxiske T-celler som derfor spesifikt kan angripe (oligo)-metastatiske sykdomsmanifestasjoner

utenom målvolume for stråleterapien. Man kan innen rammen av dette konseptet selvsagt tenke seg å kombinere stråleterapi med terapeutika som spesifikt aktiverer det cytotoxiske immunsystemet, noe som allerede er implementert i pågående tidligfase-studier. Men som Formenti formante – man har ennå ikke den fulle oversikt over betydningen av eventuell immunsuppressiv effekt av stråleterapi som vil kunne motvirke det terapeutiske formålet. Som sagt er Formenti er strålende pedagog, og vi vil uten reservasjoner forslå følgende artikler som introduksjon til dette spennende multimodale konseptet, som vil dominere faglige diskusjoner også her hjemme de nærmeste årene: Formenti & Demaria: Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:256-65; Vatner

et al: Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy. *Front Oncol* 2014;4:325; Crittenden *et al*: Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. *Semin Radiat Oncol* 2015;25:54-64.

Nyheter - Maligne Melanomer
Phase III study of pembrolizumab (MK-3475) versus ipilimumab in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma (Abstract no CT101)

I møtets første plenary session la Antoni Ribas frem resultater fra en randomisert fase 3 studie med tre armer. 834 pasienter ble randomisert til enten pembrolizumab (Pembro)10 mg/kg Q2w, pembrolizumab 10 mg/kg Q3w eller 4 doser med ipilimumab (Ipi) 3 mg/kg Q3w. Resultatene ble publisert i New England Journal of Medicine samme morgen. Pembrolizumab og Ipilimumab er såkalte “immune checkpoint blockers”, medikamenter som motvirker immunsystemets innebygde bremses og medfører en aktivering av immunsystemets reaksjon mot antigener uttrykt på kreftceller. Mens Pembrolizumab er et antistoff rettet mot T-celle reseptoren PD-1 er Ipilimumab et antistoff mot CTLA-4 reseptoren. Mens Ipilimumab tidligere har vist overlevelsesgevinst hos pasienter med metastatisk melanom, var det nå knyttet stor spenning til om Pembrolizumab kunne vise tilsvarende resultater som den forutgående fase 1-2 studien hadde vist. Studieinkluderingen var stratifisert i henhold til funksjonsklasse, behandlingslinje og uttrykk av PD-1 liganden PDL-1 i tumorceller. Randomiseringen medførte en god balanse i behandlingsarmene. Primære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Sekundære endepunkter var responsrater og sikkerhet. Data fra første interimanalyse ble lagt frem etter 260 PFS hendelser og alle pasienter hadde vært behandlet i minst 6 måneder.

Pasientene ble inkludert mellom sept 2013 og mars 2014. Median oppfølging var kun 8 måneder ved interimanalysen, dvs at studien fortsatt er umoden. Imidlertid så man allerede nå at det var en signifikant forskjell i andelen progresjonsfrie ved 6 mndr mellom Ipilimumab (26,5%) Pembrolizumab Q2w (46,4%) og Pembrolizumab Q3w (47,3%). Dette er ikke overraskende så

lenge det er kjent at Ipilimumab har en lav responsrate ihht RECIST kriteriene. Dvs at man ofte ser tumorvekst (som blir regnet som progresjon) før man senere ser tumorskrumpning ved Ipilimumab. Viktigere var det derfor at OS ved 6 mndr også var signifikant forskjellig med 74,6% for Ipilimumab, 84,8% for Pembrolizumab Q3w og 87,6% ved Pembrolizumab Q2w. Også bivirkningsprofilen mtp grad 3-5 bivirkninger var i favør av Pembrolizumab. Det blir spennende å se, når videre oppfølgingsdata fra studien presenteres senere, om man også ved Pembrolizumab vil se en varig avflating av overlevelseskurvene som man observerte med Ipilimumab i tidligere studier, samt om man kan oppnå langtidsoverlevelse.

Pembrolizumab har nå markedsførings-tillatelse i USA og får trolig markedsførings-tillatelse i Europa snarlig. Denne studien blir viktig for behandlingsvalg for pasienter med metastatisk melanom.

Improved clinical response in patients with advanced melanoma treated with nivolumab combined with ipilimumab compared to ipilimumab alone (abstract 2860)

Stephen Hodi la frem resultater fra en randomisert fase 2 studie der

PD-1 hemmeren Nivolumab (Nivo) i kombinasjon med Ipilimumab (Ipi) ble sammenlignet med Ipi monoterapi. Resultatene ble publisert i New England Journal of Medicine samme morgen. Nivo og Ipi er såkalte immune checkpoint blockers, medikamenter som motvirker immunsystemets innebygde bremses og medfører en aktivering av immunsystemets reaksjon mot antigener uttrykt på kreftceller. Mens Nivo er et antistoff rettet mot T-celle reseptoren PD-1 er Ipi et antistoff mot CTLA-4 reseptoren. Mens Ipi har vist signifikant bedret overlevelse ved metastatisk melanom i flere store fase 3 studier har Nivo også vist lovende resultater i flere fase 1 og fase 2 studier. Mens Ipi oftest ikke gir responser ihht RECIST kriteriene, kan Nivo medføre betydelig tumorskrumpning. Da disse antistoffene virker på hver sin T-celle reseptor er det et rasjonale for å kombinere de to for å oppnå en additiv eller synergistisk effekt. Kombinasjonen er allerede testet ut i en fase 1 dose-eskaleringsstudie der man observerte lovende anti-tumor effekt. Primært endepunkt var responsrater i BRAF mutasjon negative pasienter, mens sekundære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS), responsrater i BRAF muterte pasienter, samt sikkerhet. Man fant signifikant bedre respons ved kombinasjonen Nivo+Ipi mot Ipi alene



Impresjoner fra årets AACR-møte.

(60% vs. 11%) i BRAF villtype pasienter. Median PFS i BRAF villtype pasienter var 8,9 mndr for kombinasjonen mot 4.4 mndr for Ipi monoterapi. Lignende funn ble presentert for der BRAF muterte pasientene. Igjen, dette er ikke så overraskende så lenge det er kjent at Ipi sjelden gir responser ihht RECIST kriteriene. Likevel, med en median tumorskrumpning på 68,1 % i kombinasjonen mot median tumorvekst på 5,5 % ved Ipi monoterapi, er dette en betydelig forskjell som nok må forventes å gjenspeiles i overlevelsesdata når disse kommer. Grad 3-4 bivirkninger var hyppigere ved kombinasjonen (54% vs. 24%), og 38% måtte avbryte kombinasjonsbehandlingen mot 13% ved Ipi alene. Forfatterne konkluderte med at bivirkningene ved kombinasjonsbehandlingen var håndterbare.

Basal Tumorbiologi

Mike Stratton - Mutasjonssignaturer i kreftgenomet (side 210 – AACR program)

Den sammensetningen av mutasjoner man finner ved genomsekvensering av en tuomor er et resultat av summen av alle de ulike mutasjonsprosessene som har vært aktive under utviklingen av en tumoren. Disse kan man nå til dels forklare basert på fordelingen av de ulike type mutasjoner man observerer. I og med at det er fire ulike nukleotider i DNA, kan man ha 12 ulike type mutasjoner med nukleotidendring; dette vil i praksis si 6, siden man ikke kan skille mellom om mutasjonen opprinnelig har oppstått på positiv eller negativ i DNA. Man kan så legge til informasjon om basen umiddelbart oppstrøms og basen umiddelbart nedstrøms, og således se på triplerter. Man har da 96 ulike typer mutasjoner. Fordelingen av disse sier mye om hvilke type skader et genom har vært utsatt for. Fra tidligere vet man at f.eks. at UV-stråling gir en spesiell type DNA skade (og denne type mutasjoner ofte sees i maligne melanomer). Tilsvarende sees mutasjoner som reflekterer skade forårsaket av toksiske forbindelser i tobakk (noe som sees ofte i lunge cancer). Stratton presenterte nyere data der man også har undersøkt signaturer som sammenfaller med APOBEC enzymaktivitet. Dette er en familie enzymer som normalt muterer fremmed DNA/ RNA (virus) i cellen. At mutasjoner som trolig er forårsaket av APOBEC-aktivitet er tydelige i kreftcellers DNA indikerer at APOBEC-aktiviteten i noen celler er



Freedom Bell Center.

deregulert. I tillegg viste Stratton data som indikerer at mange glioblastomer bærer mutasjonssignaturer sammenfallende med DNA skade introdusert av temozolomide. Man har nå identifisert i overkant av 30 ulike signaturer som er resultat av ulike mutasjonsprosesser, og man har, som nevnt over, kunne linke mange av disse til kjente mutagene prosesser. Imidlertid er det fremdeles slik at mange av de identifiserte mutasjonssignaturene har en ukjent mekanistisk bakgrunn.

Guillermo Lozano - TP53 gain of function mutasjoner (side 298 – AACR program)

Mens det fleste tumor suppressorgen som er muterte i human kreft er rammet av delesjoner og / eller nonsense-mutasjoner, er mutasjonsspekteret annerledes for *TP53*; her er de fleste mutasjoner observert i humane tumorer missense-mutasjoner. Det har i flere år vært antatt / diskutert at dette kan skyldes at *TP53* mutasjonane ikke bare er ødeleggende for p53 aktivitet, men at (i alle fall noen) mutasjoner er gain-of function (GOF) mutasjoner (dvs. at det muterte proteinet har en egen onkogen aktivitet). Lozano har brukt musemodeller for analyse av en spesifikk mutant, R172H, for å karakterisere potensielle GOF-effekter av denne mutasjonen. Foreløpige data viser at

mus med R172H mutasjonen har tumorer med mye høyere metastatisk potenisale enn mus hvis tumorer har *TP53* genet deletert.

Mtp. mekanistisk forklaring, er mye enda uklart med Lozano presenterte data som tyder på at

- R172H hemmer andre tumorsuppressorer (særlig p63 og p73).
- R172H påvirker integrin remodellering, og dermed fremmer en invasiv fenotype.
- R172H interagerer direkte med flere transkripsjonsfaktorer, og påvirker dermed transkripsjon av ulike gener.

Alle data som ble presentert var basert på musemodeller der mutasjonen var tilstede i germline. Lozano presterte ny teknolgi for kondisjonell uttrykking av mutanten, og fremla planer for hvordan hennes team innen kort tid kan studere tilsvarende effekter i mus som bare uttrykker mutasjonen i et gitt organ; slik at man dermed, på en bedre måte replikerer en «somatisk» mutasjon.

Jorge Reiss-Filho – Intratumor heterogenitet i brystkreft (side 618 – AACR program)

Reiss-Filho henviste til data, som er kommet frem i senere tid, som viser at det er tildels svært stor grad av intratumor heterogeneitet

i mange brysttumorer. Mtp. på bruk av massiv parallell sekvenseringsteknologi i klinikk stilte Reiss-Filho spørsmålet om hvilke biopsier man egentlig skal sekvensere for å påvise biomarkører i en gitt pasient. Er det spesifikke områder av primær tumor som bør analyseres, eller metastaser? Og i tilfelle det siste; hvilke metastaser, dersom pasienten har multiple. Et alternativ til å sekvensere tumor biopsier er såkalte «liquid biopsies», der man analyserer tumor DNA som frigis fra tumor, og sirkulerer i blodet. Hypotesen er at tumor DNA i sirkulasjonen vil være representativ for alle de ulike klonene av kreftceller i en pasient. Reiss-Filho presenterte upubliserte data der materiale fra brystkreftpasienter med metastaser var analysert: DNA isolert fra plasma var analysert og mutasjonsdata var sammenliknet med tilsvarende fra primærtumor og metastase-biopsier.

I en enkelt pasient hadde man funnet alle mutasjoner fra primær tumor og metastaser igjen i plasma DNA, men dette var en pasient med ekstremt høy tumorbyrde. I pasienter med mer «gjennomsnittlig» tumorbyrde fant man i de aller fleste tilfeller, i plasma, bare 20-30 % av de mutasjonene som var tilstede i primærtumor og / eller metastaser. Reiss-Filho's konklusjon var at graden av informasjon man kan få / nytteverdien av «liquid biopsies», er svært avhengig av tumorbyrde hos pasienten. (Reiss-Filho's analyser var gjort ved en sekvenseringsbyrde på 600x. Han anførte av sensitiviteten ved liquid biopsies nok kan økes ved å sekvensere dypere, men at dette vil medføre økte kostnader.)

Pier Paolo Pandolfi: non-coding RNA (ncRNA) (side 343 – AACR program)

Pandolfi oppsummerte status innen feltet ikke-kodende RNA (ncRNA). Han viste til at dette er et stort felt der man pr. i dag har meget begrenset kunnskap.

Man har så langt kartlagt om lag 3000 microRNA, 38000 lncRNA, 20000 pseudogener og 100000 sirkulære RNA (circRNA). Pandolfi hevdet at særlig det siste tallet (circRNA) trolig er et grovt underestimat. Pandolfi's team i mange år jobbet med hypotesen om at mRNA (og andre typer RNA) som deler felles bindingssteder for microRNA, vil være co-regulert, og «kommunisere» med hverandre

via de felles microRNAene. Denne hypotesen er brukt for å f.eks. forklare en funksjonell rolle for pseudogener. Tidligere har Pandolfi's team fremsatt hypotesen at *PTEN*'s pseudogen (*PTENP1*) virker som en «svamp» og binder microRNA som ellers ville bidratt til degradering av PTEN mRNA. Under AACR, presenterte Pandolfi nye data som indikerer at det samme er tilfelle for BRAF: *BRAF* pseudogen-mRNA ser ut til å binde microRNA som ellers ville bundet, og degradert BRAF mRNA.

Pandolfi hevdet at mye av fremtidens forskning i feltet vil dreie seg om circRNA. CircRNA er resistente mot exonuclease aktivitet, og vil derfor potensielt ha høyere stabilitet enn andre ncRNAs. Arbeidshypotesen er at circRNAs fungerer som svamper som, ved behov, blir uttrykt for å binde micrRNA og dermed beskytte mRNA. Dette er tilsvarende funksjon som enkelte pseudogen (som nevnt over), men med mye større effektivitet, siden konsentrasjon og stabilitet av circRNA er høyere enn andre ncRNA.

Andy Futreal: Klonal evolusjon i renal- og lungekreft (side 363 – AACR program)

Andy Futreal oppsummerte tidligere data mhp. klonal evolusjon i renalcancer. De karakteristiske molekyllære trekkene ved denne cancerformen synes å være en kompleks evolusjon der det er til dels stor grad av intratumor heterogenitet, med multiple forgreninger i hver enkelt tumors «fylogenetiske tre». Imidlertid ser man en del likheter mellom de ulike forgreningene / subklonene: I en stor andel av pasientene ser man konvergerende evolusjon i ulike subkloner av tumorceller (dvs. at ulike subkloner i samme pasient har mutasjoner i samme gen, men at mutasjonene er ulike. Mao. at subklonene har ulik genotype, men lignende fenotype). Typiske gen som er mutert og indikerer konvergerende evolusjon i renalcancer er *SETD2*, *PI3KCA* og *BAP1*. Samtidig påpekte Futreal at et viktig unntak fra dette heterogene bildet er *VHL* genet, som oftest er mutert i samtlige subkloner i pasientene, og som derfor trolig er en hyppig og tidlig event i tumorigenesen for renal cancer. Futreal presenterte også nye data for lungecancer, der bildet i de fleste pasientene er mye mindre komplekst enn i renalcancer. I lungecancer synes det å være langt mindre grad av intratumor heterogenitet; mange

viktige driver-mutasjoner finnes her i samtlige subkloner i pasientene.

Brystkreft Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) (abstract 2859)

Prof. Leisha Emens (John Hopkins Kimmel Cancer Center, Baltimore, USA) presenterte resultater fra en klinisk studie som vurderte effekten av immunterapi med MPDL3280A (hemmer interaksjonen mellom PD-1 og PD-L1) hos pasienter med avansert, trippel-negativ brystkreft (TNBC). 54 pasienter med (TNBC) ble behandlet i denne fase-I-studien. Etter 24 uker under behandling hadde 27% fremdeles ingen sykdomsprogresjon (PFS). 19% av alle pasienter opplevde en objektiv respons pga den igangsatte immunterapien. Kliniske effekter ble sett hos både PD-L1-positive og PD-L1-negative pasienter. Det er viktig å vurdere disse tidlige data med edruelighet, men studier som denne indikerer at immunterapi kan få betydning på sikt også for utvalgte pasienter med avansert brystkreft.

The Mevalonate pathway mediates acquired anti-HER2 treatment resistance in HER2+ breast cancer (abstract 721)

Det var brystkreft-forskningsgruppen fra Baylor College of Medicine (Houston, TX, USA) som igjen presenterte nyere data med fokus på resistensutvikling under HER-2-rettet behandling. Gruppen presenterte cellekulturforsøk som viser at “Mevalonate-signalveien” er oppregulert og fører til resistensutvikling mens HER-2 er fullstendig blokkert pga pågående behandling med trastuzumab og/eller lapatinib. Medikamenter som er rettet mot mevalonate-signalveien blir i øyeblikket testet i tidlige studier og det er derfor for tidlig å trekke harde konklusjoner. Pga den kliniske resistensutviklingen mot HER-2-rettet behandling er slike nye funn likevel lovende for å utvikle nye terapistrategier for pasienter med HER-2+ brystkreft.

Philadelphia presenterte seg ellers som en veldig hyggelig amerikansk kongressby med mange historiske bygninger, museer og attraksjoner som lønner seg å ta med etter en lang dag med vitenskapelig påfyll.

Annonce

Annonce

Rapport fra OnkoLiS 2015

Linn Kruse, Ida Elisabeth Andersen og Gitte Mjåland, LiS ved Senter for kreftbehandling, Sørlandet sykehus, Kristiansand

OnkoLiS er en to dagers nasjonal undervisningskonferanse for leger i spesialisering i onkologi. Møtet arrangeres årlig på Gardermoen, og er kostnadsfritt for deltakerne gjennom et samarbeid mellom Norsk onkologisk forening (NOF) og legemiddelindustrien.

Årets arrangement var det sjette i rekken og OnkoLiS har etablert seg som et populært faglig og sosialt samlingspunkt for leger i spesialisering i onkologi.

Konferansen følger en årlig rullering mellom 5 hovedgrupper av kreft: mamma-cancer, uro-genitale cancer, gastrointestinale cancer, lungecancer/ØNH cancer og CNS-tumores/ lymfomer.

Årets OnkoLiS ble avholdt ved Scandic Oslo Airport 12.-13. februar 2015, der hovedtemaet var mamma-cancer. Dette var også tema ved det første OnkoLiS i 2010.

Det var deltakerrekord i år med 93 LiS i onkologi til stede, i tillegg til 6 overleger fra NOF og Onkonytt. Representanter fra legemiddelindustrien deltok som sponsor.

Konferansen ble åpnet med en innledning fra styreleder i NOF, overlege Stein Sundstrøm som til daglig jobber ved Kreftklinikken, St. Olavs hospital.

Overlege Erik Wist, avd. for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (OUS) holdt så en interessant oversiktsforelesning om brystkreftens historie, epidemiologi, etiologi og patologi. Vi fikk blant annet se fine eksempler på hvordan brystkreft har blitt fremstilt i kunsthistorien. Han fortsatte med en oversiktsforelesning om systemisk behandling av brystkreft, der han tok for seg alt fra tradisjonell kjemoterapi og hormonbehandling, til nyere medikamenter som f.eks Perjeta.

Etter en liten pause, der godteskålene bakerst i lokalet fikk hyppig besøk, fortsatte seksjonsoverlege dr. med. Ellen Schlichting ved kir.avd OUS med en spennende forelesning om kirurgisk behandling av brystkreft. Man fikk innblikk i historien om brystkirurgi, fra de første pionerene og Halstedts teknikk frem til den sofistikerte kirurgien som utføres i dag. Professor Kerstin Sandelin, som hadde tatt turen fra Karolinska Universitetshospital i Stockholm, viste oss hvordan brystrekonstruksjon og onkoplastisk brystkreftkirurgi utføres hos dem. Vi fikk se mange imponerende bilder, og hun tok bl.a. opp utfordringene med regionale forskjeller i bruk av kirurgiske teknikker.

Den første kvelden ble som foregående år, avsluttet med en bedre middag. Det var god stemning rundt bordene der man fikk utvekslet erfaringer og knyttet kontakter på tvers av sykehusene. Vi fikk også oppleve et humoristisk innslag under middagen som skapte latter i forsamlingen. Flere valgte også å fortsette kvelden i hotellbaren etter maten.

Konferansens andre dag fortsatte med samme hovedtema. Vi hadde fått stor fint besøk fra Nederland av dr. med. Liesbeth Boersma ved MAASTRO-klinikken i Maastricht.

Hun er lærer på ESTRO-kursene, og gav oss en innføring i strålebehandling ved brystkreft.

Først fikk vi en fin historisk oversikt. Første forsøk på strålebehandling av en brystkreftpasient ble gjort i Chicago av medisinestudent Emil Grubbe. Om man søker i PubMed finner man første rapport om stråling ved brystkreft fra 1938, fra Ottawa. Ulike teknikker ble prøvd, blant annet brachyterapi, som er standardbehandling ved flere andre kreftformer i dag. Etter hvert kom man frem til teknikker som er mer like dem som brukes i dag. Mye forskning er gjort for å påvise om strålebehandling virkelig gir gevinst, og om gevinsten er færre lokale residiv, eller også økt totaloverlevelse. Boersma ga oss flott oversikt over viktige artikler opp igjennom historien ettersom man påviste at stråling gir en gevinst både lokalt og i totaloverlevelse. Som de fleste behandlinger i moderne medisin er ikke stråling uten bivirkninger og man har måttet justere behandlingsoppleggene etterhvert for å unngå toksisitet mht hjerte og lunger. Brystkreft er en heterogen sykdom, den har en lokal komponent og en systemisk komponent. Det har vært, og er fortsatt en utfordring å kunne gi riktig behandling til den enkelte pasient. På slutten av forelesingen fikk vi en gjennomgang av nyeste ESTRO retningslinjer for strålebehandling av brystkreft, både brystet alene og lokore-

gional behandling. Man trenger fortsatt flere studier for å kunne finne de pasientene som trenger mindre eller mer behandling enn det som er dagens standard.

Seniorforsker, dr.med Pål Møller fulgte opp med en flott forelesning om brystkreft fra et genetisk perspektiv og om genetisk veiledning ved arvelig brystkreft.

Rett før lunsj hadde radiolog ved SUS, Kathinka Dæhli Kurz en forelesning om MR sin plass i brystkreftdiagnostikk. Til tross for liten tid og fallende blodsukker hos deltakerne, klarte hun å fange oppmerksomheten vår og hennes presentasjon var svært lærerik.

Etter en nydelig lunsj var det dr.med. Hans Peter Eikesdal sin tur til å fortelle oss om bivirkninger av brystkreftbehandling samt litt om brystkreft og graviditet.

Med tanke på at salen var fylt av unge kvinner i fertil alder, var det nok en del som innså under forelesningen at toget var gått med tanke på preventiv effekt av tidlig graviditet.

Kasuistikker med spørsmål og interaktiv svaravgivelse skapte engasjement og ble satt pris på av de fremmøte.

Avslutningsvis fortalte seksjonssjef Kristin Svanqvist fra Legemiddelverket om helseøkonomiske vurderinger, og det hele ble rundet av med betraktninger rundt innføring av nye kostbare kreftmedisiner, ved NOF sin styreleder, Stein Sundstrøm.

Årets OnkoLiS var en flott og lærerik opplevelse, og de frivillige i programkomiteen var blant dem som fikk velfortjent applaus.

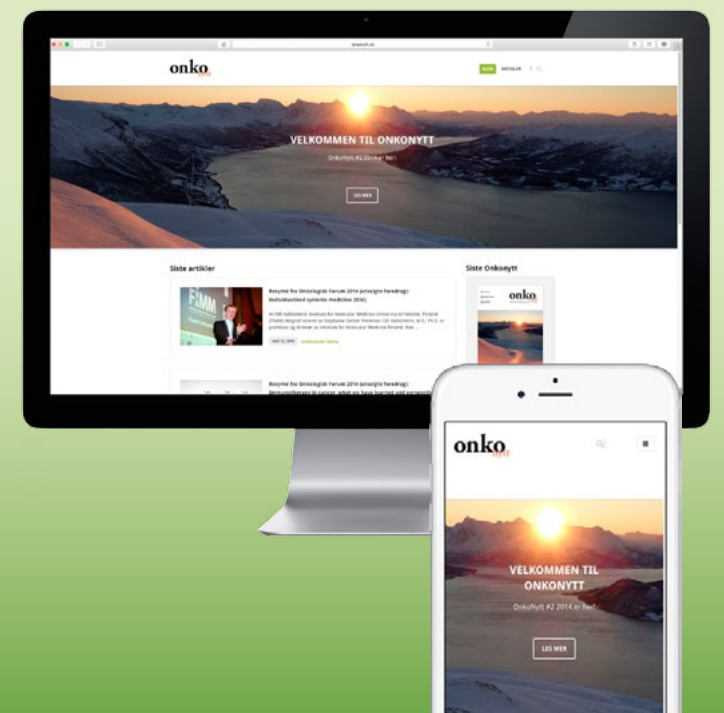
Neste års OnkoLiS har urogenitale cancer som hovedtema. Konferansen vil finne sted 4.-5.februar, og alle LiS i onkologi vil bli invitert. Det vil også bli mulig for dem som blir ferdig spesialist i onkologi i 2015 å delta forutsatt ledige plasser.

www.onkonytt.no

Vi har nå lansert nettversjonen av bladet Onkonytt. Gå inn på **www.onkonytt.no** og les spennende artikler, bla i pdf-arkivet og søk deg frem til akkurat den artikkelen du er på utkikk etter.

OnkoLiS har fått eget område med foredragene tilgjengelig som pdf-er.

Nettsiden er responsiv og tilpasset til mobil, nettbrett og desktops for god lesbarhet.



Møtereferat fra ”Cancer in young women: Pregnancy and fertility”

Av Hanne StensheimKonst. overlege, PhD, Avdeling for kreftbehandling, Ullevål Oslo Universitetssykehus HF



I februar var jeg så heldig å få delta på et jubileumssymposium i Leuven, Belgia, med tittelen ”Cancer in young women: Pregnancy and fertility”. For vel ti år siden møtte initiativtager til møtet, professor Frédéric Amant, en gravid pasient som han diagnostiserte med kreft. Hun ba han om å finne ut av hvordan hun kunne bære fram barnet og samtidig bli behandlet best mulig mot sin kreftsykdom. Dette pasientmøtet inspirerte han til å forske på dette temaet, kreft under graviditet, og det har resultert i ti års systematisk forskning ved Leuven, og oppbygging av International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP).

Leuven er Belgias Oxford eller Cambridge. Universitetssykehuset Gaisthuisberg og forskningsmiljøet ved universitetet KU Leuven har blitt et referansesenter i Belgia, men også omkringliggende land, når det gjelder utredning og behandling av kreft under graviditet. Dronning Mathilde av Belgia kastet glans over åpningsssesjonen, og en rekke anerkjente internasjonale forskere holdt innlegg i løpet av de to dagene symposiet varte. I tillegg var vi alle inviterte til å delta på en disputas den første kvelden, selvfølgelig i tråd med møtets tema, der Sileny Han forsvarte sin avhandling ”Breast Cancer During Pregnancy; staging, treatment and maternal prognosis”.

Kreft diagnostisert under graviditet har vært beskrevet i flere århundre, og ofte i negative termer med tanke på sykdomsutvikling og prognose. Dr. Samuel W. Gross skrev ”Practical treatise on tumours of the mammary gland” utgitt i 1880, der han beskriver dette med følgende ord: ”When, however carcinoma appears

during pregnancy or during lactation, its growth is wonderfully rapid, and its course is excessively malignant”. På midten av 1900-tallet var det omdiskutert om gravide med brystkreft eller malignt melanom skulle kunne få kirurgisk behandling, og man var heller ikke enige om det var trygt for residivfrie unge kvinner å bli gravide etter kreftbehandling.

På symposiet i Leuven ble ulike tema belyst som oppsummerte dagens viten om gravide med ulike krefttyper og en del om fertilitet etter kreft for unge kvinner. Utredningen av en mistenkt malign sykdom hos en gravid kvinne bør tilsvare den som ikke gravide kvinner gjennomgår, med få unntak. Ultralyd og laboratorieanalyser er jo ikke skadelige for fosteret, men er ikke alltid tilstrekkelige metoder. MR kan gjennomføres når man ikke kommer til målet med annen modalitet, men man er forsiktig i første trimester, og gadoliniumkontrast skal ikke

brukes. CT kan også gjøres om nødvendig, men bør ha god indikasjon, om mulig vente til andre trimester, og man skal ikke gjøre mer enn to CT under en graviditet med tanke på total stråledose til fosteret. For utredning av brystkreft, er mammografi mulig, men tolkningen kan være vanskelig på gravide eller ammende kvinner. Ultralyd med cytologi eller biopsi er gullstandard. ASCOs retningslinjer er kritiske til sentinel node teknikk så langt, men flere europeiske miljø har gjennomført denne prosedyren med gode resultater, og beskrevet den. Man unngår blåfarging, og lar det radioaktive stoffet ha så kort virketid som mulig.

Behandling under graviditet med både kirurgi og kjemoterapi kan i stor utstrekning gjøres. Det er enkelte cellegifter som helt bør unngås, men mange kan gis fra andre trimester. Diagnostikk og behandling bør ikke fordrøyes vesentlig på grunn av graviditeten, men her er det forskjell mellom

de ulike kreftsykdommene i forhold til om prognosen forverres ved noen ukers utsatt behandling eller ikke. Det ble understreket at behandling med kjemoterapi, men også de medikamentene man kaller støttebehandling (steroider, antiemetika etc.) krever erfaring å administrere til gravide kvinner. Det er også grunn til å utvise stor forsiktighet med midler som kan gi allergiske reaksjoner hos mor. For unge kvinner som ikke er gravide, er det svært viktig med informasjon om bruk av prevensjon under kreftbehandlingen, og at barneønske kartlegges før behandlingen starter.

Behandlingen må avsluttes i god tid før fødselen, men de siste års forskning har vist at det er trygt å gi kjemoterapi fram til uke 35 i graviditeten, og at fødselen bør skje så nært opp til termin som mulig, for barnets del. Både mor og barn kan få immunologisk påvirkning, slik at det bør gå to-tre uker mellom siste cellegiftkur og fødselen. Den største risikoen for barna som er født etter kreftbehandling under graviditeten, er for tidlig fødsel. Spesielt for noen år siden var disse tidlige nedkomstene induserte til stor grad.

Det ble sagt under møtet, og er også belyst i en tidligere artikkel fra miljøet i Leuven, at behandling av gravide bør sentraliseres i stor grad i kraft av at det er få pasienter per år og per sykehus. Det er vist at universitetssykehus behandler gravide kreftpasienter etter retningslinjene i større grad enn ikke akademiske sykehus, og på andre siden, at ikke akademiske sykehus anbefaler abort (som generelt ikke gir noen prognostisk gevinst) og utsetter behandlingen til etter fødselen. Samarbeid mellom mange ulike profesjoner er nødvendige for behandling av gravide med kreft, for best mulig ivaretagelse av mor og barn.

En svenske, Mats Brännström, presenterte møtets kanskje mest eksperimentelle forskning, om uterustransplantasjoner. De har gjennomført et titall transplantasjoner i Göteborg, og har nå hatt flere suksessfulle

graviditeter. Mange av de som fikk en livmor transplantert, fikk den fra sin mor eller andre noe eldre kvinner. Han presiserte at dette er en møysommelig prosedyre, at de som nå får transplantasjoner ikke enda må ha forventninger i retning å bli gravide, men at det så langt hadde gått over all forventning. Uterustransplantasjon kan være aktuelt ikke bare for tidligere kreftpasienter. Han og hans kolleger håper at de om noen år kan tilby i alle fall svenske og skandinaviske kvinner denne muligheten.

Det er under disse ti årene også etablert en pasientforening i Belgia, og mange av de som har blitt behandlet under graviditet, samt noen av deres barn, var til stede under disputasen og deler av symposiet. Under åpningsssesjonen ble det vist en film som er utarbeidet for å informere nye gravide kreftpasienter om muligheter for behandling under graviditet, og om pasientforeningen. Det ble en egen atmosfære under disputasen når en av disse barna hvis mor fikk kreftbehandling under graviditeten, en fem år gammel gutt, hysjet på de som var så uheldige å hoste under den høytidelige seremonien.

Referanser:

Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, Han SN, Mir O, Fruscio R, Uzan C, Maxwell C, Dekrem J, Strauven G, Mhallem Gziri M, Kesic V, Berveiller P, van den Heuvel F, Ottevanger PB, Vergote I, Lishner M, Morice P, Nulman I; ESGO task force ‘Cancer in Pregnancy’. Gynecological cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):394-403.

Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Gierniek J, Wildiers H, Fehm T, Linn SC, Schlehe B, Neven P, Westenend PJ, Müller V, Van Calsteren K, Rack B, Nekljudova V, Harbeck N, Untch M, Witteveen PO, Schwedler K, Thoms-

sen C, Van Calster B, Loibl S. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013;10;31(20):2532-9

Brännström M: The Swedish uterus transplantation project: the story behind the Swedish uterus transplantation project. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(7):675-79.

Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F et al, European Society of Breast Cancer Specialists: The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355-77

Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, Petkovic S, Amant F, ESGO ”Cancer in Pregnancy” Task Force: Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(1):18-23.

Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim HA Jr, Costa A, Delaloge S et al: First international consensus guidelines for breast cancer in young women. *Breast* 2014;23(3):209-20.

Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group: Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160-70

van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD, Amant F. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2059-65.



Professor Frédéric Amant intervjues av pressen sammen med dronning Mathilde. I tillegg rundt bordet ses Sileny Han og Kristel Van Calsteren, også klinikere og forskere fra Amants gruppe i Leuven. Foto: KU Leuven/Rob Stevens.

ASCO Annual Meeting 2015 – I

Av Hanna Elisabet Dillekås og Elisabet Berg Fjelltveit. Begge Lege i spes. kat. b, Helse Bergen HF

Det årlige møtet til ASCO er den store hendelsen i den onkologiske verden. 30 000 besøkende fra over 100 land samles for å dele ny forskning og diskutere aktuelle utfordringer innen vårt fag. Kreftavdelingen på Haukeland sendte i år 4 leger i spesialisering til møtet, hvilket må være en rekord. All ære til avdelingsledelsen for dette! Det å få delta på slike møter er til stor inspirasjon og bidrar til å ville yte det lille ekstra i klinikken så vel som selv å forske for å utvikle bedre behandling og forståelse for den komplekse sykdommen kreft er.

Som førstegangsbesøkende på ASCO var det noe overveldende med størrelsen på møtet og den enorme mengden spennende presentasjoner som fant sted. Det var vanskelig å velge hvilke sesjoner man skulle gå på, hvilket ble tydelig gjenspeilet i «I-planner», appen der man kan legge inn alt man vil gå på. Ofte ønsket man å få med seg både 3 og 4 foredrag samtidig. Det ble publisert 4882 abstracts til møtet hvorav 2392 ble presentert på Oral Abstract Session, Poster Discussion Sessions og Poster Sessions. Oslo stilte sterkt med flere posters og presentasjoner av inspirerende LiS-kolleger. Konkurransenstinktet ble vekket hos Bergensdelegasjonen, så neste år satser vi på å ha flere abstracts innsendt vi også! Det var som sagt mye å velge i mellom på ASCO.

På Oral Abstract Sessions fikk man presentert sammenfatninger av ferske og viktige

forskningsresultater, hvorpå eksperter innenfor det aktuelle fagområdet diskuterte relevansen av funnene og satt dem i kontekst.

For oss som enda er i spesialisering var også Education Sessions interessante. Her ble ulike temaer innenfor klinisk onkologi grundig belyst av erfarne onkologer og forskere.

Foreleserne holdt et høyt nivå både faglig og med tanke på presentasjonsteknikk, så her fikk man som ung lege og forsker abso-lutt noe å strekke seg etter. Utover møtets rammer var det også mange muligheter for uformell nettverksbygging og diskusjoner som var veldig nyttig med tanke på å overføre internasjonale forskningsresultater til en norsk klinisk hverdag.

Årets tema var «Illumination and Innovation – transforming data into learning» og spilte godt utbyttet av møtet. Man fikk både en større forståelse for kreftsykdom og –behandling og lærte om nyoppdagelser.

Det store paradigmeskiftet med utviklingen av immunrettet kreftbehandling var tydelig også på årets møte. Immuncheckpoint-hemmere er på fremmarsj, og vis fikk presentert positive resultater ved en rekke kreftsykdommer. Der det tidligere har vært mest fokus på effekt ved malignt melanom kom det nå presentasjoner som viser effekt på tumorgrupper som lunge, nyre, bryst og kolorektalcancer. Det var også flere presentasjoner om mulige prediktive markører for effekt av immunterapi. Bruk av immunrelaterte responskriterier som surrogatmarkører for langtidsrespons ble også belyst

som en utfordring som følger med økende utbredelse av de nye medikamentene. Diskusjonen om kostnad mot effekt som har pågått lenge i Norge har nå også nådd USA. Begrepet «financial toxicity» ble lansert og foreslått inkludert i sikkerhetsanalyser av ny behandling.

ASCO møtet fant sted på McCormick place, et kjempestort konferansesenter sør for Chicagos sentrum. Mesteparten av oppholdet i Chicago tilbragte vi der. Heldigvis hadde vi litt tid til overs innimellom, og fikk en liten smakebit av hva annet Chicago har å tilby også! På toppen av John Hancock Center, nærmere bestemt i 96. etg, fikk vi nyte utsikten over byen i Signature Lounge.

I USA er det ikke kollektivtrafikk som gjelder. Vi ble drevne taxipraiere etter hvert..

Den siste dagen tittet endelig solen frem, og vi ruslet langs bystranden og beundret det turkiskklare vannet i lake Michigan.

Etter 5 dager på ASCO satt vi igjen med masse inspirasjon som vi tok med oss hjem til Norge. Vi fikk nytt pågangsmot, og entusiasme på vegne av onkologifaget og fremtiden.

Vi er bevisste vår mulighet til å kunne påvirke faget videre ved å delta i forskning. Faget er under rask utvikling, og det er viktig å være oppdatert for å kunne tilby pasientene våre den beste behandlingen. Utfordringen og diskusjonen med stadig flere og dyrere medikamenter å velge i mellom er noe vi må ta del i både nå og i fremtiden.

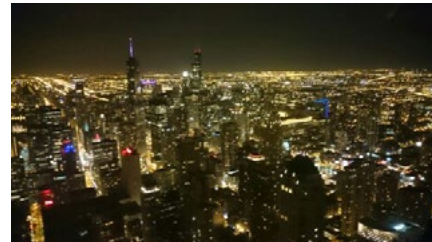


Lis'er fra Haukeland: f.v. Elisabeth Berg Fjelltveit Olav Toai Duc Nguyen, Hanna Dillekås og Kristine Åsebo.



Flere menneskelige markører var ansatt som veivisere for de enorme folkemassene som orienterte seg fra en forelesningssal til en annen.

Vi takker for muligheten til å delta på ASCO 2015 og NOF for fagstipend. Vi oppfordrer andre lis-leger som har mulighet til å delta på senere konferanser. Vi håper å kunne returnere til Chicago, forhåpentligvis som representanter for norsk forskningsvirksomhet, med ferske postere under armen!



ASCO Annual Meeting 2015 – II

Inger Johanne Zwicky Eide, Lege i spesialisering Onkologisk poliklinikk, Drammen sykehus



Chicago med sine 2,7 millioner innbyggere ligger ved kysten av Lake Michigan i Midtvesten. Den er USAs tredje største by og møter deg med en ruvende skyline av skyskrapere opp mot 300-400 meters høyde.

I denne byen arrangeres den årlige kongressen til den amerikanske onkologiforeningen, ASCO. I år fikk jeg ved hjelp av et stipend fra Norsk onkologisk forening og midler fra avdelingen min, mulighet til å delta for første gang.

På ASCO møtes 30 000 klinikere og forskere innen onkologi, og det er deltagere fra hele verden. Å huse en så stor konferanse krever store arealer, og bare det å orientere seg i kongresslokalene, McCormick Place, kan være en utfordring. Det vrirmler av folk overalt, køene blir lange, og for eksempel det å kjøpe seg lunsj kan ta sin tid. Det er lange dager med faglig program fra kl 8-18. En kan velge mellom mange gode oversiktsforelesninger ("educational sessions") og forskjellige presentasjoner av de nyeste resultatene innen klinisk forskning og basalforskning. De største og kanskje viktigste nyhetene presenteres i Plenary session på søndagen. Presentasjonene etterfølges av diskusjoner av fremtredende fagfolk innen de ulike områdene. Det er også et stort område med utstilling av postere, hvor en selv kan

gå rundt å studere resultater fra prosjekter og diskutere med forskerne som står for de enkelte prosjektene. For min egen del fikk jeg mest ut av å gå på oversiktsforelesninger og presentasjoner av store studier innenfor utvalgte områder med påfølgende diskusjoner. Det var spennende å høre verdensledende forskere legge frem temaene sine, og det slo meg hvor dyktige og profesjonelle særlig amerikanerne er på presentasjon.

Det er mange parallelle sesjoner og umulig å få med seg alt. For å få en viss oversikt er det lurt å forberede seg litt. De fleste abstractene som skal presenteres, legges ut et par uker før konferansen, og hvis en kikker gjennom de første abstractene innenfor hvert tema er en interessert i, har en dekket mye av det viktigste. Før konferansen kan en også laste ned en app til smarttelefon eller iPad. I denne appen ligger det meste en trenger av praktisk informasjon som bussruter og kart over kongressenteret. I tillegg kan en søke gjennom alle sesjonene og lage sin egen personlige timeplan. Denne appen ble flittig brukt både før og under konferansen, og gjorde møtet mer oversiktlig for meg. Og når en ser at en ikke rekker å gå på halvparten av det en har planlagt, er trøsten at en får tilgang til alle foredragene og kan se dem via internett når man kommer hjem. For å sikre seg at en har fått med seg det viktigste, kan det også være nyttig å lese oversikter i en egen ASCO-avis som utgis daglig både på papir og på nett under konferansen, samt nyhetsbrev for eksempel fra Medscape. Mandagen ble det arrangert Norsk aften, hvor norske onkologer holdt oppsummeringer innen sine fagområder, et-

terfulgt av middag og hyggelig sosialt samvær med norske kolleger. For øvrig kan jeg også anbefale Post-ASCO-møtet som de siste to årene har blitt arrangert av Dagens Medisin en ukes tid etter konferansen. Møtet holdes på Radiumhospitalet i Oslo med direkte videooverføring til andre sykehus rundt om i landet. Det er en god anledning til å få med seg hovedpunktene fra konferansen, både for dem som har vært der, men selvfølgelig særlig for dem som ikke var med i Chicago.

Selv om det var lange dager innendørs på McCormick Place, ble det litt tid til å rusle rundt i byen og kjenne på atmosfæren. På tross av høye skyskrapere og et trafikkert sentrum, fremstår Chicago som en grønn by med flere store parker. Beveger man seg noen få hundre meter utenfor hovedgaten, er det små og eldre hus spredt innimellom høyhusene, og yrende liv med kaffeer med uteservering langs fortauene. I tillegg er det hyggelig med elva som renner midt i sentrum og langs Lake Michigan er det en flott strandlinje med hvit sand – imidlertid fristet ikke temperaturen til bading. En drink i 96. etasje på Hancock-senteret, med svimlende utsikt over byen og omgivelsene, kan anbefales.

Det har vært av stor verdi for meg som er tidlig i karriereforløpet å delta på en stor internasjonal kongress som ASCO. Jeg har kommet hjem med mye ny kunnskap, inspirasjon for videre klinisk arbeid og en enda større entusiasme for faget. Jeg oppfordrer alle avdelinger til å legge både praktisk og økonomisk til rette for at leger i spesialisering får mulighet til å reise på internasjonale kongresser.

Pasienttilgangsavtaler – et verktøy for å oppnå et mer fleksibelt syn på verdien av legemidler over hele livssyklus?

Karianne Johansen,
Legemiddelindustrien (LMI)



Det er en økende anerkjennelse i samfunnet, hos myndigheter og politikere samt aktørene i helsetjenesten om viktigheten av å fremme innovasjon, å kunne gi pasienter rask tilgang til nye lovende medisiner og forbedret behandling, samtidig som man sikrer at dette gir en nytteverdi for pengene og en mer bærekraftig håndtering av helsetjenestens ressurser.

Det er utviklet mange sikre og effektive legemidler, og muligheten til å forebygge og behandle sykdom er derfor vesentlig bedre enn tidligere. Det er likevel fortsatt områder hvor det mangler effektive legemidler. Det er derfor viktig at det legges til rette for utvikling av ny behandling. Utvikling av nye legemidler er kostbart og tidkrevende og mange utviklingsprosesser fører aldri frem til en markedsføringsstillatelse. Innenfor kreftområdet mangler man legemidler bla. til behandling av kreft i bukspyttkjertelen, lungekreft og hjernetumorer.

Tradisjonelt har betalere hatt et konservativt syn, og ment at all informasjon må være tilgjengelig før man kan tilby offentlig finansiering av et nytt legemiddel. Det er likevel mer og mer oppmerksomhet blant flere betalere og aktører som vurderer ny helseteknologi (HTA) eller nye legemidler at for enkelte svært lovende legemidler er det behov for et mer nyansert syn. Flere peker på at HTA og beslutninger om finansiering må sees som en mer kontinuerlig prosess der målet er gradvis å akkumulere mer og mer kunnskap og få større sikkerhet om verdien av nye legemidler (1).

Det er derfor en økende interesse rundt utviklingen av avtaler som i spesielle tilfeller gir pasientene effektiv tilgang til ny behandling og nye medisiner. Samtidig

eksisterer det en bekymring for hva disse avtalene vil innebære for industrien, helsetjenesten og pasientene.

Hva er pasienttilgangsavtaler?

Pasienttilgangsavtaler er ofte referert til som «*Managed Entry Agreements (MEAs)*», og benyttes i økende grad i flere europeiske land. Pasienttilgangsavtaler kan defineres som en avtale mellom innkjøper og leverandør som finansierer og sikrer tilgang til nye medisiner i spesielle tilfeller. Medisiner som har vist svært god effekt i kliniske studier, men som foreløpig ikke er benyttet på store pasientgrupper over tid, kan være et eksempel på dette. Pasienttilgangsavtaler kan sikre at pasienter får tilgang til de lovende medisinene mens den vitenskapelige og finansielle usikkerheten undersøkes nærmere (2).

Hvorfor trenger vi pasienttilgangsavtaler?

Usikkerhet kan oppstå hvis vi ikke har all informasjon tilgjengelig når en beslutning skal tas. Usikkerheten dreier seg oftest omkring nytten den nye medisinen har for pasientene eller for helsetjenesten:

- *Om klinisk effekt og/eller kostnadseffektivitet*
- *Om riktig klinisk bruk*
- *Om budsjettmessige konsekvenser*

Betalere ønsker å minimere risiko ved usikkerhet og maksimere verdien før de gjør en investering. Dagens prissystemer og innkjøpsordninger er ikke tilstrekkelig tilpasset til å håndtere situasjoner der en ønsker å ta i bruk svært lovende medisiner før all kunnskap om et legemiddels effekt og potensielle bivirkninger i klinisk praksis er tilgjengelig. Det er derfor behov for å utvikle en mer fleksibel løsning som kan ta hensyn til et mer differensiert syn på nye medisiners merverdi, i et livsløpsperspektiv, inkludert hvilken verdi de tilfører samfunnet, og deres bidrag til håndtering av sykdommen på et overordnet nivå.

Pasienttilgangsavtaler kan være nyttige instrumenter for å kunne gi pasienter raskere og mer målrettet tilgang til innovative medisiner, samtidig som man adresserer usikkerhet om klinisk nytteverdi ved godkjenning, hvilken plass medisinen skal ha i pasientbehandlingen og potensielle budsjettmessige konsekvenser.

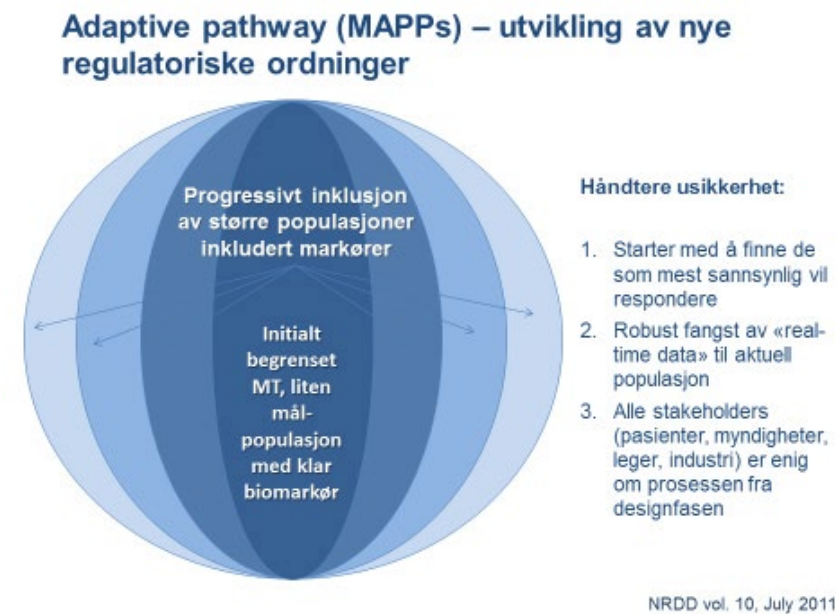
Når er pasienttilgangsavtaler hensiktsmessig?

LMI mener at innkjøpere og helsetjenesten bør vurdere verdien av en ny medisin og gjøre seg opp en mening om prisen utgjør “verdi for pengene”. Dette gjøres gjennom en vurdering av kliniske og økonomiske konsekvenser ved bruk og finansiering av legemidlet.

Legemiddelutvikling kjennetegnes ved at når et legemiddel kommer på markedet eksisterer oftest data kun i form av randomiserte kliniske studier (RCTer). Disse studiene har høy intern validitet, men medfører at verdien et nytt legemiddel har i klinisk praksis ikke er fullt ut kartlagt basert på tilgjengelige data ved lansering.

De regulatoriske godkjenningsordningene i Europa har flere virkemidler for å fremme innovasjon, forskning og utvikling av nye legemidler på områder der det er et stort medisinsk behov. Et av insentivene kan være at man for særskilt lovende medisiner kan oppnå en raskere markedstilgang med mindre dokumentasjon sammenlignet med andre medisiner. For enkelte medisiner kan det derfor være større usikkerhet om hvordan disse vil fungere i klinisk praksis første gang de blir godkjent på det norske markedet. Disse medisinene følges oftest videre opp når de har kommet på markedet. Dette innebærer behov for en tettere dialog mellom legemiddelfirmaer, myndigheter, klinikere, helseøkonomer og pasientorganisasjoner fra et tidlig tidspunkt i utviklingsforløpet for et nytt produkt, for å sikre at riktige og reelle data av

Annonse



Figur 1: Utvikling av nye regulatoriske ordninger.

tilstrekkelig kvalitet blir samlet inn og at alle regulatoriske virkemidler iverksettes på riktig tidspunkt (1).

Innføring av pasienttilgangsavtaler kan være hensiktsmessige verktøy her, og er motivert av at det eksisterer mer usikkerhet enn det som er vanlig, og spesielt også hvis denne usikkerheten kan innebære en betydelig budsjettpåvirkning.

Eksempler på typer av usikkerhet kan være:

- Usikkerhet om hvilke pasientgrupper som kommer til å få mest nytte av den nye behandlingen
- Usikkerhet om overførbarhet av resultater fra kliniske studier til klinisk praksis i et spesifikt nasjonalt helseystem

Mange nye medisiner kommer imidlertid på markedet uten at det er vesentlig usikkerhet. I slike tilfeller er de eksisterende pris- og finansieringsordningene som regulerer tilgang til legemidler dekkende og det er da heller ikke behov for særskilte pasienttilgangsavtaler.

Hva bør man få svar på i løpet av en pasienttilgangsavtale?

LMI mener at drivkraften bak pasienttilgangsavtaler er usikkerheten omkring verddivurderingen. Det er mange mulige årsaker til usikkerhet, som:

- **Vitenskapelig usikkerhet**
Endrer nytte-risiko seg over livsløpet til medisinen?
Hvilken effektivitet har medisinen i klinisk praksis
Hvilke pasienter vil få mest nytte av medisinen - hvem responderer?
- **Finansiell usikkerhet**
Er eksakt behandlingsdose fastlagt?
Hvor lenge varer behandlingen?
Er det behov for kombinasjoner?
Er det behov for annen støttebehandling?
Hva er samlet budsjettinnvirkning?
- **Usikkerhet omkring bruk**
Er helsepersonell og forskrivere i stand til å rette bruk av medisinen til de pasientene hvor medisinen er blitt dokumentert?
Vil pasientene følge behandlingen?

Utforming og varighet av pasienttilgangsavtaler må ses i sammenheng med den usikkerhet avtalene er ment å håndtere. Når pasienttilgangsavtaler forsøker å samle ytterligere dokumentasjon på verdien av nye medisiner i klinisk praksis gjennom helseregistre, observasjonsstudier og/eller lignende ordninger, er det ønskelig at også produsenten får tilgang til alle nødvendige og relevante data.

Hvordan gjøres dette i resten av Europa?

De siste årene er det utformet en rekke pasienttilgangsavtaler mellom legemiddelprodusenter og ulike betalere i Europa. Det er stor variasjon i hvordan slike ordninger gjennomføres basert på nivået på usikkerhet, hvilken mulighet det er til å samle inn data, egenskapene til den nye medisinen, hvilket terapeutisk område dette berører, pasientpopulasjonen, behov og forventninger til betaler. Dette mangfoldet gjenspeiles også ved at det har oppstått ulike navn og terminologi, som «risikodelingsavtaler», «resultatbasertbetaling», «utfallsgarantier» eller «finansiering gitt innhenting av videre dokumentasjon» etc (3).

Det som har kjennetegnet disse avtalene er at de har hatt som formål å enten/eller:

- Holde en budsjettgrense fastsatt av myndigheter / betalere (pris-volumavtaler), slik som for eksempel i Frankrike
- Ha en plass innenfor et system med grenseverdier for kostnadseffektivitet (inkrementell kostnadseffektivitet ratio (ICER)) slik som i Storbritannia
- Sikre at den estimerte verdien av et produkt også leveres i klinisk praksis (risikodeling eller helseresultatgaranti)

Pasienttilgangsavtaler har også blitt foreslått som en mekanisme for å bedre tilgang til nye medisiner i Europa på grunnlag av forskjeller i landenes betalingsevne. Offentlige beslutningstakere har diskutert hvordan ulik betalingsevne kan reflekteres i differensierte legemiddelpriser. I dag har ikke legemiddelselskaper mulighet til å differensiere pris ved ulik betalingsevne i Europa på grunn av de mange internasjonale referanseprissystemene og prinsipper om parallellhandel. For å fungere i praksis, må derfor slike pasienttilgangsavtaler beskyttes mot ekstraterritoriale effekter. I denne politiske diskusjonen må man også være villig til å se på den iboende konflikten mellom åpenhet og effektivitet. OECDs rapport fra 2008 om global prispolitikk (NR) foreslår at pasienttilgangsavtaler – basert på pris og bruk (= volum) - ses på som en naturlig videreutvikling av verdibasert prising (4).

Pasienttilgangsavtaler er fortsatt i sin spede begynnelse i Europa. LMI mener at tilnærminger for å strengt regulere disse vil virke mot sin hensikt, men at en diskusjon

på europeisk nivå med tanke på å søke enighet om vilkår (nomenklatur) og gode prinsipper for slike avtaler vil være viktig.

Prinsipper for pasienttilgangsavtaler

Formålet med pasienttilgangsavtaler er å sikre at riktige pasienter får tilgang til effektiv legemiddelbehandling som dekker medisinske behov innenfor akseptable kostnadsrammer. LMI mener at enkelte forhold øke muligheten for suksessfylt inngåelse og gjennomføring av slike avtaler, som f.eks.:

1. Fleksibilitet i og klarhet om hvorfor en avtale er nødvendig, og under hvilke omstendigheter en ordning kan gjelde.
2. Innkjøpere og helsetjenesten må arbeide for bedre tilgang til data og samarbeide med industrien for å utvikle og vedlikeholde datainnsamling og systemer for dette
3. Klare avtaler om hva som skal måles og hvem som har ansvar for hva (hvilke resultater er nødvendige, spesifiserte tidsperioder for gjennomgang, kriterier og eventuelt datainnsamling).

4. Avtalene skal ikke føre til at det blir et stadig høyere krav til å demonstrere verdien eller fremskaffe data for nye medisiner
5. Innkjøpere bør akseptere data fra ulike kilder, og fra andre land (f.eks. både fase IV-studier og observasjons / epidemiologiske studier.)
6. Innkjøpere bør sikre tilstrekkelig infrastruktur og ekspertise slik at avtaler kan utføres og evalueres
7. Avtalene skal ikke benyttes som en «ad hoc»-mekanisme for å kutte kostnader

LMI mener at i videre diskusjoner om bruk av pasienttilgangsavtaler bør man identifisere konkrete suksessfaktorer (inkl. juridiske, regulatoriske og helsepolitiske faktorer) for gode avtaleordninger. Det er behov for å se på eksisterende eksempler og definere generelle vilkår for å sikre at ordninger er tydelige, rettferdige og gir en effektiv og rask tilgang til nye medisiner for pasientene. I tillegg er det viktig å vurdere tiltak som kan bidra til bedre, mer hensiktsmessig og effektiv innsamling av

data fra klinisk praksis på nasjonalt og europeisk nivå. Her kan Norge bidra med sine svært gode helseregistre og muligheter for å koble disse.

Referanser:

- 1) Eichler HG, Baird LG, Barker R et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015; 97: 234-246.
- 2) Ferrario A, Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: *The European experience*. 2013. EMINet, Brussels, Belgium
- 3) Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. 2015; WHO Regional Office for Europe.
- 4) Paris V, Belloni A (2013), "Value in Pharmaceutical Pricing", 2013; OECD Health Working Papers, No. 63, OECD Publishing <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>

Annonse

Annonce

Annonce

Stråleterapi i Ålesund

Tatiana Abramova, overlege, Kreftavdelingen, Helse Møre og Romsdal HF

Christoffer Lervåg, medisinsk fysiker, Kreftavdelingen, Helse Møre og Romsdal HF

Introduksjon

Kreftavdelingen i Helse Møre og Romsdal feiret i fjor sitt 10-års jubileum. Dette var en stor begivenhet for alle ansatte som er stolt over det kreftavdelingen har fått til i sine første leveår. Fra først spadetak i 2002, og oppstart av klinisk behandling i 2004, har vi gjennomgått en gradvis endring fra oppstartsfasen med tette bånd til regionssykehuset til en stadig modnere driftsfase med høy grad av uavhengighet.

Overordnet om utstyr

Kreftavdelingen i Ålesund var i oppstarten definert som en satellitt av St Olavs hospital. For stråleterapiens del la dette premiser i form av utstyrmessig likhet. Både innen maskinvare (linak) og programvare (doseplan og verifikasjonssystem) var det naturlig å samkjøre med St Olavs. Dette har muliggjort en sømløs pasientflyt mellom sykehusene, og vi har mangfoldige eksempler på pasienter som har fått gjennomført utredning/CT/doseplanlegging ved det ene sykehuset og fått strålebehandlingen gjennomført ved det andre sykehuset. Denne samkjøringen har vært en tilrettelegger for et nært og godt samarbeid mellom de to miljøene – et samarbeid som vi fortsatt nyter godt av 10 år senere.

Utvikling senere år

Utstyrmessig har det vært lite nytt i Ålesund siden vi startet opp med 2 linaker, 1 CT og 1 simulator i 2004. Med typisk 10 års levetid på denne type maskinvare, har vi de siste år befunnet oss i sluttfasen av utstyrets levetid, og således naturligvis ikke vært i front hva gjelder funksjonell kapasitet. Innenfor de rammene vi har hatt, føler vi likevel at vi har klart å være tidlig ute på noen områder. Vi var, etter Trondheim i 2006, pionerer innen avskaffing av simulator i stråleterapi i Norge. Vi har samtidig vært en foregangsavdeling innen kostnads-effektiv pustestyrte behandling – ved hjelp av

et egenutviklet system basert på hyllevarekomponenter bygget rundt en avstands-målende laser. Dette systemet har vært i klinisk drift siden 2012. På programvare-siden var vi, sammen med Trondheim, først i landet til å ta i bruk verifikasjonssystemet Mosaiq, som siden har blitt implementert også i Oslo, Kristiansand og Gjøvik.

Pasientmengde/Ventetider/effektivitet

Det er vår målsetning at de aller fleste pasienter fra Møre og Romsdal som har behov for strålebehandling, skal få det ved Ålesund sykehus. Å slippe å måtte dra langveis avgårde for å gjennomføre en tidkrevende behandling ved et regionalt sykehus, er noe vi tror de fleste pasienter opplever som positivt. Det er nå ca 550 pasienter som årlig får strålebehandling i Ålesund. Vi tilbyr kurativ strålebehandling for de vanligste diagnosene: Bryst, prostata, lunge, endetarm, urinblære, hud, abdomen og hjerne. I tillegg tilbyr vi palliativ strålebehandling til alle pasienter som har behov for dette. Vi er fornøyd med å kunne

tilby strålebehandling praktisk talt uten ventetid: Som hovedregel får pasienter oppstart av strålebehandling innen én til to uker etter mottatt rekvisisjon.

Kvalitet

Kvalitetssikring er stadig et aktuelt tema for helsevesenet i Norge. Stråleterapien har historisk sett vært flinke på dette feltet, mye takket være tilretteleggingen som har vært gjort i regi av Statens strålevern. Ålesund sykehus er blant stråleterapimiljøene i Norge som år etter år rapporterer flest avvik. Dette er vi stolt av. Vi er overbevist om at det å ha en offensiv og positiv holdning til avviksrapportering er med på å sikre en kontinuerlig høy kvalitet på arbeidet vårt.

Forskningsaktivitet/studier

Det kan være utfordrende for en liten avdeling, fjernt fra universitetsmiljøet, å engasjere seg i forskningsarbeid. Vi har likevel lyktes å involvere oss i flere forskningsprosjekt. Sammen med Trondheim gjennomfører vi en randomisert studie på effekten av strålebehandling av prostata

med små marginer (online IGRT) mot tradisjonelle marginer (offline IGRT) (RIC-studien). Videre er vi i gang med en studie av palliativ strålebehandling av skjelettmetastaser (PRAIS). I tillegg deltar vi også i en internasjonal studie av fraksjonering ved strålebehandling av småcellet lungecancer (THORA). En av våre fysikere har påbegynt et doktorgradsstipendiat innen temaet pustestyrte strålebehandling av brystkreft. I forbindelse med dette arbeidet pågår flere studier som undersøker gjennomførbarheten av pustestyrte strålebehandling for lokal og lokoregional brystkreft. Videre planlegges det til høsten oppstart av en omfattende ny strålestudie sammen med St. Olavs Hospital. Denne studien vil undersøke langtrids bivirkninger på hjertet etter strålebehandling ved brystkreft. Sist, men ikke minst, har vi en overlege som er i startfasen av et PhD-prosjekt i samarbeid med St Olavs, NTNU og Kreftregisteret, omkring risikoprofil for ny kreftsykdom for pasienter med prostatakreft, med hovedfokus på risiko for stråleindusert kreft.

Fremtid/nytt utstyr

Etter 10 år med en forholdsvis begrenset utstyrmessig fornyelse, står stråleterapien i Ålesund nå foran en tilnærmet totalutskiftning av utstyr. En splitter ny Elekta Versa HD linak ble satt i klinisk drift tidligere i år, og med denne ble vi endelig i stand til å gjøre rotasjonsbehandling (VMAT), som tillater konform dosefordeling med hurtig avlevering. Flere sykehus i Norge har allerede tatt i bruk denne lovende teknikken i begrenset omfang. Når vi etter planen får komplettert med ny linak nr 2 i løpet av sommeren, slik at vi dermed har to topp moderne tvillingmaskiner, planlegger vi en offensiv klinisk innføring av rotasjonsbehandling. Målsetningen er at mesteparten av behandlingen vår skal være rotasjonsbasert i løpet av et par år. For å lykkes med dette, har vi valgt å fortsette en strategi med å unngå bindinger til en totalleverandør løsning, og istedenfor satse på et tredjeparts doseplan-program: RayStation. Med den resulterende kombinasjonen av program- og maskinvare ønsker vi i løpet

av kommende år å sette spor etter oss i det norske stråleterapimiljøet. Vi skal bli ledende på effektivitet: På doseplanlegging, ved hjelp av høy grad av programvare-assistert automatisering. Og på behandling, ved innføring av rotasjonsbehandling, effektive avbildningsrutiner og eksterne omkleddningsrom, reduserer vi standard behandlingstid fra 15 til 10 min.

Avslutning

Til slutt vil vi uttrykke takknemlighet til alle de som har vært med på utviklingen av stråleterapien i Ålesund. Her er det mulig å fremheve mange navn, men fattet i korthet er det kanskje én person som fortjener særskilt omtale. Olbjørn Klepp var den store pådriveren for opprettelse av kreftavdelingen og stråleterapien i Ålesund. Hans enestående erfaring i fagfeltet har vært en kjerneressurs for kreftavdelingen i disse 10 årene, og selv om han nå har tatt et velfortjent steg inn i pensjonisttilværelsen, er vi sikker på at vi vil fortsette å dra nytte av hans erfaring i årene som kommer.



Christoffer Lervåg, medisinsk fysiker og Tatiana Abramova, overlege.

Annonse

Stråleenheten/kreftenheten Gjøvik

Anna Katharina Lederer,
stråleterapiansvarlig overlege

Det er alltid spennende å høre fra andre avdelinger – spesielt i et så familiært fagmiljø som onkologi er i Norge. Vi ble bedt om tilbakemelding vedrørende de nyeste utviklinger på kreftenheten/stråleenheten Gjøvik - noe vi gjerne etterkommer.

Aktivitet og pasienter

Et viktig steg for oss, i det siste, var introduksjon av kurativ strålebehandling av pasienter med prostatakraft høsten 2013. Ved siden av utvidelsen av vår faglig kompetanse, ga denne alltid blide pasientgruppen ny energi og god stemning i vår avdeling, noe som vi ikke hadde regnet med. Ved siden av generell økning av antall strålebehandling fra år til år, førte denne nye pasientgruppen til en 24% økning av aktivitet på våre strålemaskiner i 2014. Som konsekvens av det, hadde vi i 2014 på våre 2 strålemaskiner for første gang 12000 frammøter totalt, som er en god og ønsket utnyttelse av strålemaskin kapasiteten. Tumorentitetene som strålebehandles hos oss, rekker nå fra palliativ strålebehandling for alle tumores til kurativ strålebehandling av brystkreft, prostatakraft, lungekreft og primaere hjerne-svulster. I samarbeid med Radiumhospitalet gir vi i enkelte tilfeller også kurativ strålebehandling til lymfomer/sarkomer, gynekologisk kreft, ØNH-kreft og endetarmskreft. Også vår enhet med systembehandling og onkologiske kontroller har de siste årene hatt en stor økning i aktiviteten. I de siste 5 år økte aktiviteten med 30 % til aktuell 4340 konsultasjoner i 2014. Her er årsaken ikke inklusjon av en ny pasientgruppe, men større generell aktivitetsøkning.



Hovedinngang til Stråleenheten Gjøvik med sin vanlige pasientdrift.

Maskinpark

Et annen stor forandring for onkologien på Gjøvik er installasjonen av 2 nye strålemaskiner (Versa HD fra Elekta) inklusive et nytt system for posisjonering/gating (C-rad), ny doseplansoftware og ny CT. CT ble installert i 2014. Installasjon av stålemaskinene og posisjoneringssystemet samt doseplansoftware har akkurat startet. Det satses på at den første strålemaskinen er på plass i slutten av 2015 og den andre maskinen i sommeren 2016. Disse nye maskinene åpner en helt ny verden for oss, men innebærer også store utfordringer. Vi vil langsomt transformeres fra en avdeling med enkel strålebehandling og doseplanlagt 3D-konformal stråleterapi til en avdeling som også kan levere VMAT/IMRT samt gating og mulighet for stereotaktisk stråling. For første gang vil vi ha både maskiner og software (dvs doseplanlegging/booking/strålerekvisjon og maskindata) fra en leverandør, med god kommunikasjon til gating-systemet. Dette ser vi veldig spent fram til og gir oss store forventninger med tanke på bedre effektivitet /kommunikasjon, raskere arbeidsflyt og større pasientsikkerhet.

Bemanning og internt organisasjon

På bemanningsfronten ser det litt lysere ut, men spesielt på lege- og sykepleierfronten er det ikke helt optimalt ennå. For tiden har vi 3,65 overlege årsverk, 1 konstituert overlege årsverk, 3 LIS årsverk, 3 fysiker årsverk, 15 stråleterapeuter årsverk og 6,3 kreftsykepleier årsverk som jobber på kreftenheten/stråleenheten. Frem til nå omfatter kreftenheten / stråleenheten Gjøvik kun poliklinikk for kjemoterapi og stråleterapi inklusive onkologiske kontroller. Kreftenheten ligger organisatorisk og faglig

under Sykehuset Innlandet Gjøvik, i motsetning til stråleenheten som er faglig og dels organisatorisk underlagt OUS. 1.1.2016 overføres virksomheten av vår stråleenhet til Sykehus Innlandet Gjøvik. For oss internt er dette en stor organisatorisk prosess.

Tverrfaglig samarbeid og kommunikasjon

Strukturen av Sykehus Innlandet med sykehus på Kongsvinger, Tynseth, Hamar, Lillehammer og Gjøvik med hver sin kreft-enhet og en stråleenhet på Gjøvik, har sine logistiske utfordringer. Ved siden av lokale tverrfaglige møter på hvert sykehus, har vi for lungekreft og prostatakraft bygget opp ukentlige tverrfaglige møter via videokonferanse med deltagelse av alle sykehus, som gir både grunnlag for bredere faglige diskusjoner, raskere utredning og start av pasientbehandling og bedre kommunikasjon. Hos onkologene har vi en viss rotasjon mellom sykehusene. En av våre overleger jobber både på Hamar og Gjøvik og vi har regelmessig LIS fra Hamar som har en del av sin onkologisk utdannelse på stråleenheten hos oss.

Forskning

Tross underbemanning spesiell på legesiden og nok utfordringer i den onkologiske hverdagen, har vi en vis forskningsaktivitet på Gjøvik, som vi prøver å bygge ut mer og mer. Ved siden av deltagelse i nasjonale studier og internasjonale studier, intensiverte vi i det siste samarbeidet med kreftenheten Hamar som har en aktiv PhD-kandidat. Sammen med kreftenheten Hamar og Høyskole Gjøvik er et PhD-arbeid under planlegging.



...og stor aktivitet på baksiden ved nytt linacrom.

Avdeling for blod og kreftsykdommer - Sykehuset Telemark

Telemark fylke er et geografisk stort fylke som strekker seg fra Kragerøskjærgården i sør til Vinje og Hardangervidda i nord-vest. Sentralt i fylket ligger det relativt befolkningstette (ca 110.000 innbyggere) området Grenland bestående av kommunene Skien-Porsgrunn-Siljan og Bamble. Det bor til sammen 175.000 mennesker i fylket.

Vår avdeling har ansvar for utredning og behandling av blod og kreftsykdommer i Telemark, og arbeidsoppgavene har et spenn fra tidlig diagnostikk til behandling og omsorg for pasienter i siste fase av livet.

Avdelingen har hovedbase ved sykehuset i Skien. Der ligger vår sengepost, og som en integrert del av denne har palliativ enhet tre senger beregnet på pasienter som krever særlig avansert palliativ behandling og oppfølging. Mange av sykepleierne er spesialutdannet i onkologi, og dette sammen med god kompetanse i hematologi og onkologi gjør at vi kan administrere og ta ansvar for også avanserte døgnkontinuerlige kurer som krever særskilt oppfølging.

Per i dag består legestaben av 3 overleger og 2 LIS i onkologi, 3 overleger og 2 LIS i hematologi, 2 overleger og 1 LIS i palliativ medisin. Disse stillingene er besatte, og i tillegg har vi ubesatte stillinger.



Legegruppen: Bak fra venstre, Håvard Hvidsten LIS, Anne Augestad Larsen avdelingsleder, Ronny Dalene overlege palliasjon, Ørnulf Paulsen overlege palliasjon, Tor Jensen onkolog, Øistein Fløtterød overlege, Frode Ramslien hematolog. Foran fra venstre, Nessar Azraksh LIS hematologi, Gabriella Ghita hematolog, Christine Stillum LIS palliasjon, Dalia Dietzel onkolog, Julijana Illieski LIS onkologi, Ann Kristin Lia LIS onkologi.

Vi fordeler til en viss grad hovedansvaret for de forskjellige tumorgrupper, og dette gjenspeiler også hvem som deltar i de forskjellige multidisiplinære teamene (MDT). Hematologene har et hovedansvar for de hematologiske og de lymfoide malignitetene, mens de øvrige tumorgrupper er fordelt på onkologene.

Vi har ukentlige MDT møter for brystkreft, GI kreft, urologisk kreft, og lungekreft. I forbindelse med pakkeforløp kreft er flere MDT møter under utvikling. I disse møtene deltar respektive kirurger, radiolog, patolog, medisinske spesialister og onkolog.

I tilslutning til sengeposten har vi en travel poliklinikk som er åpen fra mandag til fredag. Her arbeider onkologer, hematologer, palliativ medisiner og LIS-er i kontorfellesskap. En erfaren stab av spesialsykepleiere administrerer all kjemoterapi som ikke krever døgnkontinuerlig oppfølging. Dette er en aktiv poliklinikk der det administreres

kjemoterapi (både kurativ og palliativ) og annen behandling til alle tumorgrupper, all adjuvant og det meste av neoadjuvant behandling, de fleste kurene til gynekologiske pasienter (behandlingsansvar og oppfølging ved DNR), likeså til lungecancerpasientene og de hematologiske malignitetene.

Fordi det er relativt store avstander i fylket, og for at pasienter skal få behandling nærmest mulig der de bor, så har vi behandlingspoliklinikker også på Rjukan, Notodden og Kragerø. Vi har felles elektronisk pasientjournal, og for administrering av kjemoterapi benytter vi programmet Cytodose, til hvilket også de tre eksterne poliklinikkene er tilknyttet i nettverk.

I underetasjen ligger ”pusterommet”, som gjennom uka har et variert og godt tilbud til kreftpasienter, og som ledes av erfaren fysioterapeut med spesialkompetanse innenfor kreftsykdommer.



Sykepleiere cytostatika poliklinikken: Bak fra venstre, Linn MichelleTorgersen, Vigdis Echoldt, Norma Hübenbecker, Kristin Storebø. Foran fra venstre: Lone Martinsen, Nalin Mohammed, Marianne Klovholt, Siv Strandhagen Roughthvedt, Ragnhild Riis Gustavsen, Christine Quigstad.

Nytt fra avdelingene

Palliativt team gir råd og følger opp pasienter på sykehusets øvrige sengeposter i tillegg til egne tre senger. I tillegg har de ”uteteam” med lege og sykepleier som både gjennomfører hjemmebesøk og følger opp pasienter på kommunale lindrende enheter. Ukentlig gjennomføres tverrfaglig møte der onkolog, hematolog, sykepleiere fra sengepost og poliklinikk deltar i tillegg til lege og sykepleier fra teamet. Palliativ enhet har også ansvar for et stort nettverk av kommunale kreftsykepleiere.

I tillegg til vanlige kirurgiske, anestesiologiske og medisinske tjenester, så har vi ved sykehuset en stor plastikkirurgisk avdeling med regionsfunksjon på visse områder, noe som gjør at vi til brystkreftpasienter kan tilby et komplett tilbud som inkluderer forskjellige former for rekonstruksjoner, også i direkte tilslutning til primærkirurgien.

Sykehuset har en avansert avdeling for medisinsk genetikk som blant annet utfører supplerende diagnostikk (FISH) på brystkreftpasienter. For øvrig har sykehuset

velutbygde avdelinger for patologi, radiologi og nukleærmedisin.

Sykehuset har egen forskningsavdeling, og forholdene ligger godt til rette for den som ønsker å drive forskning. En av våre overleger er i ferd med å avslutte arbeidet med sin PhD dette året.

Når det gjelder regionale og høyspesialiserte tjenester så har vi et godt samarbeid med OUS. Pasienter som har behov for stråleterapi henvises i hovedsak til OUS, mens et mindre antall pasienter får slik behandling ved Senter for kreftbehandling ved Sørlandet sykehus-Kristiansand.

Befolkningen i Telemark er blant dem innenfor Helse sør-øst med størst avstand til nærmeste strålesenter. Samtidig er det vist at bruk av stråleterapi her ligger lavest innenfor helseregionen. Vi har et ønske om at strålebehandling skal gjøres lettere tilgjengelig for våre pasienter, og det arbeides konkret med planer om et nytt strålesenter for vårt område.

Rekruttering av onkologer til sykehuset er en utfordring, men vi opplever nå en økt interesse for faget og en økt interesse for å arbeide hos oss. ”Hverdagsonkologi” slik den drives hos oss er allsidig, interessant og utfordrende, og ikke minst er det teamwork. Vi har et trivelig arbeidsmiljø med en god blanding av erfarne overleger og LIS er med forskjellig fartstid. Tjeneste hos oss blir snart godkjent for to år (per i dag et år) til spesialiteten onkologi, og man får i tillegg godkjent nødvendig tjeneste i hematologi og indremedisin ved sykehuset. Vi satser på å utdanne egne onkologer samtidig som vi forsøker å rekruttere eksternt. Onkologi, hematologi og palliativ medisin er et satsingsområde på sykehuset.

Vi opplever at modellen med en felles avdeling for onkologi/hematologi/palliasjon fungerer godt. I løpet av høsten flytter vi inn i ny og noe større sengepost.

Velkommen til Telemark!

Annonse

Annonse

Onkologisk avdeling, Akershus universitetssykehus

Olav Erich Yri, onkolog, avdelingssjef

Akershus universitetssykehus (Ahus) har et opptaksområde på nærmere 490 000 mennesker og dekker kommunene i Romerike og Follo samt 3 bydeler i Oslo. Det er derfor kanskje overraskende at den første fast ansatte onkologen på Ahus kom først i 2007. Da begynte Anne Hansen Ree som professor i onkologi ved Ahus og startet oppbyggingen av avdelingen. Siden har avdelingen vokst i både antall ansatte og oppgaver. Vi teller nå 10 leger (9 overleger inkludert avdelingsjef og 1 LIS) og har ca 25 sykepleierårverk. Avdelingen har totalt 35 behandlingsplasser. I 2014 registrerte vi ca 11 900 besøk i poliklinikken og administrerte ca. 5 700 cytostatikakurer. Dette inkluderer også aktivitet på Ski sykehus hvor vi tilbyr onkologisk behandling en dag i uken.

Avdelingen gir medisinsk onkologisk behandling for de fleste kreftformer, men vi behandler ikke lymfomer, CNS-tumores eller lungecancer. Disse behandles henholdsvis av hematologisk, nevrologisk og lungemedisinsk avdeling.

Vi har ingen egen sengepost og er avhengig av et nært samarbeid med alle avdelingene ved sykehuset. Onkologisk avdeling er organisert under medisinsk divisjon. Våre største samarbeidspartnere er likevel de store kirurgiske avdelingene (gastroenterologisk, urologisk, bryst/endokrin, kar/thorax), men også hematologisk avdeling, gastromedisin, infeksjonsavdelingen og nevrologisk avdeling, samt selvfølgelig billeddiagnostisk avdeling og patologisk avdeling er sentrale og gode samarbeidende avdelinger. Ahus har også et relativt nyetablert palliativt senter, men dette er organisert som en egen enhet i kirurgisk divisjon.

At vi ikke har sengepost gjør at alle legene jobber dagtid hele uken og det gir mulighet for god kontinuitet i lege-pasient-forholdet og dette er ett av de viktigste prinsipper for behandlingen hos oss. I tillegg har legene og sykepleierne et tett og godt samarbeid om behandlingene og vi har lagt ned et godt arbeide i utformingen av skriftlig informasjon til pasientene. Dette er samlet i vår ”Pasientens bok” som også er tilgjengelig på Ahus sine nettsider.

For å håndtere det stadig økende volumet av behandlinger har vi fra 2014 innført en systemisk tilnærming til sykepleier-administrert behandling. Dette har vi kalt ”RIS” – ”Rett I Stol”, der pasientene fyller ut et vurderingsskjema med spørsmål relatert til behandlingen og eventuelle bivirkninger samt faresignaler for komplikasjoner, for eksempel tegn på trombose. Dersom blodprøvesvar og utfylt skjema ikke avdekker tvil om pasienten kan få behandling gis behandlingen av sykepleier. I motsatt fall kontaktes lege som tilser pasienten.

Ahus ble i 2011 godkjent for 2,5 år i utdanningen til spesialiteten onkologi. Avdelingen har nå to professor-II stillinger og har godkjenning som et halvt år gruppe I-institusjon. Vi har frem til nå hatt kun en LIS-stilling. Pasientgrunnlag og overlegebemanning burde kunne forsvare å øke dette antallet betydelig. For avdelingen oppfattes det som svært positivt å utdanne nye speisalister og det bidrar til økt strukturering av faglig utvikling i avdelingen.

Avdelingen har til sammen en 100 % forskningssykepleierstilling fordelt på 5 sykepleiere. Dette er en prioritering avdelingen har gjort uten at det er tilført midler for dette. Avdelingen driver en kombinasjon av basalforskning og klinisk forskning, spesielt innen bryst, melanom, urologi og GI. I 2014 var en eller flere av avdelingens leger med på 7 publikasjoner og flere posters på internasjonale kongresser. Anne Hansen Ree leder forskningsgruppen *Clinical and Molecular Oncology in ColoRectal Cancer*. CMOR-gruppen driver translasjonell forskning der det inngår fire investigator-initierte kliniske studier og eksperimentelle studier med modellsystemer. Gruppen består for tiden av 16 medarbeidere som dekker et vidt kompetanseområde. Jürgen Geisler leder en interdisiplinær translasjonsforskningsgruppe med fokus på forskning på brystkreft og maligne melanomer. Gruppen jobber med diverse forskningsprosjekter i relasjon til lokalavansert brystkreft, triple-negative brystkreftpasienter og endokrin behandling av brystkreft. Gjennom et godt samarbeid med det kardiologiske miljøet på AHUS kartlegges kardiologiske senskader etter adjuvant behandling for brystkreft.

Innen uro-onkologi konsentreres forskningsaktiviteten på kliniske studier styrt av Daniel Heinrich. Det finnes vanligvis til enhver tid én eller flere pågående studier på både prostata- og nyrekreft. Vi jobber med å utvide studieporteføljen også til å omfatte blære- og testikkelkreft. Bla. er Ahus koordinator for en multinasjonal fase II studie hvor pasienter med cisplatinresistent testikkelkreft får cabazitaxel. Studien ledes av Jan Oldenburg og skal pågå i Norge, Danmark, Sverige, Tyskland og Italia.

Onkologisk avdeling på Ahus har som selvsagt ambisjon å levere kreftbehandling av høy kvalitet og bidra til at Ahus som foretak skal gi pasientene den best mulige kreftbehandling. Vi ønsker å være en premisseleverandør for kreftbehandling innad i sykehuset og i helseregionen. Etablering av stråleterapi er i den sammenheng et helt naturlig neste trinn i utviklingen av avdelingen og Ahus står samlet om at dette skal etableres ved foretaket.

Som ved alle andre avdelinger øker antall besøk og behandlinger årlig og areal og personell er ofte under press. Samtidig er vi en avdeling preget av at vi er relativt nyetablerte og har kontinuerlig fokus på å utvikle tilbudet til pasientene og finne optimale driftsformer som sikrer god pasientbehandling og godt faglig og kollegialt miljø.



De hoppende glade onkologer på Ahus. Fra venstre Hilde Ødegård, Hanna Abrahamsson, Jan Oldenburg, Anne Hansen Ree, Jürgen Geisler, Belal Aljabri, Hanne Hamre, Daniel Heinrich og Olav Yri. Lene Ekern Kvavik og Thomas Suntharalingam var ikke tilstede da bildet ble tatt.

Annonse

Nytt fra avdelingene

**Avd. for kreft og lindrende behandling,
Nordlandssykehuset HF, Bodø**

Astrid Dalhaug, avdelingsleder,
konstituert avdelingsoverlege

Da er det virkelig på tide med en situasjonsrapport fra oss i Bodø! Vår avdeling består av 4 enheter: Enhet for blodsykdommer og kreft, Enhet for stråleterapi, Palliativt team og Vardesenteret. Vi er organisert i Medisinsk klinikk. Innen onkologi gir vi et tilbud til pasienter tilhørende Nordlandssykehuset og Helgelandspsykiatriske senter, dvs nedslagsfelt på ca. 214 000 personer.

Ved Enhet for stråleterapi har vi i løpet av det siste året utvidet til 2 maskiner. True beam kom i hus juli-14, og etter div. installasjon, oppmålinger og opplæring ble den tatt i bruk i vår til palliativ strålebehandling. Det er flott å kunne tilby ny teknologi også til palliative kreftpasienter. Nå i august blir det slutt på bruk av simulator og inn kommer ny CT. Dermed skal alt være klart for starte opp med kurativ brystkreftbestråling i begynnelsen av september!

I forbindelse med dette har vi også fått utvidet vår bemanning med for tiden 1 overlege, 1 fysiker, 3 stråleterapeuter/radiografer, 1 kreftsykepleier og 1 sekretær. I tillegg får vi noe utvidelse av lokalene våren-16.

Høsten-13 åpnet Vardesenteret i lokaler på pasienthotellet. Vi er det første ikke-universitets-sykehuset som har dette tilbudet og senteret er et partnerskap mellom kreftforeningen og sykehuset. Her er det ansatt sykepleiere som senterkoordinator i 100 % - og vardevakt i 50 % - stilling, ellers bemannes senteret av frivillige og likepersoner via Kreftforeningen. Senteret er godt besøkt og er et svært godt supplement til det tilbudt sykehuset har til kreftpasienter. Markedsføringen av tilbudet av senteret er svært viktig og en kontinuerlig jobb.

Enhet for blodsykdommer og kreft er vår poliklinikk/dagpost. Denne enheten er for kreftpasienter innen onkologi og hematologi, i tillegg har hematologene i enheten sin poliklinikk for pasienter med ikke-maligne blodsykdommer. Her er også tilbudet samlet til pasienter med lungekreft som skal ha kjemoterapi og kontroll av palliative lungekreftpasienter. I enheten arbeider 7 kreftsyekepleiere, 4 sekretærer og leger

innen onkologi, hematologi og lunge. Mars-16 flytter vi inn i helt nye lokaler (men bl.a en fantastisk utsikt) og dette ser vi fram til!

I vårt palliative team arbeider 1 overlege (snart ferdig spesialist i palliasjon), 1 psykolog, 1 kreftsykepleier, 1 fysioterapeut og 1 intensiv/smertesykepleier (50 % stilling), og i tillegg har vi prest tilknyttet teamet. Det er lett tilgang til andre faggrupper som sosionom og ernæringsfysiolog. En har bl.a fått til et møte med kreftsykepleiere/kreftkoordinatorer i samarbeidskommunen 2-3 ganger årlig som oppleves veldig meningsfylt av alle parter. I mange kommuner er det ennå dessverre slik at pga variabel legedekning og interesse blant legene, det er disse sykepleierne som står for mye av oppfølgingen av pasientene lokalt. Derfor er det viktig med ekstra støtte og møtepunkt for disse sykepleierne.

Vi har 5 overlegehjemler innen onkologi, besatt av onkolog / prof.II Carsten Nieder, onkolog Adam Pawinski, onkolog Bård Mannsåker, onkolog/univ.lektor II Ellinor Haukland og kst.overlege/univ.lektor II Astrid Dalhaug (som også er avd.leder/kst. avd.overlege). Vi har god rekruttering til LIS stillingene og vi har 4 hjemler men ikke full lønnsdekning i alle, slik at en har brukt ledige lønnsmidler fra overlege i delvis permisjon til å lønne LIS. Vi har 3 overleger med bistilling ved Universitetet i Tromsø, samt 1 LIS i postdoc i 50 % ved NTNU. Innen forskning har vi 1 overlege med



Bilde av en strålende gjeng ved den nye Truebeam maskinen: stråleterapeuter, radiografer, sekretær, fysikere, kreftsykepleier og seksjonsoverlege Carsten Nieder (bakerst til venstre) samt avdelingsleder / konstituert avdelingsoverlege Astrid Dalhaug (framme til høyre).

doktorgrad, 2 LIS med PhD og 2 overleger
som er godt i gang med PhD.

Vi har laget forslag til vaktordning innen onkologi, men vet ikke når dette blir realisert. Akkurat nå er det igjen et stort press for å få økonomien i sykehuset til å gå i balanse. Det å drifte effektivt over år i et sykehus i ombygging er vanskelig, og i tillegg er det sykehuset som skal dekke utgifter til lån for utbyggingen. Positivt for oss er det at vår avdelingen går i pluss. Det er svært viktig for oss at utbyggingen fullføres da det i det nye sykehuset er planlagt 12-14 senger øremerket kreft/stråle/ palliasjon.

NLSH i Bodø har pr. nå MDT-kreftmøter innen gastro, urologi, lunge og bryst. For flere av disse møtene har vi kreftleger vært pådrivere. Lokalsykehusene i Lofoten, Vesterålen, Mo i Rana, Sandnessjøen og Mosjøen deltar jevnlig på MDT møtene via telekonferanse. Vi ser nå at kreft pakke-forløpene bidrar til økt forståelse for viktigheten av disse møtene. Vi håper også at forløps-koordinatorer vil avhjelpe noe av vår rolle i administrering av disse møtene. Som nok andre avdelinger har erfart krever disse møtene mye ressurser, og kreftleger sammen med radiologer og patologer deltar på mange møter. Dette er viktig å synliggjøre framover for og forhåpentligvis få mer ressurser. I tillegg håper og tror vi at innføringen av pakkeforløp kreft gjør utredningene ennå mer «strømmlinje-formatet» og at pasientene blir bedre ivarettatt i fasen fram til diagnose og evt. oppstart av behandling.

Så ønsker vi i Bodø alle i onkologi-miljøet i Norge en riktig god sommer/ferie!!!



Fra venstre: Overlege Bård Mannsåker, LIS Mohsan Syed, overlege Ellinor Haukland, LIS Silje P. Gunnestad, LIS Marie S. Sandvei, LIS Jørgen Nissen-Nygård, konstituert avdelingsoverlege Astrid Dalhaug. Seksjonsoverlege Carsten Nieder var ikke til stede da bildet ble tatt.

Hilsen fra Avdeling for Kreftbehandling og Medisinsk fysikk, HUS

Anne Turid Bjørnevik, overlege

Vi arbeider ved den regionale onkologiske avdelingen i Helse Vest som er hovedsenter for ikke-kirurgisk kreftbehandling for en befolkning på ca. 1 090.000. Kreftavdelingen oppleves som en travel, men god og meningsfull arbeidsplass, med god trivsel hos medarbeiderne.

Avdelingen har 2 sengeposter med til sammen 62 senger, i helger 42 senger. Ved sengepostene var det 4426 heldøgns innlagte pasienter i 2014, herav 33% øyeblikkelig hjelp innleggelser. Den økende andel ø.hj. pasienter er uttrykk for et stadig økende behandlingsvolum av poliklinisk behandlede pasienter, som innlegges med komplikasjoner etter behandling eller grunnsykdommens utvikling.

Poliklinikken hadde 35016 konsultasjoner i 2014. Inkludert i dette tallet er pasienter som får tilbud om ambulant tidlig-rehabilitering ved vårt senter for opplæring og rehabilitering (KOR).

Avdelingen hadde nominelt 6 strålemaskiner (lineærakseleratorer), men vi har i drift tilsvarende vel 5 linacer, da bemanningen er lavere enn normalt og en maskin er utdatert, men nå under utskifting. Vi har en konvensjonell simulator, samt CT for doseplanlegging og virtuell simulering. Det utføres intrakaviter brachyterapi, og avdelingen har flerregional funksjon innen brachyterapi for øyemelanomer. Det var i 2014 hele 32232 fremmøter til stråleterapi.

I 2010 ble det innført strålebehandlingsteknikker med Rapid Arc, mens den moderne, særlig kurative strålebehandling de siste årene i økende grad utføres med volumetrisk buebehandling (VMAT). Regulær drift på stereotaktisk behandling av lungkreft ble startet med første test i november 2009. Det gis også stereotaktisk strålebehandling på noen andre indikasjoner (særlig solitære metastaser) og volumet er raskt økende. Tidsbruken til behandling og doseplanlegging for denne gruppen er blitt en bekymring. Fra januar 2011 er det gitt gatingteknikk for alle pasienter < 70 år med venstresidig brystkreft.

Avdelingen driver hypertermibehandling som potensering av stråleterapi og kjemoterapi, for tiden bare regional behandling.

Vi hadde i 2014 22,5 onkolog overlegehjemler inkludert en hjemmel for «sarkom-onkolog» (ortoped); men flere har redusert stillingsprosent for å ivareta forskningsfunksjoner. En av hjemlene var midlertidig omgjort til LIS-stilling. 6 hjemler er besatt av konstituerte overleger i vikariater, slik at alle hjemlene har vært besatt. Avdelingen har 2 professor I og avdelingssjefen har professor II bistilling. To overleger har eksternt lønnede og tidsbegrensede stillinger som henholdsvis professor II og 1.amanuensis.

I 2014 var det 19 LIS-hjemler. Gjennom året var det 3-4 ferdig cand. med. i LIS vikariater i påvente av oppstart av turnustjenesten. Det er 1 D-stilling. Vi har god søkning til utlyste LIS-stillinger.

For LIS er det tilstedevakt, tjenesteplan på 43 timer. En har samlet opp vakter i vaktuer og fordypningen er samlet med 1 uke om gangen og 3 dager i uken når en har dagvakter.

Bakvakt har hjemmevakt etter kl. 18 hverdager og i helgene (unntak 4 timer tilstedevakt lørdag).

LIS roterer mellom de 2 sengepostene, poliklinikken og simulator med 5-6 måneders intervall. Palliativ sengepost ved Sunniva Klinikk, Haraldsplass Diakonale Sykehus, inngår også i rotasjonen. Etter ½ års tjeneste ved sengepostene, roteres det til poliklinikken, der det er 4 LIS.

Avdelingens forskningsaktivitet er hovedsakelig innenfor feltene molekylærbiologi, hormonelle virkningsmekanismer og kjemo- og endokrinresistens, samt kliniske studier innenfor en rekke tumorformer. De siste årene har immunmanipulering av og mekanistiske studier av ME også blitt et særkjenne-tegn ved avdelingens forskning.

Publikasjonslisten for 2014 har 43 Cristin-registrerte publikasjoner. Det er 14 leger tilknyttet avdelingen som har avlagt



Ungdomsrommet på Avdeling for Kreftbehandling og Medisinsk fysikk, HUS.

doktorgrad, p.t. ingen LIS. Det er 3 fysikere med doktorgrad ansatt ved avdelingen.

Overleger bidrar jevnlig med konsulent-tjeneste ved Haugesund sykehus, først og fremst med vekt på problemstillinger innen GI- og mammacancer.

Andre, relativt nye tilbud ved Kreftavdelingen:

Ungdomsrommet- et fristed for ungdom og unge voksne som er under behandling for kreft. Her kan man slappe av og ha besøk av venner og familie. Rommet er vel utstyrt med PlayStation, Xbox, Wii o.s.v, og har også eget kjøkken. Det er ansatt en drifts og fritidsleder ved Ungdomsrommet. Hun er også trivselskoordinator og arrangerer konserter og foredrag som er åpent for både pasienter, pårørende og ansatte.

Kreftsenter for opplæring og rehabilitering (KOR)- gir opplæring til pasienter og pårørende. Pusterommet treningssenter er en del av senteret. I rehabiliteringstilbudet inngår individuell veiledning/ samtaler, fysisk aktivitet, foredrag, gruppesamtaler, sexologisk veiledning, ernæringskurs m.m.

Vardesenteret ved sykehuset åpnet senhøsten 2014 og har foreløpig plassering midt i Kreftavdelingens atrium (mellom Sentralblokken og Parkbygget). Det drives i samarbeid med Kreftforeningen og etter retningslinjer som ved de øvrige større sykehus i landet. Her tilbys blant annet samtale med psykolog, ernæringsfysiolog, jurist og rådgivere fra Kreftforeningen, samt likemannstjeneste, der pasientforeningene er medvirkende.

Som ved de øvrige regionavdelingene, er det et pågående planleggingsarbeid for et kommende partikkelstråleanlegg. Det forventes plassert på en nylig ervervet tomt ovenfor sykehuset, der den tidligere sykepleiehøyskolen lå. Det arbeides aktivt med oppbygging av kompetanse, i denne omgang særlig for fysikere, doseplanleggere og leger.

Onkologisk avdeling, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

Ole Kristian D. Andersen, seksjonsoverlege

1. April 1997 med opprettelsen av seksjon for onkologi, hadde jeg gleden av å bli den første onkolog ved den gang Vestfold sentralsykehus. Onkologisk kreftbehandling hadde inntil da blitt ivaretatt av overlege Blichfeldt, hematolog og revmatolog i samarbeide med infeksjonsmedisiner Per Bjark, og med besøk fra DNR ved Herman Høst hver 4. uke.

Opprinnelig hadde seksjonen poliklinisk drift i Larvik, Sandefjord og Tønsberg. Det ble tidlig klart at det var nødvendig å samle driften i Tønsberg, for å ivareta kvalitet, og videreutvikle god onkologisk og palliativ kompetanse. Kommunehelsetjenesten i Sandefjord og Larvik, har til gjengjeld etablert forbilledlige lindrende avdelinger på sykehjem, og senere har alle de store kommunene i Vestfold fulgt etter. Kreftkoordinatorer i de samme kommunene gjør en uvurderlig innsats for våre felles pasienter.

Etter 2 års drift av seksjonen ble ytterligere en onkolog ansatt, og nr 3 begynte i 2003. Heretter har legestaben blitt ytterligere utvidet, og består i dag av 5 overlegehjemler, som etter at vi i 2011 fikk godkjent 2 års gruppe-2 tjeneste til spesialiteten Onkologi, har vi i tillegg kunnet ansette 5 LIS.

Fra 2006 har vi forøvrig hatt leger i almen-spesialisering ansatt i 1-års sykehuspraksis, en erfaring som kan anbefales både for avdelingen og for primærhelsetjenesten. Så langt er det 9 fastleger i Vestfold, som gjennom den kompetansen de har tilegnet seg gjennom et års palliativ-onkologisk tjeneste, fungerer som kompetansebærere i primærhelsetjenesten, noe som legger til rette for god samhandling over linjene om pasientene våre.

Lindrende behandling har siden seksjonen ble etablert hatt høy prioritet ved seksjonen, heriblant et prosjekt med ambulerende team og terminalomsorg i hjemmet fra år 2000. I 2006 fikk vi anledning til å etablere 5 palliative senger, etter hvert driftet sammen med en onkologisk sengepost med totalt 18 senger.

Et av flere vannskiller i seksjonens utvikling var da vi i 2009 organisatorisk ble overført fra medisinsk til kirurgisk klinikk. Denne

endringen la til rette for tettere samarbeide med kirurgisk operative seksjoner, og etableringen av multidisiplinære team innenfor de store diagnosegruppene bryst-, GI- og urologisk kreft. I tillegg ble det tidlig etablert tverrfaglige møter omkring lungepasienter, i tillegg til ukentlige møte om palliative pasienter med denne diagnosen.

Med godt innarbeidet praksis med multidisiplinære møter, har flere av pakkeforløpene som nå er innført medført bare medført mindre endringer, og derigjennom bekreftet at vi har vært på rett vei.

I erkjennelsen av at tilbudet til pasientene er avhengig av god kompetanse og samarbeide mellom mange faggrupper, har seksjonen bidratt med onkologisk undervisning ved kreftsyrkepleiutdanningen ved Høgskolen i Vestfold siden tilbudet startet i 2004. Dette har vært medvirkende til at vi ved vår seksjon har samtlige sykepleierhjemler besatt med spesialisyskepleiere, og har bidratt til dette også i nabofylkene.

En sentral medarbeider i seksjonens stab er vår sosionom, som etter et års prosjektperiode, ble fast ansatt i 2007.

Nyeste tiltak i seksjonens regi, er etableringen av PUSTEROM, som en viktig del av vårt totale tilbud til kreftpasientene. I tillegg til fysisk rehabilitering, er det nå mulig å

ivareta hele pasienten ved hjelp av blant annet psykiater, prest, lege og sykepleier knyttet til pusterommet.

Fremtiden ved onkologisk seksjon her ved SiV er spennende, og vil i likhet med de siste årene, preges av at kreft er et satsingsområde for helseforetaket. I 2015 vil en hovedsatsing være ansettelse av ytterligere en overlege med dedikert ansvar for palliasjon, og det vil bli formalisert et ambulant team med overordnet mål å legge til rette for god lindring og terminalomsorg også utenfor sykehuset. Satsingen medfører også utskilling av palliativ enhet i egen seksjon, som sammen med onkologisk seksjon favnes under en fremtidig Onkologiske avdeling.

Forskning og utvikling har hatt fokus i seksjonens historie, men har til tider vært vanskelig å prioritere høyt nok i en hverdag preget av stadig vekst, og økende krav til driftsrelaterte oppgaver. Imidlertid deltar vi til enhver tid i multisenter-undersøkelser, og har i tillegg gjennomført egeninitierte studier, en aktivitet som vil kunne prioriteres høyere i vår fremtidige avdeling.

I likhet med andre helseforetak i regionen er det knyttet betydelig spenning til lokalisering av en strålesatelitt, en beslutning som vil medføre en betydelig kvalitetshenving av tilbudet til pasientene i vårt sykehusområde. Bygnings- og driftsmessig vil et vedtak ha store konsekvenser og by på store utfordringer, imidlertid legger planene for 7. byggetrinn til rette for inkludering av en stråleenhet som vil kunne stå klar til bruk allerede i 2020.



Bakre rekke fra venstre: Overlege Anne Merete Øfsti Eie, LIS Karen Helene Frøyland, konst. overlege Hanne Green-Stensrud, Overlege Anastasia Nikitenko, Overlege Karin A. Semb, konst. overlege Mari Paulson, LIS Tina Borne, seksjonsoverlege Ole Kristian D. Andersen. Foran fra venstre: LISene Henrik Østigård, Jørgen Michelsen og Line Rasting. Overlege Elena M. Valland var ikke tilstede når bildet ble tatt.

Annonce

Annonce

Intervju med Baard Christian Schem, Fagdirektør i Helse Vest (og onkolog)

Intervjuet av Stephanie Geisler

Hva er din bakgrunn/ spesialistutdanning?

– Jeg ble spesialist i Onkologi i 1993. På vei dit var jeg et år på Medisinsk avd. Før jeg ble sikker på hva jeg skulle bli, arbeidet jeg også et år ved Anestesiavdelingen, alt sammen ved Haukeland Universitetssykehus. Utover dette var jeg stipendiat i Kreftforeningen innenfor Hypertermi. Jeg disputerte i -95. i 1996-99 var jeg sekretær for det rådgivende utvalg for «høyspesialisert medisin», som fordelte lands- og flerregionale funksjoner og nasjonale kompetansesentre, det vi i dag kaller Nasjonale tjenester.

Hvilken posisjon innehar du nå?

– Jeg er fagdirektør i Helse Vest, og har vært det fra 2010.

Hva førte til at du bestemte deg for å jobbe i en administrativ stilling i et regionalt helseforetak/Bestillerforum?

– Etter over 25 år i ulike kliniske stillinger og forskning, der vi daglig blir konfrontert mye som er bra, men også med det som fungerer dårlig, var det fristende å ta med disse erfaringene inn en jobb der man kan påvirke organisering og drift.

Bestillerforum er kun en liten del av det hele, som først har kommet opp de siste par årene etter at Helse- og omsorgsdepartementet opprettet systemet for innføring av nye metoder, og der min lederposisjon vil gå på omgang mellom regionene.

Hva er dine arbeidsoppgaver?

Hvordan ser en typisk arbeidsdag ut?

– Bortsett fra rett før eksamen i anatomi, har jeg aldri lest så mye som nå. Forventningene om at du skal «kunne sakene» er sterk.

Noe onkologer er lite berørt av er at Helse Vest kjøper private helsetjenester for nær en milliard årlig, og har langsiktige avtaler med private ideelle sykehus (f.eks Haraldsplass) for over 1 milliard årlig. Det faglige innhold her må være koordinert med det helseforetakene gjør, så vi unngår dubleringer eller huller i faglige tilbud til befolkningen. Utover det har over 300 avtalespesialister i vår region sin avtale med Helse Vest, og følges opp herfra.

Mye av jobben ellers består i å bidra til at våre helseforetak opptrer samkjørt, at faglig standardisering stadig ruller videre, f. eks. ved innføring av pakkeforløp for kreft. Videre forventer Helse-og omsorgsdepartementet at de fire RHF

samarbeider tett om endringer og løsninger som skal gjelde hele landet, f. eks. e-resept eller utrulling av nytt nødnett. Jeg tilbringer mye tid med mine kolleger i de tre andre RHFene.

Utover det: Sykehusstruktur, spesialist-utdanning, felles regionalt journalsystem. Akkurat som når man er kliniker, er det dessuten et utall «småsaker» som uansett må løses.

Hvordan trives du i jobben i Bestillerforum?

– Ikke veldig godt. Det har intet med hvordan arbeidet er organisert. Jeg innser at vi må ha en form for system og regulering for innføring av nye metoder. Sånn sett er



Baard Christian Schem

Yndlingsfarge: Har ingen.

Yndlingsbok/-forfatter: Er ikke voldsomt litterært anlagt.

Yndlingsband/-musikk: Jeg spiller fiolin og noe piano. Bach's musikk er en utømmelig kilde til glede, hver dag. Enten den kommer fysisk utenfra, eller høres inne i meg.

dette en interessant oppgave. Men som for alle oppgaver der man skal være med å si ja eller nei, der man svært gjerne bare ville si ja, er ikke dette lystbetont.

Hvilke tilbakemeldinger har du fått fra dine tidligere kollegaer (og andre) på at du jobber i Helse vest / Bestillerforum?

– I starten var det nok noen som synes dette er en blindvei. På den annen side tror jeg de fleste innser at man ikke først kan klage på at ledelse på ulike nivå ikke har god nok kunnskap om medisin og virkeligheten «på gølvet», og samtidig mene at leger ikke bør gå inn i denne type jobber.

Hva er den største forskjellen mellom å jobbe på sykehus og å jobbe administrativ i Helse Vest / Bestillerforum?

– De viktigste forskjellene er at virksomheten her er politisk styrt, og mye mer preget av at ting må være formelt og juridisk på plass. Medienes oppmerksomhet spiller også en betydelig større rolle enn ved klinisk virksomhet.

Dessuten omfatter drift av sykehus uendelig mye mer enn medisin, selv om diagnostikk og behandling er hovedformålene.

Savner du noe fra din virksomhet i klinikken og forskningen?

– Ja. Det håndfaste arbeidet med behandlingsprosedyrer, tilfredshet med å lage en god doseplan, opplevelsen av å gjøre noe som beviselig var av stor betydning for alvorlig syke enten det dreier seg om kurasjon eller palliasjon.

Vil det være aktuell for deg å gå tilbake til en klinisk stilling?

– Ja. Det vil kreve rehabilitering, men jeg mener at jeg fortsatt er rehabiliterbar.

Hvor ser du de største fremtidige utfordringer for landets kreftavdelinger?

– De er mange. Jeg velger ut to, en i hver sin ende:

1. At man gjennom nasjonalt samarbeid drar full nytte av de mulighetene proton- og partikkelterapi vil gi. Blir proton/ partikkelterapi innført, skal vi bruke noen milliarder av folkets penger. Da har folket grunn til å forvente at vi drar i samme retning og i samme flokk.

2. Å kunne si at «nok er nok» i møte med enkeltmennesker når befolkningen blir eldre og mer multisyk, stadig flere «kokker» ved ulike sykehus er rundt den enkelte pasient, de medisinske muligheter øker og evnen til å opprettholde vitale livsfunksjoner er nesten uten grenser. Dette dreier seg ikke om prioritering, men om kvalitet: Hvordan ha mennesker og systemer som sier stopp i tide, og som gjennomfører dette på en god måte i møte med pasient og pårørende.

Hvor ser du de største fremtidige sjansene for landets kreftavdelinger?

– For det første mener jeg at kreftavdelingen i Norge holder et høyt nivå, og definitivt ikke er noe svakt ledd i spesialisthelsetjenesten. Den systematikk og orden som preger faget, og som er mye farget av at det gjøres mye forskning, er et godt utgangspunkt. Skreddersydd behandling, både med «personalized medicine», riktig bruk av PET/CT/MR, og partikkelterapi,

gir ikke bare muligheter helbrede flere eller forlenge liv, men å redusere det som er og blir et enormt problem: langtidsskadene.

Annonse

Annonse

Reisebrev

Fra Svinesund til Russer-grensen «På viljen løs - mål og konsekvenser» Mestring.....

www.roferd.no

Kjell Tore Solvang har som landslagssjef for våre padlere vært med på å vinne tre OL-gull, fire VM-gull samt fire EM-gull. Han er den mestvinnende treneren i Norge noensinne innen sommeridretter. Han bidro også til at SK Brann tok sitt etterlengtede gull i 2007 - etter 43 år! Å jobbe i en prestasjonskultur med utøvere på dette nivået, gjør at en selv også får en forståelse for at alt er mulig hvis en bare vil og gjør nok. Det handler om prioriteringer.

Rune Helljesen, medlem Roferd teamet
Mona Friberg, supporter

«Du må ville det du kan. Snart kommer tiden du ikke kan det du vil!» Hele livet handler om valg! Jeg husker at jeg leste en overskrift hvor det stod: «Jeg kom til et veiskille, jeg valgte den minst brukte veien. Det gjorde hele forskjellen»

Tidligere olympisk roer, Kjell Tore Solvang skal ro fra Svinesund til Kirkenes på fire måneder. Han vil ro 10 til 12 timer hver dag. Underveis vil han leve av selvfisket sjømat. Startskuddet for kystekspedisjonen var 2. mai 2015 og går alt etter planen vil han ro i havn i Kirkenes i september. Det er på ingen måte sikkert at han vil lykkes. Vær, vind, strøm og sykdom har stoppet dristige prosjekter før, og mange vil se på Kjell Tores ide som ren og skjær galskap. Klarer han derimot å gjennomføre denne bragden, vil han skrive seg inn i historien. Mange har seilt og rodd deler av denne

strekningen, men ingen har tatt for seg hele strekket

Hvorfor – ja, hva har fått Kjell Tore til å gjøre dette??

I 2011 var Kjell Tore utsatt for en stygg bilulykke som medførte store skader i rygg og nakke. Legen hans kunne ikke tilby ham annet enn å bli uføretrygdet for resten av hans liv. «Jeg hadde 2 valg» er svaret Kjell Tore gir oss. «Enten å gå rundt og syns synd på meg selv eller å kjempe meg tilbake til det livet jeg var vant til å leve». De som kjenner Kjell Tore vet hva han valgte. Men – han måtte ha et mål å strekke seg etter. Målet var å ro fra Hvaler til Kirkenes i en færing på 4 måneder.

«I tillegg» sier han – «jeg fortalte flest mulig om målsettingen min. Da kunne jeg ikke trekke meg».

I fjor - da planleggingen av Rotur 2015 var kommet godt i gang, ble Kjell Tore kontaktet av lederen for lokallaget av Hjernesvulstforeningen i Bergen med et ønske om å fremstå som en ambassadør for pasientforeningen. Kjell Tore tente umiddelbart. Dette var noe han gjerne ville være med på. Om han på noen som helst måte kunne hjelpe disse ungene, ville ingenting være mer gledelig. Som han selv sier – «det handler om mestring. Det kan gå på viljen løs, men det handler om å sette seg mål og ta konsekvensene av de mål man setter seg». Han håper at helgen i Hålandsdalen vil lære ham mye. Kanskje

kan han bidra med noe igjen til disse ungdommene?

Ved at han gjennom denne eventyrlige bragden med å ro langs hele norskekysten retter oppmerksomhet mot «drømmer og konsekvenser», vil en del av de innsamlede midlene fra prosjektet hans gå til en mestringshelg for barn operert for hjernesvulst. Denne mestringshelgen skal gå av stabelen i Hålandsdalen i september og 28 barn operert for hjernesvulst inviteres dit. Disse barna lever med senskader etter svulst og behandling og det er viktig at de – så raskt som mulig – vender tilbake til et normalt dagligliv. Liv Grete Skjelbreid Poiree – eier av stedet - tente umiddelbart på ideen om denne helgen. Dette er et tema som opptar Kjell Tore og som han således engasjerer seg sterkt i.

Som han selv sier – «noe av det som kommer til å bære meg nordover når smerten skjærer i kroppen min, er å se inn i to håpefulle barneøyne som kanskje nettopp er operert for hjernesvulst. Det øyeblikket vil jeg oppleve!! Husk vi kan gjøre den forskjellen, tenne en gnist, vise dem at vi bryr oss og unner dem alt det beste her i verden.

Overlege Petter Brandal arbeider på Radiumhospitalet hvor han har ansvar for denne pasientgruppen. Han er også faglig støtteperson for Hjernesvulstforeningen. ” Det er ca. 1000 pasienter i året som rammes av hjernesvulst og av disse er knapt 50 barn” sier Brandal. ” Mange av pasientene med

hjernesvulst kan bli friske, mens noen av pasientene har uhelbredelig sykdom. Felles for dem alle er at de ofte har senskader som følge av svulsten og behandlingen av den – operasjon, strålebehandling og cellegift. For alle disse pasientene er det viktig så raskt som mulig vende tilbake til et så normalt dagligliv som mulig. Rehabilitering og mestring – følelsen av å lykkes - er spesielt viktig for denne pasientgruppen. Kjell Tore Solvangs initiativ er derfor meget prisverdig hvorfor jeg ønsker lykke til på roferden og håper det vil rettes mye oppmerksomhet mot barn med hjernesvulst og deres rehabilitering og mestring”.

Den 22. mai hadde Kjell Tore rodd i 3 uker – gjennom 7 fylker og et utall av kommuner og hadde han nådd Askøy utenfor Bergen. Det har vært kaldt vær og motvind, men på veien har han blitt tatt imot av folk langs kysten – overnattet i en reketråler, i et naust, hos venner og tidligere padlere. Han har med telt og sovepose og proviant i tilfelle fiskelykken ikke slår til. I sin 16 for «Sunnfordsfæring» har han sikkerhetsutstyr og ikke minst GPS hvor vi kan følge ham time for time på www.roferd.no.

Redaksjonen ønsker Kjell Tore lykke til på den videre ferden og i neste nummer av Onkonytt vil vi få vite mer om dette fantastiske initiativet som handler om mestring – for Kjell Tore og for hjernesvulstbarna som vil få et flott opphold i Hålandsdalen!



Kjell Tore sammen med Ingrid Caroline Sommersestet Orud, barne- og ungdoms- ansvarlig i Hjernesvulstforeningen, og Pål Kjeldsen, styreleder i hjernesvulstforeningen.

Annonse

Kampen om tungtvannet

Jan Folkvard Evensen
Avdeling for kreftbehandling
Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet



Mot slutten av første episode av NRKs serie ”Kampen om tungvannet” blir vi presentert for 5 personer: Carl Friedrich von Weizsäcker, Erich Bagge, Otto Hahn, Werner Heisenberg og Kurt Diebner. Det fikk meg til å tenke på et bekjentskap jeg gjorde i 1998. Det hendte på den 17. ESTRO konferansen i Edinburgh. På konferansemiddagen fikk jeg en meget hyggelig og interessant borddame fra Tyskland. Hun kunne fortelle at hennes gudfar var ingen ringere enn Otto Hahn og at Werner Heisenberg ofte var på besøk i barndomshjemmet. For de uinnvidde, Otto Hahn var den som sammen med Lise Meitner og Fritz Strassman oppdaget spaltning (fisjon) av uran ved å bombardere grunnstoffet med nøytroner. I 1944 ble Hahn tildelt Nobelprisen i kjemi for sitt arbeid med fisjon, mens Meitners bidrag ble fullstendig underkjent. Det hadde å gjøre med hennes jødiske bakgrunn. Hun hadde bidradd vesentlig til den teoretiske forklaring på utfallet av eksperimentene som Hahn utførte sammen med sin assistent Strassmann. Heisenberg er kjent for sitt bidrag til kvantemekanikken, den gren av fysikken som beskriver hvordan atomer og molekyler er satt sammen. Mest kjent er han for det som kalles Heisenbergs usikkerhetsrelasjon, nemlig det at en partikkels posisjon og bevegelsesmengde ikke begge kan bestemmes presist ved samtidig måling. Heisenberg fikk Nobelprisen i fysikk i 1932.

Min borddame fortalte videre at hennes far satt i fangenskap sammen med nettopp Hahn og Heisenberg etter krigen. Nå ville tilfeldighetene ha det slik at jeg relativt kort tid i forveien hadde lest J M Hansteens bokkronikk: Operation Epsilon: The Farm Hall Transcripts (Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 1993) i Fra Fysikkens Verden (1), så jeg var rimelig oppdatert

3. juli 1945 ble 6 prominente tyske professorer, tre yngre fysikere og en ”outsider” internert på Farm Hall (Fig. 1) i nærheten av Cambridge i England (2). Oppholdet varte til 3. januar 1946. De internerte i ovennevnte rekkefølge var Werner Heisenberg (1901-1976), Otto Hahn (1879-1968), Carl Friedrich Freiherr von Weizsäcker (1912-2007), Paul Karl Maria Harteck (1902-1985), Walter Gerlach (1889-1979), Karl Eugen Julius Wirtz (1910-1994), Kurt Diebner (1905-1964), Erich Rudolf Bagge (1912-1996), Horst Korsching (1912-1998) og Max Theodor Felix von Laue (1879 -1960). En av grunnene til at de ble internert skal ha vært frykten



Figur 1.: Farm Hall

for at de skulle bli kapret av russerne (3). På Farm Hall ble de holdt isolert fra omverdenen og alle deres samtaler ble kontinuerlig avlyttet og tatt opp av skjulte mikrofoner uten deres viten. Opptakene ble umiddelbart oversatt fra tysk til engelsk og sendt videre til få utvalgte i forsvar og etterretning i Storbritania og USA. Disse såkalte ”Farm Hall Transcripts” ble hemmeligholdt inntil 1992 (1).

Ved skjebnens ironi var det nettopp på Farm Hall at de norske tungtvannssabotørene, Gunnerside-gruppen, oppholdt seg før de startet på ferden som kulminerte med aksjonen mot tungtvannsanlegget på Vemork. Min borddame var datter av Erich Bagge. Hun var født i 1946. Bagge var en av de yngre fysikere og arbeidet som vitenskapelig assistent ved Kaiser-Wilhelm-Institut. Han disputerte for den filosofiske doktorgrad i 1938. Temaet var ”Beiträge zur Theorie der schweren Atomkerne”. I 1941 disputerte han for den såkalte



Figur 2.: Erich Rudolf Bagge (11).



Figur 3.: Slik så Vemork ut ved krigsutbruddet (Wikipedia).

”Habilitation”, den høyeste akademiske kvalifikasjon ved flere europeiske universiteter. Temaet var ”Kernzertrümmerungen und schwere Teilchen in der kosmischen Strahlung”. Werner Heisenberg var hans veileder ved begge anledninger. Under 2. verdenskrig ble han engasjert i Tysklands prosjekt for kjerneenergi, Uranverein (3,4). Han arbeidet med anrikning av uran ved hjelp av sentrifugering, elektromagnetisme og termisk diffusjon. Dette gjorde han sammen Kurt Diebner, som for øvrig var kommissær for norsk tungtvannsprroduksjon. Dette var bakgrunnen for at de begge ble internert i 1945.

Hva gjelder samtalene under oppholdet på Farm Hall er disse som nevnt gjengitt i sin helhet i ”The Farm Hall Transcripts”. De har vært og vil fortsatt være en interessant kilde for fysikere og historikere. De tyske fysikernes fremtidige karrierer etter internerings avslutning var ofte fremme i diskusjonene på Farm Hall. Deler av disse samtalene er psykologisk interessante og delvis avslørende ved sin mangel på realisme (1).

Hvordan gikk det så med Bagge? I 1948 ble han professor ved universitetet i Hamburg. Siden ble han professor ved universitetet i Kiel, hvor han også ble bestyrer av Fysisk institutt. Han arbeidet særlig med kjernekraft i forbindelse med skipsfart og ble direktør for ”Gesellschaft für Kernenergieverwertung in Schiffbau und chiffahrt (GKSS)”. Det første atomdrevne skip i Tyskland, NS Otto Hahn, ble sjøsatt i 1962.

Det er skrevet mye omkring Tysklands atombombeprosjekt. Amand A Lucas (2) fremhever sælig boken til Jeremy Bernstein: ”Hitlers Uranium Club” (5). Der kan man lese følgende karakterisikker av de internerte: Werner Heisenberg – very friendly and helpful; Otto Hahn – the most friendly; Carl von Weizsäcker – very friendly and genuinely cooperative; Paul Harteck – very charming personality, the driving force behind German atomic research; Walter Gerlach – always cheerful and friendly; Karl Wirtz – a clever egoist, very friendly on the surface, but cannot be trusted; Kurt Diebner – outwardly friendly, but has an unpleasant personality and cannot be trusted; Horst Korsching – a complete enigma; Max von Laue

– a shy, mild-mannered man, og endelig; Erich Bagge – a serious and very hard working young man, completely German, unlikely to cooperate. Bagge var i likhet med Diebner og Gerlach medlemmer av nazipartiet (3).

I ettertid var min borddame så elskverdig å sende meg en bok hennes far hadde skrevet sammen med bl.a. Kurt Diebner (Von der Uranspaltung bis Calder Hall (6)), som bl.a. inneholder dagboknotater fra oppholdet på Farm Hall. Videre sendte hun meg en 2 videoer som inneholdt en todelt fjernsynsfilm fra 1991, med tittel ”Ende der Unschuld”. Filmen dreier seg stort sett om ovennevnte forhold og har vært vist på tysk TV (7).

I tungt vann er hydrogenatomene skiftet ut med deuterium, derav navnet deuteriumoksid (D2O), eller tungtvann. Hydrogenkjerner inneholder ett proton, deuteriumkjerner et nøytron i tillegg. Deuterium er derfor ca. dobbelt så tungt som hydrogen. Tungtvann er 10 % tyngre enn vanlig vann. I naturlig vann er det 0.16 promille tungtvann. Tungtvann er altså ikke noe man lager, men som ekstraheres fra vanlig vann. Dette blir gjort ved elektrolyse, en prosess som ble oppdaget av Gilbert Newton Lewis (1875-1946) i 1933. Tungtvann var egentlig et biprodukt i kunstgjødselproduksjonen på Rjukan. Fabrikken på Vemork var verdens eneste kommersielle produsent av tungtvann (Fig. 3). Hva er det med tungtvann? Under krigen var tungtvann ansett som en viktig faktor for å bygge en fisjonsreaktor. For å kunne etablere og opprettholde en kjedereaksjon er det viktig å kunne bremse og kontrollere nøytroner. Tungtvann, nærmere bestemt deuterium kjerner, er spesielt godt egnet til dette. Nøytroner bremses opp ved elastisk kollisjoner med deutriumkjerner. I elastiske kollisjoner overføres kinetisk energi fra nøytroner til deuteriumkjernen, mens summen av partiklenes kinetiske energi er konstant.

Det er to spaltbare materialer som er aktuelle i bombesammenheng: uran-235 og plutonium-239. For å gjøre en lang historie kort, tungtvann er uten interesse hva gjelder uran-235, men viktig i produksjon av plutonium-239. Tungtvann er altså ikke en bestanddel av bomben.



Figur 4.: Rekonstruksjon av attentatet med elektrolyseanlegget i bakgrunn (Wikipedia).

Bomben (Little Boy) som ble sluppet over Hiroshima 6. august 1945 besto av uran-235. Bomben (Fat Man) som ble sluppet over Nagasaki noen dager senere besto av plutonium-239.

Det var i alt 4 anslag mot tungtvannsproduksjonen. Den første endte tragisk. Den 19. november 1942 ble britiske soldater forsøkt landsatt på Hardangervidda ved hjelp av glidefly. Man fant imidlertid ikke målområdet pga. dårlig sikt. Glideflyene og ett av trekkflyene forulykket. De overlevende ble summarisk henrettet. Førtien briter mistet livet.

Den 28. februar 1943 skjedde den egentlige ”Tungtvannssabotasjen”. Elektrolyseanleggene ble sprengt uten tap av menneskeliv (fig. 4). Kommandosoldatene returnerte til England via Sverige. Elektrolyseanleggene var imidlertid oppe og gikk igjen etter ca. 3 måneder.

Den 16. november 1943 sendte US Air Force 140 Boeing B-17 fly for å bombe Vemork. Elektrolyseanleggene ble imidlertid ikke ødelagt og 21 sivile mistet livet. Etter dette oppga tyskerne produksjon av tungtvann på Rjukan.

Den siste operasjonen besto i å senke dampfergen ”Hydro” på Tinnsjø den 20. februar 1944. Lasten besto av tønner med lavanriktet restlut fra elektrolysecellene. Fjorten norske sivile og 4 tyskere mistet livet. Aksjonen var kontroversiell.

Dersom leveransene av tungtvann hadde fått pågå uforstyrret ville Tyskland ha mottatt ca. 5 tonn innen juni 1944. De fikk imidlertid bare noe i underkant av 3 tonn deuteriumoksid (8).

I ”Kampen om tungvannet” blir der presentert en skisse som visstnok Heisenberg hadde overlevert Bohr da de møttes i København sist i oktober 1941. Hva som ble sagt under møtet vites ikke nøyaktig, verken Bohr eller Heisenberg gjorde seg notater om dette etter møtet. Heisenberg har imidlertid i et brev til forfatteren Robert Jungk forsøkt å redegjøre for hva som ble sagt. Brevet er

gjengitt og oversatt til dansk i Jungks bok: ”Stærkere end tusind sole” (9). Det fremgår der at de tyske fysikere viste at det prinsipielt var mulig å lage en atombombe, men at de regnet med at de tekniske utfordringer var større enn de faktisk var. Heisenberg skriver videre at Bohr sannsynligvis hadde misoppfattet dette dit hen at de tyske forskere hadde gjort fremskritt i retning av konstruksjon av atomvåpen. Heisenberg forsøkte angivelig å rette opp misforståelsen, men lyktes ikke i det. Avslutningsvis skriver han at han var meget ulykkelig over samtals utfall. Da Bohr fikk lese Heisenbergs brev til Jungk ble han meget opprørt. Han laget flere utkast til brev hvor han redegjorde for hvordan han oppfattet samtalen, men brevet ble aldri sendt. For de interesserte er brevene å finne på flg. nettsted: (<http://nba.nbi.dk/papers/docs/cover.html>).

Hva gjelder skissen som Heisenberg skal ha vist Bohr er oven nevnte Jeremy Bernstein sannsynligvis den som har anstrengt seg mest for å finne ut av dette. Han har intervjuet er rekke personer som kunne tenkes å sitte på informasjon om skissen, inkludert Bohrs sønn, Aage. Denne benektet eksistensen av en skisse. Hans Bethe, lederen av teorigruppen i Los Alamos, var imidlertid sikker på at han av Bohr var forevist en skisse. Det var en tegning av en reaktor, og ikke av en bombe. Hvorvidt dette var Heisenbergs originale tegning eller en skisse Bohr hadde tegnet etter hukommelse kunne han ikke si (10).

Jeremy Bernstein, selv fysiker, skriver at den mest effektive design av en reaktor er klumper av uran anbrakt i et gittermønster, innbakt i en moderator, altså tungtvann. Hensikten med tungtvannet er som tidligere nevnt å bremse nøytroner for at det lettere kan absorberes av uran og vedlikeholde en kjedereaksjon. Det er i overensstemmelse med skissen vi blir presentert i ”Kampen om tungtvannet”. Heisenberg valgte etter all sannsynlighet en annen design, plater av uran nedsunket i tungtvann. Dette fordi det innebar enklere beregninger, men utvilsom en dårligere løsning. Skissen i ”Kampen om tungvannet” er nok derfor ikke helt i overensstemmelse med skissen Heisenberg kan ha presenteret for Bohr.

Referanser

- 1: Hansteen JM: Operation Epsilon: The Farm Hall Transcripts, bokkronikk. Fra Fysikkens Verden, 55, nr. 4, 116-119 (1993)
- 2: Lucas AA: Revisiting Farm Hall. Europhysicsnews, 38, nr. 4, 25-29 (2007)
- 3: Sørensen SO: Tysklands atombombeprosjekt – Del II. Fra Fysikkens Verden, 70, nr. 1, 6-22 (2008)
- 4: Sørensen SO: Tysklands atombombeprosjekt – Del I. Fra Fysikkens Verden, 69, nr. 4, 115-123 (2007)
- 5: Bernstein J: Hitlers Uranium Club. Springer-Verlag N.Y., Inc (2001)
- 6: Bagge E, Diebner K, Jay K: Von der Uranspaltung bis Calder Hall, Rowohlt Hamburg (1957)
- 7: <http://www.youtube.com/watch?v=YRm60jkf51g>
- 8: Børresen HC: Var tungtvannsaksjonene i Norge berettiget? Fra Fysikkens Verden, 73, nr. 4, 116-124 (2011)
- 9: Jungk R: Stærkere end tusind sole – Atomforskernes skæbne. Jespersen og Pio, 1957
- 10: Bernstein J: What Did Heisenberg Tell Bohr about the Bomb? Scientific American, 272, May 1995, 72-77
- 11: Emilio Segrè Visual Archives: <http://photos.aip.org/>

Annonse

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo



NORGE P.P. PORTO BETALT

Annonse