

Kjemoterapiens historie

s. 18

SIRT (selektiv intern radioterapi)

s. 28

Onkologisk Forum

s. 67

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening 2 • 2016

Årgang 14



Annonse

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening



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

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

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

REDAKSJONSMEDLEMMER
Gabor Liposits
gabor.liposits@gmail.com

Erlend Tenden Øverbø
erlendtenden@gmail.com

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)

SPESIALITETSKOMITÉEN I ONKOLOGI
Ingvild Mjaaland, SUS
Jarle Karlsen, St. Olavs Hospital
Olav Yri, AHUS
Olav Toai Duc Nguyen, (YLF representant), HUS
Thomas Kilvær, (YLF representant), UNN
Nina Kongshaug, St. Olavs Hospital
Stephanie Geisler, Bærum Sykehus
Andreas Stensvold, SØF

ÆRESMEDLEMMER
Prof. Herman Høst
Prof. Sophie Dorothea Fosså
Prof. Olav Dahl
Prof. Olbjørn Klepp
Prof. Stein Olav Kvaløy
Prof. Erik Wist
Prof. Øyvind Bruland

Norsk onkologisk forening ble stiftet i 1986

Antall medlemmer: 543

Innlegg bes sendt elektronisk i word-format
til Stephanie 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
Klinikk	
Lungecancer screening	8
Focus on Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)	12
Kjemoterapiens historie	18
Endokrin behandling av brystkreft og medikamentetterlevelse («adherence»)	24
SIRT (selektiv intern radioterapi)	28
Cancer-spesifikk og totaloverlevelse. Too long to wait?	32
Moderat hypofraksjonert stråleterapi ved prostatakref	34
Nytt fra NFGO	38
Nytt om behandling av eggstokkreft	39
Nytt fra Norsk gastrointestinal cancer gruppe	40
Nye spesialister i onkologi	41
Nytt om øsofagus- og ventrikkeltcancer	42
Forskning, disputas og priser	
Doktorgrader	46
Kan acetylsalisylsyre redusere dødeligheten av kolorektal kreft?	54
Masteroppgave i helseadministrasjon. Prioritering i praksis	58
Kong Olav Vs kreftforskningspris	62
Utdanning, møter og konferanser	
Onkologisk Forum 2016	67
Hilsen fra Onkologisk Forum (OF)	67
Referat: Lungekreft	68
Referat: Norsk Melanomgruppe	69
Referat: NGICG og NNTG	70
Referat: Lymfom gruppemøte	74
Referat: Norsk Bryst Cancer gruppe (NBCG)	75
Referat: Faggruppemøtet i nevroonkologi	75
Årets Onkolog 2016	76
Æresmedlem NOF 2016	77
Ung Forsker pris 2016	77
ESTRO kurs, Wien 2016. «Hematological malignancies»	78
Møterapport fra World Conference 2016. Lung Cancer (WCLC)	79
ESTRO kurs, Firenze 2016. Hode-hals-kreft	80
European Hematology Association´s kongress	82
Møterapport Tema Mamma Oslo 2016	86
Leserbrev og intervjuer	
Skandinavisk møte for en bedre kreftbehandling	90
Arne Wibe: "Hands on" på screeningprogrammet for tykktarmskreft i Norge	92
Nasjonale retningslinjer for kreftbehandling & Swarm-based medicine	96
How doctors die	100

Forsidebildet: Tromsø
Tatt av: Thomas Kilvær

Kjære kolleger!

Her kommer årets andre Onkonytt.

Først litt informasjon om endringer i redaksjonen:

Kaveh Halland Rashidi har valgt å forlate redaksjonen. Vi ønsker ham lykke til videre med hans oppgaver blant annet i redaksjonen for Tidsskriftet.

Vi gleder oss over at Erlend Tenden, som er LiS ved OUS, har kommet inn som nytt redaksjonsmedlem. Dere kan finne ut mer om Erlend og hans bakgrunn på denne siden. I denne utgaven av Onkonytt bidrar han med et leseverdig innlegg om cellegiftens historie.

I høst kom 10-års og 5-års resultater av to viktige randomiserte studier innen prostatakreft. Hamdy og Donovan publiserte resultatene av PROTECT studien i oktober utgaven av New England Journal of Medicine og Dearnaley og medarbeidere publiserte resultatene av CHHiP studien i august utgaven av Lancet Oncology. Begge blir omtalt i denne utgaven av Onkonytt.

Videre vil dere også kunne lese en spennende artikkel om selektiv intern radioterapi (SIRT) som er tatt i bruk ved Haukeland Universitets Sykehus.

Onkologisk Forum (OF) gikk av stabelen i Trondheim i år og vi vet at mange anser OF som det viktigste nasjonale tverrfaglige møte. Takket være iherdig innsats fra flere av dere og fra Eva i redaksjonen har vi anledningen til å gjengi rapporter fra flere faggruppemøter samt hilsen fra styret i OF.

Redaksjonen prøver å oppnå en god balanse mellom annonser fra industrien og faglig innhold. Annonseinntektene finansierer Onkonytt og deler av OnkoLiS møtet, og har bidratt til reisestipendordningen fra NOF. Ordningen med reisestipend fra NOF har gjort det mulig for flere av dere å delta på kurs og møter. Onkonytt har som følge av dette fått inn mange flotte bidrag og møterapporter. Dette er svært gledelig for oss, og en fin måte for dere å gjengjelde pengestøtten fra NOF. Gjennom disse innleggene kan Onkonytt lesere få en lett tilgjengelig oppdatering om det nyeste på forsknings- og behandlingsfronten. Samtidig holder disse bidragene Onkonytt i livet. Dessverre avvikles reisestipend ordningen fra NOF inntil videre pga. økonomiske hensyn, men vi håper at dere likevel vil fortsette å bidra med faglig stoff til Onkonytt.

Vi vil gjerne benytte anledningen til å takke alle som har skrevet for Onkonytt gjennom året som har gått!

Vi ønsker også å takke våre partnere i legemiddelindustrien for samarbeidet i året som har gått!

Da gjenstår det bare å ønske dere et riktig godt nytt år samt på gjensyn i 2017!

Hilsen,
Redaksjonen i Onkonytt



Stephanie Geisler



René van Helvoirt



Eva Hofsl



Gabor Liposists



Erlend Tenden Øverbø

Jeg er født og oppvokst i Oslo. Etter obligatorisk skolegang dro jeg på en lengre utenlandsreise. Jeg reiste først omkring i Asia, hovedsakelig i Malaysia. Etterhvert bosatte jeg meg i Toulouse i Frankrike. Her fikk jeg språk- og gitarundervisning, forøvrig et instrument jeg fortsatt har stor glede av.

Den helt store inspirasjonen til mitt videre "livsprosjekt" fant jeg imidlertid ikke på min ferd. Historie-studier ved Universitet i Bergen ble neste steg. Ettersom jeg kommer fra en såkalt "legefamilie" (far og to brødre som er leger) falt studievalget etterhvert på medisin. Jeg tok preklinikken i Warsawa i Polen, men valgte å ta klinikkdelen i Praha i Tsjekkia da jeg ønsket å oppleve flere europeiske storbyer i løpet av min tid som student. At Alpene var en kort kjøretur unna var heller ingen ulempe når man trengte korte opphold fra histologi og biokjemi.

Et lengre studieopphold i utlandet er en erfaring jeg alltid vil se tilbake på med stor glede og ikke minst setter mitt syn på det norske helsevesenet i et annet perspektiv. Turnustjeneste ble utført ved Sykehuset i Vestfold.

Parallelt med studier og turnustjeneste var jeg fast spaltist for MAG- et ungdomsmagasin tilhørende *Aller Media*- og jeg fikk her anledning til å formidle medisinsk kunnskap til et ganske annet publikum enn Onkonytt.

Etter turnus jobbet jeg et par år innen allmennmedisin, som fastlege og ved legevakten i Drammen. Savnet etter å fordype meg i komplekse og tidkrevende medisinske vurderinger ble etterhvert for stort. Videre utredning av mulige kreftdiagnoser var det som pirret min nysgjerrighet aller mest. Jeg fikk jeg muligheten til å starte min onkologiske karriere ved Kreftenheten på Hamar. Med dette var sirkelen sluttet- "livsprosjektet" var definitivt funnet. Erfaringen fra Hamar førte meg videre til min nåværende arbeidsplass Radiumhospitalet- et sykehus jeg trives svært godt ved.

Onkologi er et fag i rivende utvikling. Jeg tror at man er bedre rustet til å forstå fremtidens onkologiske utfordringer ved å ha en viss innsikt i den historiske utviklingen. Jeg håper å kunne dele min "medisin-historiske" entusiasme ved å nå være redaksjonsmedlem i Onkonytt.

Lederen har ordet

Kjære kollega!

I human medisin er kreftområdet den viktigste arena for forskning. En av tre nye legemidler som får markedstilgang (EMA 2015) er medikamenter mot kreft. Oppdagelsen av nye angrepspunkter og fremtidige legemidler mot kreft skjer i akademiske miljøer utenfor farmasøytisk industri. Kostnaden fram til et nytt legemiddel får markedstilgang er imidlertid blitt så høy at innovasjon av nye kreftlegemidler er ikke-eksisterende i akademiske miljøer. Patenter blir kjøpt av farmasøytisk industri og videreutviklet. Man kunne ønske det ikke var slik, men det er realiteten. Men det er behov for samarbeid. Farmasøytisk industri trenger kliniske miljøer til å teste nye medikamenter. Og der er Norge gode. Vi leverer gode data og ingen pasienter blir «lost to follow up». Og vi får inn-sikt, erfaring og tidlig tilgang på nye medikamenter. Ubetinget ønsker våre pasienter tilgang på eksperimentell behandling. Dessverre er antall industri-initierte kliniske studier i Norge redusert de senere år. Hvorfor er det slik? Er vi for dyre i kontraktsforhandlinger? Leverer vi for få pasienter? Er interessen for samarbeid for liten?

Ikke alle har vært PI (primary investigator) for industristudier, men mange som har vært i faget noen år har et forhold til farmasøytisk industri gjennom reisestøtte til kongresser. Denne praksis ble endret 01.01.12 da LMI satte forbud for firmaer registrert i LMI til å dekke reise og opphold til kongresser og fagmøter.

Farmasøytisk industri har et legitimt ønske om å markedsføre sine medikamenter. Dette skjer på flere måter, på kveldsmøter eller andre arenaer der et terapiområde er tema og der firmaets aktuelle medikamenter blir nevnt. Mange leger blir bedt om å være foredragsholdere og tilbys et honorar. I

august hadde Dagens Medisin et oppslag om utbetalte honorarer til leger (DM 12/2016). Et nytt regelverk ble innført 01.01.15 der alle utbetalinger til leger fra farmasøytisk industri i Europa registreres i en database (EFPIA Disclosure CODE). Registreringen er frivillig, men DM offentliggjorde listen over de 100 best betalte norske leger som er registrert sist år. Noen av disse er onkologer. Er det i strid med føringer fra arbeidsgiver? Er det forkastelig av leger å ta i mot honorar? Er vi umoralsk dersom vi blir påspandert en middag?

Ovennevnte relasjoner er eksempler på arenaer for kontakt mellom legemiddelindustrien og leger. De ulike foretak og sykehus har utarbeidet regelverk for hvordan kontakten med farmasøytisk industri skal være. Regelverk og praksis er ulik i de onkologiske miljøer i Norge. NOF sendte i juni ut en forespørsel til onkologiske avdelinger om dette. Kun et fåtall svarte. Industristudier er velkomne, men muligheter for deltagelse begrenses av manglende ressurser til studiemedarbeidere. Antall leger som deltar på kongresser går ned. Avdelingene gir reisestøtte, men det forutsettes at man selv skaffer midler gjennom egne eller Legeforenings fond, før avdelingen dekker overskytende utgifter. Møter på dagtid tillates av flertallet, honorar på kveldsmøter utenom arbeidstid tilfaller foredragsholder. Dog ulike føringer for det.

For egen del kan jeg si JA på alle ovennevnte forhold. Jeg har vært PI på industri studier, jeg har reist med industrien og jeg har tatt i mot honorar. Er jeg kjøpt og betalt? Forskriver jeg mer av et medikament fremfor noen andre på grunn av kontakter med industrien? Jeg tror ikke det. I tillegg må jeg innrømme at når representanter fra ulike firmaer kontakter meg, har jeg som regel problemer med huske hvilket firma de representerer. Jeg tror ikke jeg er påvirket



til å ta valg som jeg ikke står inne for på et faglig grunnlag. Noen vil sikkert mene at jeg er naiv. Ja, kanskje. Men likevel er jeg sikker på at de fleste av oss har en relasjon som de kan stå for.

Vil det si at regelverket som vi nå forholder oss til er for strengt og rigid? Trolig ikke, men vi bør ikke komme i en situasjon der farmasøytisk industri oppleves som uønskede relasjoner. Vi bør delta i industri-initierte studier. Selv om PI og avdelingen eventuelt ikke meritteres i publikasjoner, vil gevinsten for avdelingen være stor ved at vi er i første linje faglig. Det bør i tillegg være en ambisjon om at flere LiS'er får anledning til å delta på kongresser. Etter LMI vedtaket januar 2012 har LiS deltagelse på kongresser falt mye. Farmasøytisk industri trenger oss, vi trenger de, og våre pasienter har behov for at vi har gode kontakter med industrien. Vi må ikke havne i feil grøft.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk Onkologisk Forening*

Screening for lungecancer med lavdose CT

Lungecancer screening har vist lovende resultater etter at en stort studie med over 50.000 deltakere har vist redusert dødelighet ved bruk av lavdose CT screening. Flere europeiske studier, heriblant en studie fra Danmark, undersøker også effekten av lavdose CT. Et screeningsprogram krever multidisiplinær ekspertise. En nordisk gruppe av leger har gått sammen for å undersøke hvordan et screeningsprogram kan tilpasses nordiske forhold.



Av Haseem Ashraf 1,2.
1) Billediagnostisk avdeling, Akershus Universitets Sykehus, Norge
2) Lungemedicinsk avdeling, Gentofte Universitets Hospital, Danmark.

Med 2158 døde av lunge cancer i 2014 (www.kreftregisteret.no) er lunge cancer er den cancer sykdommen som har krevet flest liv i Norge. Den store amerikanske studien fra National Lung Screening Trial (NLST) [1] har for alvor satt spekulasjoner i gang om screening for lungecancer med lavdose CT (stråledose: 1 mSv) skal innføres. Studien omfatter 53.454 deltakere mellom 55 og 74 år og som har røkt mer enn 30 pakkeår (20 sigaretter daglig i 30 år) randomisert til enten lavdose CT eller allminnelig røntgen av thorax. Tidligere studier har vist forbedret overlevelse, men ingen reduksjon i lungecancermortalitet[2]. Mortalitet er et bedre effektmål enn overlevelse i en screeningsituasjon pga lead-time-bias. Lead time bias er den situasjon hvor man ved screening diagnostiserer sykdommen tidligere og dermed forbedrer overlevelsestiden, selv om man ikke nødvendigvis endrer dødstidspunktet[3]. NLST er den første og største studien som har vist en reduksjon av lunge-

cancermortalitet på 20% samtidig med reduksjon av totalmortaliteten på 6,7%, begge resultater er statistisk signifikante[1].

Er veien så banet for å innføre screening i Norden og i Norge? Dette spørsmålet blir undersøkt av en nordisk gruppe av leger fra Norge, Danmark, Sverige, Island og Finland bestående av onkologer, kirurger, lunge medisinere og radiologer. De er gått sammen for å undersøke hvordan et nordisk screeningprogram evt skal se ut. NLST resultatene gir anledning til optimisme, men reiser samtidig en del spørsmål om fortolkningen av resultatene; især med hensyn til falsk positive tester, overdiagnostikk, potensielt skadelige, unødvendige undersøkelser, røykevaner, psykososiale konsekvenser og omkostningseffektivitet. Åtte forskjellige randomiserte europeiske studier [4], heriblant den danske lungecancer screening trial (DLCST) har utover mortalitetsanalyse, til formål nettopp å belyse disse emner.

DLCST (Danish Lung Cancer Screening Trial) er en randomisert studie hvor 4104 deltakere ble randomisert til to grupper [5] [6]. Den ene ble undersøkt med lavdose CT (n=2052), men i motsetning til NLST, hvor kontrollgruppen ble undersøkt med røntgen av thorax fikk kontroll gruppen i

DLCST ingen billediagnostikk (n=2052). Dermed kan man gi et mer presist estimat av effekten af lavdose CT screening for lungecancer. Begge grupper fikk i tillegg til lungecancer forekomst og mortalitet, årlig monitorert deres røykestatus og lungefunksjon. Endelig undersøker DLCST hvilken rolle positron emisjons tomografi (PET) spiller når man screener for lungecancer.

5 år etter avslutningen av DLCST ble i alt 100 lungecancer diagnostisert i screeningsgruppen, og i samme periode ble 53 lungecancer diagnostisert i kontrollgruppen, en forskjell som er statistisk signifikant. De ved screening detekterte lungecancer var i langt høyere grad i tidlig stadium, hvor en kurativ behandling kunne tilbys samtidig med at CT gruppen hadde lavere andel pasienter med lungecancer i avansert stadium. Men DLCST viste ved avslutning af screeningsperioden ingen reduksjon i hverken lungecancer eller total mortalitet i den screenede gruppen i forhold til kontrollgruppen[6]. Tross dette har DLCST likevel kommet med avgjørende kunnskap om effekten af lavdose screening. Et forhold DLCST allerede har belyst er effekten av screening på røykevaner hos deltakerne [7]. En av teoriene tidligere har vært at screening vil gi røykere en slags falsk

trygghet slik at de fortsetter med å røyke. Fem års analysen af røykevaner innen for DLCST viste ingen forskjell på røykevaner mellom CT og kontroll gruppen i DLCST år for år. Samlet så man i begge grupper en økt forekomst av røykestopp, antallet av eksrøykere steg signifikant fra 24% ved første år til 37% etter 5 års screening [8]. Røykestopp er den meste effektive metoden til å unngå lungecancer, derfor burde røykestoppveiledning, eventuelt farmakologisk, være en integrert del av et eventuelt fremtidig screeningprogram.

En av hovedbekymringene ved NLST resultatene [1] er graden af falsk positive funn (24 %) og spørsmålet er om fordelene ved mortalitets reduksjonen kan oppveie de ulemper som ses ved en høy falsk positiv rate. Falsk positive funn ble i DLCST definert som benigne CT funn som krevde re-scanning eller diagnostisk utredning, og i DLCST var andelen av falsk positive funn omkring 3% i gjennomsnitt per år over 5 år. Syv deltagere ble operert for benigne infiltrater ved Video-Associated-Thoracoscopic-Surgery (VATS) på mistanke

om lungecancer [3]. En av grunnene til det lave antall falsk positive i DLCST kan være på grunn af bruken av PET. I en studie viste DLCST at integrert bruk av PET og "volumen doubling" tid (VDT) av lunge noduli øker sensitivitet og spesifisitet og derved er med på å minske falsk positive funn som går til invasiv utredning [9]. Utredning med PET blir ikke anvendt i like så høy grad i Norge sammenlignet med Danmark [10]. Dette er også noe man skal ta i betraktning før eventuelle screeningsregimer igangsettes. Uten tilstrekkelig adgang til PET kan man risikere at den falsk positive raten økes og dermed økt omfang av graden af invasiv prosedyre for benign lidelse.

En annen sterk bekymring er hvis man utvider kriteriene for hvem man tilbyr screening, og begynner å screene personer med lav risiko, dvs. yngre (< 55 år) personer med et mer beskjedent tobakksforbruk (< 30 pakkeår). Det vil forverre forholdet mellom cost-benefit å screene med flere falsk positive funn, høyere grad av overdiagnostisering og flere unødige invasive undersøkelser med

derav følgende økt morbiditet og mortalitet, og det kan således hurtig oppveie fordelene av screening.

Ifølge International Association of the Study of Lung Cancer Strategic Screening Advisory Committee (IASLC-SSAC) bør CT screening kun utføres på sentre med multidisiplinær ekspertise til å håndtere alle aspekter av screeningsprosessen [11]. Dette er helt klart også vår erfaring fra DLCST hvor screening enheten avholdt ukentlige møter i et tverrfaglig team bestående av lungemedisinsk, thoraxkirurgisk, radiologisk og nukleær-medisinsk avdeling. Dette er ifølge oss en av grunnene til lav falsk positiv rate i DLCST. Vi oppfordrer derfor til at det utarbeides retningslinjer for under hvilke rammer evt screening for lungecancer skal utføres. Disse skal sikre dels en kvalifisert vurdering av de foretatte CT-scanninger og en kvalifisert håndtering av de funn som krever videre utredning. Vi mener ikke at private aktører skal utelukkes. Private klinikker kan være viktige for å gjennomføre screening, men det skal skje med klare rammer for hvem man må tilby



CT screening bør kun utføres på sentre med multidisiplinær ekspertise i å håndtere alle aspekter av screeningsprosessen.

screening, og i et veldefinert samarbeid med sentre med multidisiplinær ekspertise til å håndtere alle aspekter av lungecancer, hvor det er beskrevet hvem som gjør hva.

Hvis screening for lungecancer blir en realitet i Norge kan det bli et problem å skaffe personale spesielt radiologer og lungemedisinere til å kjøre screeningsprogrammer. Her kunne et samarbeid i Norden kanskje være en løsning. Der finnes for eksempel ikke

mange radiologer som kun ønsker å arbeide med screening, hvorfor periodevis screeningarbeid kanskje er en løsning. Samtidig vil dette være med på å bygge opp spisskompetanse på området som er helt avgjørende for å få et vellykket screeningresultat. Den nordiske lungecancer screeninggruppen jobber nettopp med hvordan et lungecancer screeningprogram kan tilpasses nordiske forhold og vil om ikke lenge publisere sine anbefalinger i en felles artikkel.

Litteratur

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
2. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013;108:280–6.
3. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. Lung cancer screening with low-dose CT - Danish and international results. *Ugeskr Laeger*. 2014 Oct 13;176(42).
4. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–1771.
5. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4:608–14.
6. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Hansen H, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thomsen LH, Tønnesen P, Pedersen JH. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Mar 1;193(5):542-51.
7. Ashraf H, Tønnesen P, Holst Pedersen J, et al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009;64:388–92.
8. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014;1–6.
9. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011;66:315–9.
10. IN Norderhaug, Å Ringard, B Mørland. Innføring av PET i Norge – ikke for sakte eller for sent? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011; 131:225–6.
11. Field JK, Aberle DR, Altorki N, et al. The International Association Study Lung Cancer (IASLC) Strategic Screening Advisory Committee (SSAC) Response to the USPSTF Recommendations. *J Thorac Oncol* 2014;9:141–3.



Forfatterinformasjon:

Haseem Ashraf er overlege, spesialist i radiologi og leder for LIS utdanning ved Bildediagnostikk avdeling ved Akershus Universitets Sykehus. Han har en PhD grad innen lungecancer screening, og er samtidig tilknyttet forskningsenheten ved Gentofte Universitets Hospital i Danmark. Han sitter i styret i den nordiske lungecancer screeninggruppen, samt nestleder i norsk thorax radiologisk forening.

Annonse

Focus on Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)

CGA is a holistic assessment of older people, with a plan for addressing any needs. It has been used by geriatricians for many years, and has recently become part of the assessment of oncology patients in some centres. In this article, these questions are addressed: What is CGA, who performs it, and why should oncologists know about it?



Av Shane O'Hanlon MB BCH BAO MRCPI LLB DGM MSc
Consultant Physician in Elderly Care (Oncogeriatrics and Surgical Liaison)
The Royal Berkshire NHS Foundation Trust, Reading, Great Britain
shane.ohanlon@royalberkshire.nhs.uk

Cancer in Older People

People over the age of 65 now make up the majority of cancer presentations.¹ The incidence of all cancers combined has been increasing since the 1970s, but the largest increase has been in the 75

and over age group. An increase of 44% has occurred between the periods 1975-1977 and 2009-2011, although the pace has slowed in the last decade.² Mortality rates also rise with age, such that it is almost ten times higher in those over 75 compared to those under 50.³ Although overall cancer survival rates are improving, the rate is slower in older people leading to a widening gap in outcomes.⁴

Why assess older people?

Despite the importance of improving management in this group, older people are under-represented in most cancer trials.⁵ They are also less likely to receive all types of standard cancer therapies compared to younger people.⁶ Possible explanations for this include medical decisions around the risk of adverse effects, patient preferences, comorbidities, or access to treatment. Ageism has also been suggested, and there is evidence that some oncologists base their treatment choices on age rather than other factors.⁷ But age is a poor assessment tool for judging fitness in older people. It is a surrogate marker for comorbidity among the population, but utilising this method to decide who gets treatment does not take into account individual factors. For example, one patient aged 80 might be very frail with multiple comorbidities and be expected to live less than a year. However another may be very fit, with no active disease, and have a likely survival of 15 years or more. The capacity to tolerate cancer therapy is likely to be markedly different in both

these 80 year olds. An 'end of bed' assessment will not take into account all relevant factors when making this decision. Indeed some patients who look very fit have underlying frailty and will require a modified treatment regimen. It is for this reason that comprehensive assessment is recommended.

What is CGA?

Older people can be described as "fit", "frail" or "vulnerable" depending on their overall condition. When an older adult is diagnosed with cancer, it is important to perform a full assessment to inform shared decision making. This process is called "Comprehensive Geriatric Assessment" or CGA and involves a multidisciplinary multi-domain assessment – see Figure 1.

This holistic 360 degree assessment helps to gain a complete picture of the patient. For example, it may uncover previously undiagnosed cognitive impairment, treatable reasons for impaired mobility, inappropriate prescribing, or care needs that have not been addressed. Even in patients who appear relatively well, CGA can detect multiple health issues. One study found that over 50% of the time, new issues were found and in 25% of patients who had CGA, their cancer treatment decision was influenced.⁸ Furthermore, impairments found in the CGA are associated with chemotherapy related toxicity, and shorter overall survival.⁹

Components of CGA

Functional status: refers to a patient's ability to perform their activities of daily living. This is easily assessed using one of several standardised scales such as Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scales, or the Barthel Scale. Functional impairment is more common in older people

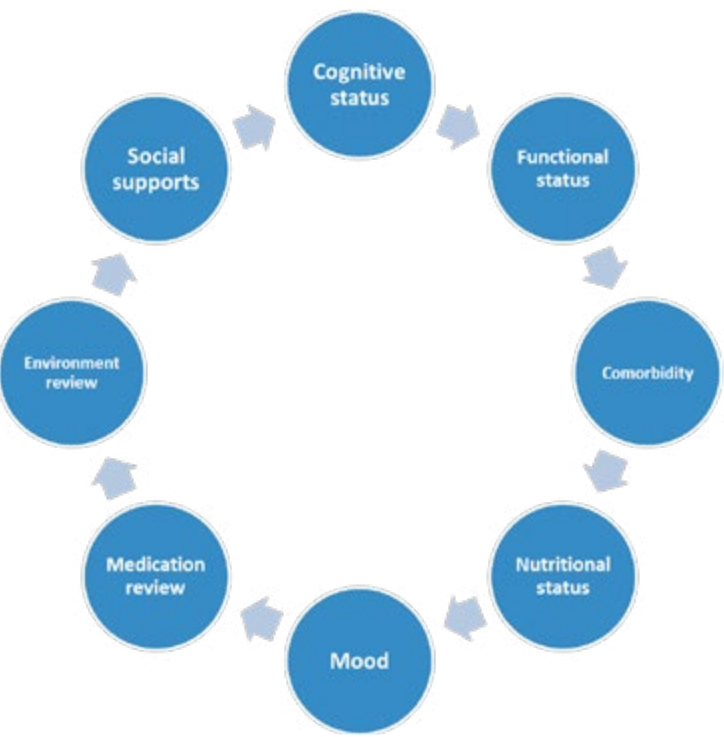


Figure 1. Domains of Comprehensive Geriatric Assessment

who have cancer than those who do not. Overall survival has been shown to be associated with level of independence in older people with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy.¹⁰ In addition the risk of toxicity is higher in those who are more functionally impaired.

Comorbidity: since the number of medical conditions rises with age, this is an important component. However it is necessary to evaluate the overall effect on a person's reserve. A patient may have several comorbidities that have a relatively mild effect, or conversely could have a single one that causes severe impairment. The Charlson Comorbidity Index is a common assessment tool, and has been shown to predict higher mortality with an increased score in patients undergoing surgery for colorectal cancer.¹¹

Nutritional status: weight loss is an independent prognostic factor for survival in cancer patients.¹² It can be easily measured and monitored throughout treatment. Several scales exist to screen for malnutrition such as the MNA (Mini Nutritional Assessment).

Mood: poor mood can have a deleterious effect on functional independence and on mortality. Depression occurs in between 3 and 25% of older people with cancer.¹³ The psychological demands



Age is a poor assessment tool for judging fitness in older people.

of cancer can mean that older people with the condition are particularly vulnerable, and need extra support.

Medication review: in patients being actively treated with chemotherapy it is important to review medications as interactions can be very harmful. Equally, in patients whose life expectancy is limited it is in their best interests to stop medications such as statins, osteoporosis treatment, and sometimes medications such as antihypertensives or diuretics. The Beers criteria, or Screening Tool of Older Person's Prescriptions [STOPP] can be helpful.



Environment review: it is common for older people to be living in accommodation that does not meet their changing needs. Performing a home visit helps to assess for hazards that increase falls risk, as well as allowing to plan for aids that may be necessary as functional impairment increases. This may include equipment, monitoring or care visits.

Social supports: with increasing functional impairment comes increasing need for social supports. This part of the assessment ensures that older people have the necessary input to ensure they can complete their ADLs. Social isolation is an independent predictor of mortality in older people.¹⁴

Cognitive status: it can be quite difficult to pick up cognitive impairment when conversing with patients, as they can often compensate quite well, or may have a relative who helpfully answers questions. It is vital to check mental capacity before commencing any treatment, and sometimes formal assessment is the only way to achieve this. If cognitive impairment is present it is important to distinguish between acute delirium and dementia as this will influence treatment plans. In one study, patients with dementia were less likely to have a biopsy-proven diagnosis of cancer and were less likely to receive surgery or chemotherapy.¹⁵

Who performs CGA?

Although it may be possible for one person to assess all the domains in a CGA, it is most usefully performed as a multi-disciplinary assessment. This usually involves a physician with experience of CGA such as a geriatrician or GP, physiotherapist, occupational therapist, specialist nurse and sometimes others such as pharmacist, speech and language therapist or social worker. The process can be time-consuming and resource intensive but is necessary to assess all possible needs. Screening tools have been created, such as the G8, but none have been shown to predict the outcome of CGA and so it remains the gold standard.

Non-medical care

A very important component of the CGA is an assessment of a patient's functional abilities and their social support. In older people, symptoms from their cancer or from its treatment can include fatigue, reduced mobility, impaired cognition, nausea, poor appetite and weight loss. The result of this can be unexpected difficulty in performing activities of daily living. Independence can be adversely affected, and care needs can be significantly increased. This is why an assessment at baseline is useful; so that if things change, then appropriate interventions can be provided. These commonly include equipment such as mobility aids, a raised toilet seat, a commode, grip handles or modifications to the home such as a walk-in shower, downstairs living or a stair-lift. Referral to social services may be needed to trigger a package of care or financial support. Other



Surgery is under-used in older people and there is a steep decline in the rates of cancer surgery as age increases.

practical considerations include organising transport to hospital appointments or ensuring that social isolation is reduced by linking with volunteer support groups.

Guiding Management of Older Patients

There are often concerns that older people will not tolerate treatment, but in fact many do. Fisher assessed the uptake and tolerance of chemotherapy in older patients with small cell lung cancer.¹⁶ Of patients who were recommended chemotherapy by their oncologist, 81% began treatment. 52% of those treated completed all planned cycles, with 34% of the treatment group receiving reduced doses. Patients who completed chemotherapy had significantly better survival than those who did not, even when the dose was reduced. In order to facilitate appropriate treatment, chemotherapy risk prediction tools have been developed (such as the CRASH score, or CARG tool) that have been validated in this group. These can help to clarify the balance of risk and benefit. Similarly, surgery is under-used in older people and there is a steep decline in the rates of cancer surgery as age increases. After an individual assessment, all appropriate treatment options should be considered. Because older patients have been under-represented in clinical trials, there is still a lack of evidence to show efficacy for some therapies. A pragmatic approach is therefore often needed.

Conclusion

CGA provides a vital insight into the needs of the older person with cancer. It helps to identify previous unknown conditions and issues, and can be used to create a management plan to optimise patients in advance of their cancer treatment.

References:

1. Office for National Statistics. (2012). Cancer registration statistics 2012. <http://www.ons.gov.uk/ons/rellvsobl/cancer-statistics-registrations--england--series-mb1--no--43--2012/index.html>
2. Cancer Research UK. (2015). Cancer Stats. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/>
3. National Cancer Institute (2016). Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Mortality (2000-2013). SEER* Fast Stats. <http://seer.cancer.gov/faststats>
4. Quaglia, A., Tavilla, A., Shack, L. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *European Journal of Cancer*, 45, 1006-1016.

5. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2061.
6. Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L, Hudis C. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;46(2):121.
7. Ring A. The influences of age and co-morbidities on treatment decisions for patients with HER2-positive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 76(2): 127-32
8. Kenis, C., Bron, D., Libert Y, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Annals of Oncology*. 2014;24:1306-1312
9. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review. *Leuk Res* 2014; 38:275.
10. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23:6865.
11. Hines RB, Chatla C, Bumpers HL, et al. Predictive capacity of three comorbidity indices in estimating mortality after surgery for colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:4339.
12. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69:491.
13. Kua J. The prevalence of psychological and psychiatric sequelae of cancer in the elderly - how much do we know? *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34:250.
14. Seeman TE, Berkman LF, Kobout F, et al. Intercommunity variations in the association between social ties and mortality in the elderly. A comparative analysis of three communities. *Ann Epidemiol* 1993; 3:325.
15. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1681.
16. Fisher S, Al-Fayea TM, Winget M, Gao H, Butts C. Uptake and tolerance of chemotherapy in elderly patients with small cell lung cancer and impact on survival. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2012

Annonse

Annonse

Kjemoterapiens HISTORIE



Historien om kjemoterapi er en reise fra etterkrigstidens monoterapi med kortvarige remisjoner og fatale bivirkninger til nåtidens kombinasjonskurer med kurativt potensiale. Jeg har i artikkelen prøvd å skildre veien fra kjemoterapiens opprinnelse og utviklingen frem til medio 1980-tallet. Kreftforskere rettet da søkelyset stadig mer mot såkalt ”målrettet behandling” som følge av den økende innsikten i kreftbiologien.

Av Erlend Tenden Øverbø, Lege i spesialisering, Radiumhospitalet

FAKTABOKS

Hovedgrupper Cytostatika
Inndelt etter (lignende) virkningsmekanismer:

1. Alkylerende midler
2. Antimetabolitter
3. Tubulinhemmere (”mitose-gifter”)
 - Vinkaalkaloider
 - Taxaner
4. Platinaforbindelser
5. Antibiotika med cytostatisk effekt
6. Cytostatika med andre virkningsmekanismer
 - Kamptoceciner
 - Epipodofyllotoksiner
 - (Etoposid m.fl.)

Kilde: *Medikamentell Kreftebehandling. Cytostatikaboken. 7. utgave. Farmakologisk Inst. Det Medisinske Fakultet. Universitet i Oslo. 2009*

Kjemoterapi er i Cytostatika boken delt inn i 6 hovedgrupper basert på lignende virknin gsmekanismer¹(Faktaboks). Jeg har lagt vekt på å skildre opprinnelsen til disse hoved-gruppene og håper således at hovedtrekkene bak kjemoterapiens utvikling skal være tilberlig nevnt.

Til tross for kjemoterapiens suksess som behandlingsmodalitet vil jeg allikevel minne om den franske filosofen Voltaire’s formulering fra 1700-tallet:”leger er menn som foreskriver medisiner de vet lite om, for å helbrede sykdommer de vet mindre om, hos pasienter som de ikke vet noe som helst om”. I et retrospektivt lys kan kjemoterapiens historie neppe oppsummeres på en bedre måte.

Kreft som sykdom ble beskrevet på egyptiske papyrusruller så tidlig som 2500 år f.kr. Ca 400 år f.kr fikk sykdommen navnet cancer og siden da har sykdommen blitt forsøkt behandlet på en rekke kreative måter. Villsvintenner, hvit korall, revelunger

og raspet elfenben er blant remediene som er blitt forsøkt²⁻⁴.

Kirurgi har eksistert som tumorbehandling i mange hundre år, men ikke før anesthesi-ens fremtreden under siste halvdel av 1800-tallet, ble kirurgi en hjørnestein i kreft-behandlingen. Kirurgen William Halsted’s *radikale mastektomi*, som så banebrytende fremsto på 1890-tallet, sees kanskje som selve inkarnasjonen på kirurgi som cancer-terapi. I 1896 oppdaget Wilhelm Conrad Røntgen X-strålene. Kort tid senere fikk medisinstudenten Emil Grubbe ideen om å bruke stråling til å behandle kreft. X-strålene hadde en ”onko-terapeutisk” fordelaktig bivirkning i form av vevsnekrose. Grubbe bestrålte en kvinne med bryst-kreft. Svulsten nekrotiserte og en ny behandlingsmodalitet var i emning. Således hadde man inntil midten av 1900-tallet to behandlingsmodaliteter mot cancer^{3,4}.

Det nye århundret skulle medbringe enda en ny terapiform. På begynnelsen

Bilde 1. Mikrobiologen Paul Ehrlich: har fått æren av betegnelsen ”kjemoterapi”.



Bilde 2 og 3. Bari havn, Italia, 1943: tyske bombeangrep førte til utslipp av sennepsgass.



av 1900-tallet lette den tyske kjemikeren Paul Ehrlich (bilde 1) etter potensielle antibakterielle kjemiske substanser i mangel av annen terapi mot datidens største utfordring - infeksjonssykdommene. I april 1910 kunngjorde Ehrlich oppdagelsen av *Salversan* (arsenikk-basert forbindelse) som behandling mot syfilis. Ehrlich forsøkte også sitt arsenal av kjemiske substanser mot kreftceller uten suksess. Ehrlich har senere fått æren for begrepet ”kjemoterapi” til tross for at Ehrlich’s kjemoterapi opprinnelig var myntet på infeksjonssykdommer²⁻⁴. Siden skulle det gå flere tiår før cellegiftene igjen kom på banen².

I krigstid oppstår nye våpen
2 desember 1943 bombarderte tyske Luftwaffe-fly amerikanske krigsskip som lå utenfor Bari havn i Sør-Italia^{3,4}. Skipene var lastet med det ulovlige (iht Geneveprotokollen fra 1925) krigsvåpenet sennepsgass. Det tyske bombardementet resulterte i at sennepsgassbombene eksploderte og sennepsgassen ble

frigjort (bildene 2 og 3). ”*Tragedien i Bari*”, som angrepet ble omtalt som, medførte flerfoldige dødsfall som resultat av sennepsgassens virkninger og senkomplikasjoner. Det amerikanske forsvarets patologer obduserte de døde soldatene og avdekket overraskende resultater; leukocytene var så å si forsvunnet fra blodet og beinmargen var utarmet til det ugjenkjennelige⁴. To forskere ved Universitet i Yale, USA, fikk oppgaven om å undersøke effekten av sennepsgass som potensiell medisin mot ondartede hvite blodlegemer^{2-4,12,13}. En 48 år gammel pasient fra New York, rammet av stråleresistent Non-Hodgins lymfom, ble behandlet med fortløpende doser med intravenøs sennepsgass. Stoffet ga en mirakuløs remisjon, men sykdommen kom raskt tilbake. Forskerne publiserte ikke funnet før i 1946²⁻⁴. Kjemoterapien var nå inne i sin spede begynnelse. Derivater av sennepsgass, de såkalte *alkyliserende midler*, har med årene blitt en hjørnestein innen dagens kjemoterapi (Faktaboks).

Året etter kom et nytt medikament på banen. I Boston i 1947 utviklet patologen Sidney Farber (bilde 4) et nytt stoff som kunne ”arrestere” celledelingen. Denne gang var målgruppen barn med leukemi. Farber utviklet sin teori med basis i Dr Lucy Wills studier på en ”anemi-epidemi” i Bombay i India på slutten av 1920-tallet. Anemien viste seg å skyldes mangel på folat. Denne sammenhengen mellom vitaminer og dannelse av celler i benmargen resulterte i Farbers hypotese. Kunne folat også hindre malign benmargsvækst og dermed ”normalisere” blodet til pasienter med leukemi?

Farber igangsatte eksperimenter ved å tilføre folat hos leukemipasienter. Resultatet var katastrofalt, sykdommen eskalerte. Han reverserte så sin teori, - kunne *anti-folater* ha en motsatt effekt? Farber utviklet et anti-folat og navnga stoffet *Aminopterine* (en variant av dagens Metotrexate, en antimetabolitt)²⁻⁴.

Vinkaalkaloidene ble således et vendepunkt da man nå åpnet øynene for kjemoterapiens synergistiske potensiale.



Bilde 4. Patologen Sidney Farber (USA): ofte omtalt som "kjemoterapiens gudfar" for utvinnelsen av Aminopterin og sin iherdige innsats for kjemoterapi som behandlingsmodalitet.

I 1948 publiserte Farber sine resultater i New England *Journal of Medicine*; 16 pasienter med leukemi var blitt behandlet med Aminopterin, 10 av disse hadde respondert med månedslange remisjoner^{4,15}. Medikamentet var forløperen til den nåværende grupperingen *Antimetabolitter* (Faktaboks).

2. verdenskrig var også startskuddet for en annen gruppe av dagens kjemoterapi; *Antibiotika med cytostatisk effekt* (Faktaboks). Penicillinet var nettopp oppfunnet, og for å bekjempe sårinfeksjoner hos soldater i kamp, strevet forskere med å finne flere typer antibiotika. I kjølvannet av de nye oppdagelsene fant forskerne flere typer antibiotika som viste seg å være altfor toksiske til å behandle infeksjoner.



Bilde 5. Vinca Rosea (rosengravsmyrte): denne vakre planten fostret utvinnelsen av Vinka-alkaloidene- helt essensielt for oppstarten av kombinasjonsbehandling.



Bilde 6. Onkologen Vincent DeVita (USA): revolusjonerte kreftbehandlingen med å kurere pasienter ved hjelp av kombinasjoner av cellegifter.

Toksisiteten var allikevel ikke nyttesløs og flere medikamenter fikk en ny anvendelse som cellegifter⁴. *Actinomycin B* viste effekt hos pasienter med Wilms's tumor i 1956. Det første antracyclinet *Daunorubicin* viste gode resultater, men var en kontroversiell medisin grunnet den fryktende bivirkningen hjertesvikt. Større suksess fikk "arvtakeren" *Adriamycin* lansert på midten av 1960-tallet. Dette medikamentet ble isolert fra bakterien *Streptomyces peucetius* som ble funnet i et område med utsikt til Adriaterhavet, - og oppkalt deretter². Onkologen Gianni Bonadonna (som vil bli nærmere omtalt senere) var sentral og hans forskning viste raskt at medikamentet hadde effekt mot en rekke tumores samt at han fant ut at kardiotoxikisiteten var dose-avhengig. *Adriamycin* fikk senere det

generiske navnet *Doxorubicin*. Japanske forskere utviklet deretter Bleomycin i 1966. I 1975 så ennå et antracyclin dagens lys -*Epirubicin*- igjen var Bonadonna involvert i utviklingen².

1960-tallet: kjemoterapi som kurativ behandling

Til tross for oppdagelsen av en ny behandlingsmodalitet var 1950-tallet preget av skuffelse og pessimisme. Monoterapien hadde hverken gitt kurasjon eller langvarige remisjoner³. Kjemoterapimiljøet ble fortsatt betraktet som en outsider innen kreftforskningen. Dette skulle imidlertid snart endres.

I 1952 mottok Dr Edward Noble, en allmennpraktiker med genuin interesse for Diabetes, et brev fra en pasient. Hun hadde



Bilde 7. Taxus Brevifolia (stillehavsbarlind): den opprinnelige kilden til Taxol. Oppdagelsen medførte store kontroverser med miljøorganisasjoner.

vært på Jamaica og blitt behandlet med en type te for sin diabetes. Teen var basert på ekstrakter fra slyngeplanten rosengravsmyrte (*Vinca Rosea*) (bilde 5). Pasienten mente dette var noe hennes lege måtte titte nærmere på. Dr Noble ga brevet og plantebladene det inneholdt til sin bror, forskeren Robert Noble. Han fant etter nærmere studier ut at planteekstraktene ikke hadde noen uttalt effekt på blodsukkeret, men derimot viste en betydelig benmargssupprimerende effekt. Leukemien hadde med det fått en ny nemesis. Noble ga stoffet navnet *Vinblastin*^{3,5,6}. Medikamentet skulle vise seg å bli et paradigmeskifte innen kjemoterapien.

Med et nytt våpen, en ny "klasse" av kjemoterapi, åpnet det seg uante muligheter (Faktaboks). I 1958 utviklet Legemiddelfirmaet Eli Lilly & Co medikamentet Vinkristin (en mikrotubuli-hemmer). Stoffet er nært beslektet til Vinblastin og ble utvunnet fra den samme slyngeplanten (*Vinca Rosea*)^{2,4}. Med et nytt medikament på banen oppsto det også nye teorier. Hva med å kombinere de tilgjengelige medikamentene og derved angripe kreftcellene på flere punkter?

Vinkaalkaloidene ble således et vendepunkt da man nå åpnet øynene for kjemoterapiens

synergistiske potensiale. Forskerne Emil Frei og Emil Freirich ved National Cancer Institute (NCI) i USA formulerte en kombinasjonskur bestående av *Vinkristine*, *Aminopterin*, *Mercaptopurine* og *Prednison* som ble lansert under akronymet VAMP. I 1962 ble behandlingsforsøk igangsatt hos pasienter med leukemi, men problemene tårnet seg raskt opp. Spesielt neutropen feber var en stor utfordring. Noen av pasientene klarte seg imidlertid gjennom behandlingen og remisjonene viste seg først stabile. Optimismen var sterk, men kortvarig. I 1963 dukket tilbakefallene opp og leukemi-pasientene døde, en etter en. VAMP behandlingen ble avsluttet og betraktet som en grotesk tragedie^{2,4-6,16}.

Kombinasjonsbehandling som konsept ble imidlertid ikke oppgitt. I 1964 var det en ny kreftsykdom (avansert Hodgkins lymfom) som skulle utfordres av kombinasjonskurens krefter, nå ledet an av onkologen Vincent DeVita (bilde 6). Kjemococktailen som nå skulle benyttes var MOPP (*Mechlorethamine*, *sennepsgass*, *Oncovin*, *Prokarbazine*, *Prednison*). også nå ble bivirkningene et betydelig problem, men denne gang benyttet man utstrakt støttende behandling som antibiotika og blodtransfusjoner for å hale pasientene gjennom kjemococktailens lidelser. Kvalmen som fulgte var en

betydelig utfordring, beskrevet av mange pasienter som et nesten verre mareritt enn selve sykdommen. *Pneumocystis carinii* pneumonier dukket også opp for første gang hos denne pasientgruppen. Ca 75 % av MOPP-behandlede pasienter oppnådde allikevel komplett remisjon. Suksessen skulle også vise seg å være varig- halve pasientkohorten skulle bli helbredet²⁻⁴. Kjemoterapi som kurativ behandling var et faktum. I løpet av 1970-tallet introduserte Gianni Bonadonna ABVD (*Adriamycin*, *Bleomycin*, *Vinblastin*, *Dakarbazine*) som et alternativ og kunne senere vise til ennå bedre resultater mot avansert Hodgkins lymfom²⁻⁴.

På 1960-tallet oppsto også hypotesen om at tungmetaller kunne benyttes som cellegifter. I 1965 oppdaget biofysiker Barnett Rosenberg et aldri så lite mysterium. Hans prosjekt var å undersøke om bakteriologisk celledeling kunne stimuleres av elektrisk strøm. Han konstruerte en bakterie-beholder som han gjorde strømførende ved hjelp av platinelektroder. Rosenberg oppdaget at bakteriene sluttet å dele seg når han skrudde på strømmen. Forbløffet fant han imidlertid snart ut at selve strømmen ikke hadde noen betydning. Platinelektroden hadde reagert med saltløsningen i beholderen og skapt et veksthindrende molekyl. Stoffet ble gitt navnet *Cisplatin*^{2,4}.

I 1971 var stoffet tilgjengelig og ikke lenge etter inkorporerte onkologen Larry Einhorn (se også Onkonytt nr 2, 2015) stoffet i sin kombinasjonskur BPV (*Bleomycin*, *Vinblastin*, *Cisplatin*). BPV viste kurativt potensiale hos oppimot 70 % av pasienter med metastastisk testikkelcancer, en solid tumorform som få år tidligere hadde overlevelseshastighet på mindre enn 5 prosent. *Cisplatin* har senere vist seg å være en svært anvendelig cellegift og andre- og tredje-generasjons platinaforbindelser (Faktaboks) har senere blitt FDA-godkjent (hvh *Karboplatin* i 1989 og *Oxaliplatin* i 1994). Oppdagelsen av *Cisplatin*, til tross for den utfordrende bivirkningen nyresvikt, representerte et betydelig steg fremover med tanke på medikamentell kurasjon av ikke-hematologisk cancer^{2-4,7,8,18}.

"The war on cancer"

Richard Nixons ettermæle består ikke bare av hans overraskende Kina-besøk, Vietnamkrigens utfordringer og Watergate-skandalen. Han står også bak lanseringen



Bilde 8. Italieneren Gianni Bonadonna: endret de ”onkologiske spillereglene” med sine oppsiktsvekkende resultater med adjuvant kjemoterapi.



Bilde 9. ”Targeted Therapy”-en ny æra. ”Starten på slutten” for kjemoterapi?

av *National Cancer Act* av 1971, under parolen ”*The War on Cancer*”, muligens den mest massive mobiliseringen mot kreftsykdommer til dags dato. Mens Nixon og hans republikanske kompanjonger raslet med krigsretorikk mot den stadig eskalerende cancer-statistikken, jobbet forskere på høygir med nyinjiserte økonomiske midler. Det ga resultater.

Nixons mobilisering medførte en betydelig økt fokus på kreftforskning som ga internasjonale ringvirkninger. Utviklingen av et armentorium av nye cytostatika oppsto som en konsekvens. Først og fremst flere medikamenter innen de allerede kjente «grupperingene» *alkylerende midler*, *antimetabolitter* og *antibiotika med cytostatisk effekt*. Topoisomerase-hemmeren Etoposid utviklet fra planten præriefotblad, var ennå en ny tilvekst til onkologenes disposisjon.

Utviklingen av en rekke nye kombinasjonskurer ble også et kjærkommet resultat av at kreftforskning ble satt høyt på datidens politiske agenda^{3,4}.

En ny ”mitose-gift” (Faktaboks) oppsto også som resultat av den onkologiske optimismen, godt hjulpet av en rekke tilfældigheter som medisinsk historie er forbausende full av. I 1962 reiste en Harvard-utdannet botaniker omkring i Washington State Forrest på USA vestkyst. Hans formål var å samle inn tilfeldige prøver fra naturen for videre medisinsk forskning, noe som var en ny ”trend” på de tider. Han fikk øye på en hittil lite kjent tresort, *Taxus brevifolia* (Stillehavsbarlind- bilde 7).

Analysen viste at ekstrakter fra barken til tresorten kunne ha cytotoxisk potensiale. Kort tid senere, i 1966, var *Taxol* fremstilt. Produksjonen skulle vise seg å bli problematisk. Store mengder bark behøvdes for å fremstille få gram og miljøorganisasjoner var i harnisk. Problemet var først og fremst at en utryddningstruet ugle (”the northern spotted owl”) holdt til i området hvor den sjeldne tresorten vokste. Mens konflikten pågikk viste *Taxol* svært lovende resultater i dyreforsøk. Drevet fremover av den nye satsningen på kreftforskning fant forskerne ut at en beslektet og utbredt tresort (*Taxus*

Baccata) kunne brukes til fremstilling av *Taxol*. Således kunne uglene spares og onkologien fikk etter noe tid tatt i bruk ett av de mest brukte cytostatikum noensinne. *Taxol* fikk i 1993 det generiske navnet *Paclitaxel*^{2-4,9,10,11}. Kamptocecinene, en annen ”subgruppe”, ble også oppdaget grunnet økt søkelys på planteverdenen på tidlig 1960-tallet. Dette var svært toksiske stoffer utvunnet fra en kinesisk tresort. Ikke før flere tiår senere fikk vi et tolerabelt derivat (*Irinotecan*) som er et viktig medikament i dagens behandling av metastatisk colorektal-cancer^{2-4,7,8}.

Bekjempelsen av det usynlige: adjuvant kjemoterapi

En annen ”kjemoterapeutisk revolusjon” så også dagens lys på 1970-tallet. Man hadde i lengre tid spekulert omkring årsaken til at så mange fikk tilbakefall av sin sykdom til tross for radikal kirurgisk behandling i et tidlig og lokalisert stadium. Spesielt innen behandlingen av brystkreft var dette et påfallende fenomen. Teorien om såkalte ”sirkulerende mikrometastaser” fanget forskernes oppmerksomhet. I kjølevannet

oppsto ideen om adjuvant kjemoterapi. Det var imidlertid vanskelig å få med kirurgene i USA på denne type forsøk. Den generelle oppfatningen av ”støttende” cellegift etter operasjon ble av kirurgene mottatt med stor skepsis.

Således ble Italia nok en gang et arnested i kjemoterapiens historie. Den anerkjente onkologen Gianni Bonadonna (bilde 8) i Milano ble kontaktet av ledende forskere ved NCI og igangsatte forsøk med adjuvant kjemoterapi etter kirurgi. I 1975 presenterte Bonadonna sine oppsiktsvekkende resultater. Pasientkohorten som var randomisert til adjuvant CMF-kur (*Cyclofosfamid*, *MTX*, *5-FU*) etter brystkreftkirurgi hadde en markant mindre residivhyppighet enn kontrollgruppen^{2-4,17}. Resultatene var en ny milepæl innen onkologisk behandling. Adjuvant kjemoterapi regnes i dag som å være en av de viktigste årsakene til nedgangen i kreftrelaterte dødsfall de siste tiårene.

En ny æra
Utover 1980-tallet ble scenen endret. Kreftforskningen rettet sitt søkelys mer og mer mot ”det nye store”- cellebiologien. *Gleevec* og *Her-2* var nye begreper i onkologenes vokabular. Forskningsmidlene ble rettet stadig mer mot den nye æraen, såkalt ”målrettet behandling”(bilde 9). Det virket som om forskningen på kjemoterapi var kommet til et foreløpig endepunkt. Man konsentrerte seg om de cytostatika man hadde og applauderte kreftbiologiens muligheter og profetier. Kjemoterapi består imidlertid fortsatt som en av ”grunnpilarene” innen kreftbehandling og vi

høster fremdeles fruktene av kjemoterapiens strabasiose fremvekst for cirka 70 år siden.

Referanser:

1. *Medikamentell Kreftbehandling. Cytostatika boken. 7 utgave. Farmakologisk Inst. Det Medisinske Fakultet. Universitet i Oslo. 2009*
2. *Wagner Th. The History of Oncology. Houten: Springer, 2009.*
3. *Vincent T. DeVita Jr., and Edward Chu. A History of Cancer Chemotherapy. Cancer Res 2008 November 1, 68; 8643*
4. *Mukherjee S. The Emperor of all Maladies: a biography of cancer. New York: Scribner, 2010.*
5. *Wright Jr, James R. Almost famous: E.Clarc Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine. CMAJ. 2002 Dec 10; 167 (12): 1391-1396*
6. *Moudi M, Rusea G, Yong Seok Yien C, Nazre M. Vinca Alkaloids. Int J Prev Med. 2013 Nov 4(11):1231-1235*
7. *Lewis R. From Basic Reserach to Cancer Drug: The Story of Cisplatin. The Scientist 13(14):11, Jul. 05, 1999*
8. *Petsko G A Christmas Carol Genome Biol. 2002; 3 (1).comment 1001.1- comment1001.2*
9. *Wall ME. Camptothecin and Taxol: discovery to clinic. Med Res Rev. 1998 Sep;18 (5):299-314.*
10. *American Chemical Society. National Historic Chemical Landmarks. Discovery of Camptothecin and Taxol. Published 2003. Accessed November 24, 2014. https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatiscchemistry/landmarks/camptothecintaxol.html*

Utover 1980-tallet ble scenen endret. Gleevec og Her-2 var nye begreper i onkologenes vokabular.

Endokrin behandling av brystkreft og medikamentetterlevelse («adherence»)

”Drugs don’t work in patients who do not take them” C. Everett Koop, M.D.

Av Stephanie Geisler, overlege, Kreftseksjon Bærum Sykehus



Brystkreft er den hyppigste kreftsykdommen for kvinner på verdensbasis, og i Norge rammes over 3000 kvinner årlig¹. Overlevelse ved brystkreft har steget gjennom de siste 50 år, takket

være blant annet mer effektiv adjuvant behandling¹.

Ved hormonreseptorpositiv brystkreft reduserer peroral adjuvant endokrin behandling risiko for tilbakefall og risiko for kontralateral brystkreft, samt øker overlevelsen^{2,3}.

Inntil for få år siden var standard behandlingens lengde 5 år. Aktuelle studier har nylig vist at gevinsten av antihormonell behandling kan økes ytterligere ved å øke varigheten av behandlingen fra 5 til 10 år^{4,5,6}. Dette gjenspeiles også i de norske behandlingsanbefalingene⁷.

Det er en utfordring at vi samtidig vet at så mange som 50% av pasientene ikke en gang gjennomfører forskreven peroral 5- års antihormonell behandling^{8,9,10}.

Som onkolog bør man derfor spørre seg hvorfor pasientene våre ikke etterlever medikasjonen som vi anbefaler og forskriver?

Begrepet ”adherence” beskriver hvorvidt en pasient etterlever forskrivelsen av en medisin. Etterlevelsen er kjent å være størst i grupper av pasienter med akutt, symptomgivende sykdom, og lavest hos pasienter med kroniske sykdommer med påkrevd langvarig behandling. I sistnevnte

pasientgruppe faller adherence dramatisk i løpet av bare 6 måneders behandling¹¹. For brystkreftpasienter er det funnet at bivirkninger bidrar til beslutningen om å seponere endokrin behandling, men non-adherence er et multi-faktorielt problem hvor både faktorer hos pasienten, legen, selve medikasjonen og logistiske problemer som f.eks. høye kostnader av behandling bidrar¹². I tillegg varsler høyere alder, komorbiditet, polyfarmasi, og tidligere non-adherence om en økt risiko for at en pasient ikke vil ta tablettene sine som forskrevet¹³⁻¹⁷.

Blant tiltakene som har vist seg å øke adherence finner man god informasjon til pasienter og regelmessig kontakt mellom pasient og behandler, hvor pasienten har mulighet til å stille spørsmål om behandlingen^{18,19}.

Hva bør vi derfor informere våre pasienter om?

Hittil har vi ikke hatt store studier som statistisk sett har kunnet bevise en sammenheng mellom redusert adherence og redusert effekt av endokrin behandling ved brystkreft.

Men i mai i år data ble fra BIG-98 studien publisert, der innflytelse av adherence på residivfri overlevelse hos brystkreftpasienter på adjuvant antihormonell behandling ble undersøkt²⁰.

BIG-98 studien inkluderte over 6000 kvinner for å teste om det er mer fordelaktig å benytte 5 års behandling med Tamoxifen, Letrozol eller begge produktene etter hverandre (sekvensiell behandling) med

sykdomsfri overlevelse som primær endepunkt²¹. I tillegg ble adherence registrert prospektivt.

Studien viser at 18,9% av pasientene ikke gjennomførte den endokrine behandlingen som forskrevet. Pasienter som avsluttet sin adjuvante antihormonelle terapi før tiden hadde forverret sykdomsfri overlevelse, altså økt risiko for tilbakefall, sammenlignet med gruppen av pasienter som gjennomførte behandlingen som planlagt (HR 1,61 og 1.45). Den største delen av pasienter seponerte sin behandling på grunn av bivirkninger. Høyere alder, røyking, N0 status, tidligere trombemboliske hendelser og sekvensiell behandling (skifte fra tamoxifen til letrozole eller omvendt) var faktorer assosiert med høyere grad av non-adherence.

En annen nylig publisert studie så på pasienter med brystkreft som hadde fått forskrevet Tamoxifen²². Her ble det funnet en sammenheng mellom forventninger om bivirkninger, opplevde bivirkninger og behandlingens lengde. Av pasientene som hadde en høyere forventning om bivirkninger før oppstart av behandlingen med Tamoxifen var det flere som fikk bivirkninger og flere som seponerte Tamoxifen for tidlig. Kvinner med en positiv holdning til behandlingen fikk færre og lettere bivirkninger, slik at flere fullførte Tamoxifen behandlingen som planlagt.

Konklusjon

Vi som onkologer står ovenfor en situasjon hvor lengden av antihormonell behandling øker. I lys av nye data er det viktig at



Som onkolog bør man derfor spørre seg hvorfor pasientene våre ikke etterlever medikasjonen som vi anbefaler og forskriver?

brystkreftpasienter på endokrin behandling får nødvendig informasjon om viktigheten av behandlingen – og de negative konsekvensene av å avslutte behandlingen før tiden.

Spesielt pasienter i adjuvant setting som ikke har sykdomsrelaterte plager, vil kunne oppleve bivirkninger av antihormonell behandling som plagsomt. Her vil det fort kunne oppstå situasjoner hvor pasienter kan oppleve det som vanskelig å etterleve forskrevet behandling.

Det å identifisere og fange opp disse pasienter og motivere dem til å fullføre behandlingen som forskrevet, er i lys av nylig publiserte data blitt enda viktigere^{20,3}.

Jeg er overbevist om at økt bevissthet rundt adherence, tettere oppfølging av (brystkreft) pasienter og god dialog mellom onkolog og pasient vil bidra til å redde enda flere liv!

Referanser:

1. <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2015/>
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al.: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378: 771-784, 2011
3. Gierach G., Curtis R., Pfeiffer R.M. et al.: Association of Adjuvant Tamoxifen and Aromatase Inhibitor Therapy With Contralateral Breast Cancer Risk Among US Women With Breast Cancer in a General Community Setting. *JAMA Oncology*. Published online October 6, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3340
4. Davies C, Pan H, Godwin J, et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years
5. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al: Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer—Preliminary results. *J Clin Oncol* 26, 2008 (suppl; abstr 513)
6. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al.: A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA1)
7. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/brystkreft/forord:hideme=true>
8. Partridge A, Wang PS, Winer EP, Avorn J: Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clinical Oncol* 21(4): 602-606, 2003.
9. Hershman DL, Kushi SH, Shao T et al. : Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8769 early-stage breast cancer patients. *J Clinical Oncol* 28: 4120-4128, 2010.
10. Abderrahman B, Jordan C: Long-term Adjuvant Tamoxifen Therapy and Decreases in Contralateral Breast Cancer. *JAMA Oncology* 2016, published online October 6. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3324
11. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV: Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 288:462-7, 2002.
12. WHO 2003: Adherence to long-term therapies. Evidence for action.
13. Kimmick G, Anderson R, Camacho F, et al.: Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 3445-3451, 2009.

after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 381:805-816, 2013

14. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al.: Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 28: 4120-4128; 2010.
15. Hershman DL, Tsui J, Meyer J, et al.: The change from brand-name to generic aromatase inhibitors and hormone therapy adherence for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 106:dju319, 2014.
16. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, et al.: Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 94:652-661, 2002.
17. Neugut A, Zhong Z, Whright J, et al.: Nonadherence to medications for chronic conditions and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in women with breast cancer. *JAMA Oncol* 2016 (in press).
18. Wood W, Gray J: An Integrative Review of Patient Medication Compliance from 1990-1998. *Online Journal Knowledge Synthesis for Nursing*. 2000 Jan 14;7:1.
19. Hartigan K: Patient education: the cornerstone of successful oral chemotherapy treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 7(6 Suppl):21-4, 2003 Nov-Dec.
20. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder AG, Coates AS, et al.: Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *J Clin Oncol* 34 (21): 2452-2459, 2016.
21. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J M*, 353: 2747 – 2757, 2005.
22. Nestoriuc Y, von Blanckenburg P, Schuricht F, et al.: Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Ann Oncol*, 27(10):1909-15, 2016.

Annonce

Annonce

SIRT

(selektiv intern radioterapi)

Av Torjan Magne Haslerud Overlege, Haukeland Universitets Sykehus



Innledning

Selektiv intern radioterapi (SIRT) eller radioembolisasjon (RE) er en lokal-stråleterapi for primære og sekundære levertumores. Metoden ble utviklet i Australia på slutten av 80-tallet og har vært godkjent til klinisk bruk i Europa siden 2003. Virkeprinsippet i denne behandlingen er at små radioaktive (Yttrium-90) mikrosfærer akkumuleres i

levermetastaser/-tumores og bestråler disse innenfra. Dette oppnås ved injeksjon av Y-90-mikrosfærene i lever- og tumorarterier via mikrokaterer. De radioaktive mikrosfærene er cirka 20-60 µm i diameter og blir hengende igjen i arterioler og kapillarer. Terapisubstansen injiseres arterielt, da levertumores og –metastaser hovedsakelig er arterielt perfundert (ca. 90-99%), mens det normale leverparenkymet forsørges i største grad av portal-venen (ca. 80%). I tillegg har levertumores ofte en utpreget hyperperfusjon og angioneogenese, som igjen medfører at radioaktiviteten så å si suges inn i kapillar-redene svulstene danner. Kombinasjonen av strålerekkevidden til Y-90 (maks 11 mm i vev) og de ovennevnte perfusjonsforholdene resulterer i at en intratumoral stråledose på gjennomsnittlig 200-600 Gy (delvis >1000 Gy) kan oppnås. De samme egenskapene medfører også en limitering av stråledosen for det normale leverparenkymet til et tolerabelt nivå.

Behandlingen er en multidisciplinær behandling, som forutsetter flinke intervensjons-radiologer samt erfarne onkologer, kirurger, nukleærmedisinere og strålefysikere for å sikre en god og korrekt terapi for pasientene.

Indikasjoner:

Det eksisterer forskjellige kliniske situasjoner, hvor SIRT kan være en behandlingsopsjon. Behandlingen kan gjennomføres både på levermetastaser og på primær leverkreft (cholangiocellulært carcinom (CCC) og hepatocellulært carcinom (HCC)). Forutsetningene er at det foreligger en inoperabel situasjon og eventuelt mangel på andre terapialternativer (f.eks. kjemoresistens). I tillegg skal pasientene være i god almenntilstand, ha forventet levetid på over 3 måneder, god leverfunksjon og den hepatiske tumorlasten skal være prognoseavgjørende.

De hyppigste indikasjonene er siste linjes behandling for mCRC og metastaseterapi ved kjemoresistens eller –intoleranse, hvor behandlingen også nevnes i ESMOs guidelines. Metoden kan også gjennomføres på en rekke andre tumorentiteter med levermetastaser (f.eks. mammacancer, GIST, andre GI-cancere). Øvrige behandlingssituasjoner er ved HCC, enten som en ren palliativ terapi, Bridging til levertransplantasjon eller pre-operativ behandling av HCC. I sistnevnte situasjon kan man ved hjelp av SIRT oppnå lokal tumorkontroll og samtidig hypertrofi av kontralateral lapp, dersom det er tvilsomt om det postoperativt ville vært tilstrekkelig normalt levervev igjen. I tillegg kan behandlingen være nyttig for pasienter med nevroendocrine tumores (NET), enten ved Somatostatin reseptor (SSTR) -negative levermetastaser eller for å dempe symptomene fra hyper-sekretoriske/hormon produserende NET ved leverdominant sykdom .

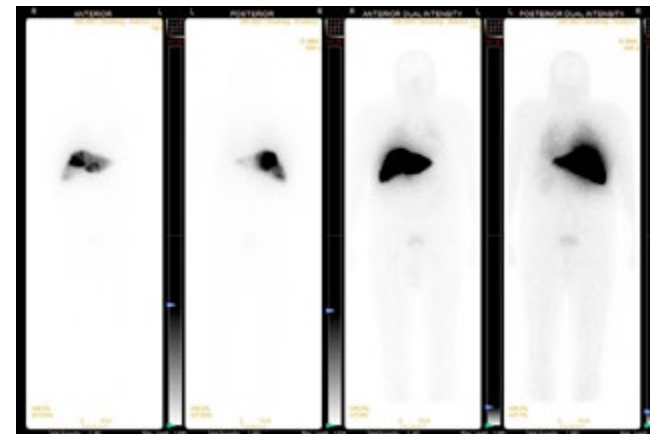
Planlegging av SIRT:

Før gjennomføring av en SIRT-behandling anbefales at kandidaten blir diskutert på et MDT-møte. Dette for å avklare indikasjon, operabilitet, eventuelt bedre terapiopsjoner, samt for å verifisere at det ikke foreligger kontraindikasjoner hverken for SIRT eller angiografi.

Kontraindikasjoner for SIRT er redusert leverfunksjon (spesielt høye Bilirubin-verdier, ascites, lav Albumin), tidligere strålebehandling av lever, dårlig allmenntilstand, relevant ekstrahepatisk sykdom, hepatisk tumorlast på over 70% og lungeshunting over 20 %. Dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner, anbefales ofte at en FDG-PET/CT (bilde 5) gjennomføres før behandling. Undersøkelsen brukes som baseline-undersøkelse, til å utelukke ekstrahepatisk sykdom samt for kartlegging av vital, hepatisk tumorlast. Flere behandlingssentre velger å utføre MR-lever eller 3-fase-CT-lever for kartlegging av hepatisk tumorlast og som follow up. Fordelen med FDG-PET/CT er at man ser en tidlig metabolsk respons, som igjen er en god prediktor for overlevelse [9]

Gjennomføring av terapisimulering:

Pasienten går først gjennom en terapi-simulering (s. bilde 1-3). I denne simuleringen kartlegges, ved hjelp av angiografi, leverkar-



Bilde 1. Helkroppscintigrafi (Tc99m-MAA-simulering): Høyre bilde: selektivt opptak i levermetastasene (mCRC) med redusert opptak i normalt levervev. Venstre bilde (samme pasient): oppjustert intensitet for bedømming av ekstrahepatiske opptak (ingen påvist) og bedømming av lungeshunt. Lett til moderat diffust Tc-opptak ses i begge lunger, som ble beregnet til 7% og var dermed ikke relevant for behandlingen (ingen kontraindikasjon eller dosereduksjon nødvendig).

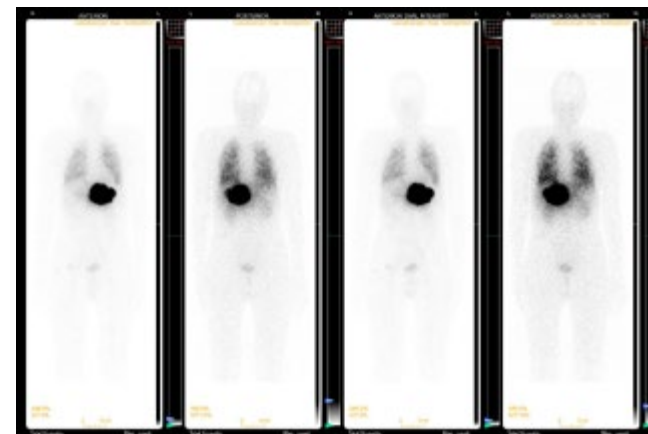
anatom og øvrige kar, som forsørger nærliggende organer, spesielt er man oppmerksom på arterier som går til magesekk, pankreas og tynntarm. En «ufarlig» test-substans (Tc-99m-MAA) blir injisert i de arterie-posisjonene, som en har tenkt å injisere Y-90-mikrosfærene i. Denne test-substansen oppfører seg omtrent som Y-90-mikrosfærene in vivo og kan dermed brukes som kartlegging om pasienten er en kandidat for SIRT (s. bilde 3 og 4). Etter angiografien tas en helkroppsscintigrafi og SPECT/CT-abdomen på nukleærmedisinsk avdeling for å se på fordeling av testsubstansen i lever og kroppen for øvrig (s. bilder 1-6). Dette gjøres hovedsakelig for å detektere eventuell ekstrahepatisk tracerdeposisjon og beregne lungeshunt (s. bilde 1 og 2), men også for å verifisere om en har selektivt traceropptak i levermetastasene (s. bilder 3-6).

Dersom ekstrahepatiske opptak påvises, må en eventuell aksessorisk arterie lokaliseres og coiles i en ny MAA-testsimulering. Lykkes det ikke å identifisere arterien, kan behandlingen ikke gjennomføres. Dersom man behandler på tross av ekstrahepatisk deposisjon kan stråleulcera oppstå, som igjen er vanskelige å behandle. Påvises det en lungeshunt på > 20 % er det heller ikke mulig å gjennomføre SIRT-behandlingen grunnet økt risiko for strålepneumonitt samt fare for ikke adekvat stråledose til tumor.

Hvis MAA- og prøveangiografien ikke viser noen kontraindikasjoner, kan SIRT-behandlingen planlegges. Det er essensielt at injiseres Y-90-mikrosfærene i eksakt de samme posisjonene som man har gjennomført MAA-simuleringen i. Ellers består fare for inadekvat stråledose til levermetastasene samt muligens høyere risiko for ekstrahepatisk deposisjon, som igjen kan medføre stråleulcera.

Gjennomføring av selve SIRT-behandlingen

Under selve behandlingen injiseres mikrosfærene porsjonsvis. Hver eneste porsjon kontrolleres angiografisk. Dette både for å verifisere

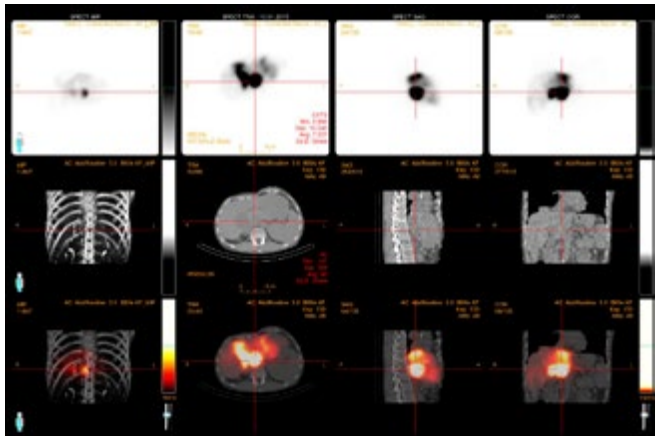


Bilde 2. Pasient med levertumor (metastase fra CRC) i venstre leverlapp og diffust Tc-opptak i begge lunger grunnet relevant lungeshunt (beregnet til 17%). En lungeshunt under 20 %, men over 10% fører til en obligatorisk dosereduksjon av beregnet terapiaktivitet.

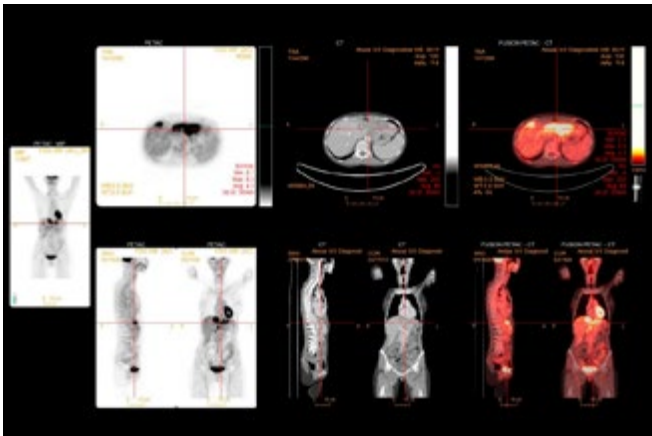
Behandlingen er en multidisciplinær behandling, som forutsetter flinke intervensjons-radiologer samt erfarne onkologer, kirurger, nukleærmedisinere og strålefysikere for å sikre en god og korrekt terapi for pasientene.

at kateteret ligger i korrekt posisjon og at det ikke har oppstått en endring i perfusjon. En metning av metastasene vil vise seg i en redusert perfusjon eller stase grunnet den emboliske effekten av mikrosfærene. Av og til kan også vasospasmer oppstå som igjen forårsaker stase. Det som er spesielt fryktet er retrograd perfusjon. Da er det høy fare for at mikrosfærene deponeres i andre organer, som magesekk, tynntarm eller pankreas.

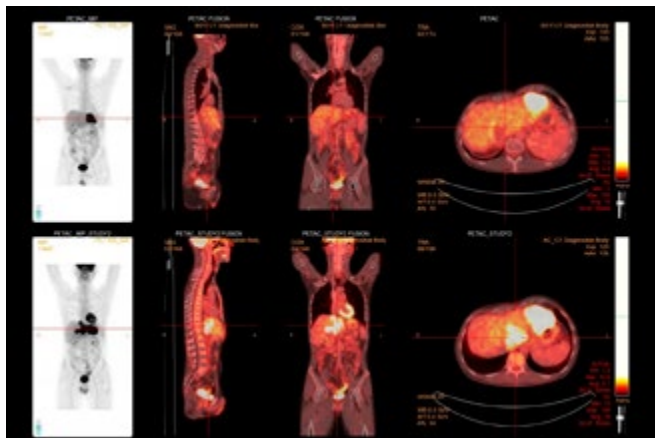
En til to dager etter behandling gjennomføres enten Bremsestrålingsscintigrafi og SPECT/CT, og/eller Y-90-PET/CT (s. bilde 7). Dette er essensielt både med tanke på tumor- og leverdosimetri, det vil si fordeling av terapisubstansen intrahepatisk og at det ikke påvises ekstrahepatiske opptak. Bildeakkvireringen etter behandling kan gi en pekepinn på om man har oppnådd ønsket stråledose i tumor/-es og om en kan forvente bivirkninger i form av ulcera, dersom en påviser ekstrahepatisk deposisjon av terapisubstansen.



Bilde 3. **(SPECT/CT fra terapisimulering):** Viser høyt opptak av testsubstansen (Tc-99m-MAA) i en levermetastase i venstre leverlapp med ønsket redusert opptak i friskt leverparenkym.



Bilde 5. **(Pre-terapeutisk FDG-PET/CT):** I venstre leverlapp sees uttalt metastasering fra CRC. For øvrig sees enkelte levermetastaser i begge leverlapper. Ingen relevant ekstrahepatisk sykdom sees.



Bilde 4. **(FDG-PET/CT 4 uker etter (øvre rekke) SIRT og før SIRT (nedre rekke):** MIP-bildet helt til venstre viser en metabolsk partiell remisjon av levermetastasene (mCRC) etter SIRT. Snittbildene (de tre øvrige) viser eksempelvis en metabolsk komplett remisjon av samme levermetastase, som viser økt Tc-opptak i bilde 3. Lenger lateralt i venstre leverlapp sees en partiell remisjon.

Bivirkninger

Selve behandlingen blir som regel godt tolerert og medfører sjeldent akutte bivirkninger. Typiske bivirkninger under og kort tid etter behandling er kvalme, leverkapselmerter og influensa lignende symptomer, spesielt tretthet. Dersom pasienten har hatt en historie med galleveisinfeksjoner og/eller inngrep i galleveiene, anbefales antibiotika-profylakse grunnet økt risiko for post-terapeutisk cholangitt.

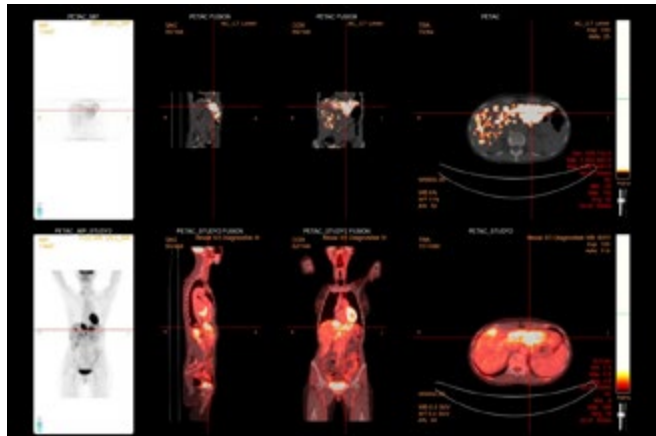
Sen bivirkninger kan være forhøyete leverenzymmer og leversvikt. Sistnevnte er en sjelden bivirkning og kan ofte være vanskelig å skille fra tumorprogresjon. Dette er den mest alvorlige bivirkningen og er ofte en dødelig komplikasjon. En annen alvorlig bivirkning er stråleulcera som følge av ekstrahepatisk shunting. Dette gjelder som oftest magesekk, men er også sett i tarm og pankreas. Strålepneumonitt har tidligere vært en sen-bivirkning, men dette

er ikke påvist etter at lungeshunting er tatt med i doseberegningen. Høy lungeshunt er et hyppigere problem med HCC-pasienter og/eller pasienter med portalvenetrombose.

Terapieresultater

Ved kjemoresistent mCRC viser SIRT kontra BSC (best supportive care) eller konvensjonell terapi en overlevelse (OS) på 8,3 – 14,9 måneder mot 3,5 – 7,3 måneder for sistnevnte [1-3]. I snitt ses en respons i form av stabilisering eller remisjon hos ca 50 – 80% i denne pasient gruppen.

I den prospektive SIFLOX-studien [4] prøves SIRT i kombinasjon med FOLFOX. Foreløpige resultater har vist en PFS i lever på 20,5 måneder for kombinasjonsbehandling mot 12,6 måneder for FOLFOX. Derimot ses ingen signifikant forskjell i total PFS (10,7 vs. 10,2 måneder. Om forskjellen i lever-PFS utgjør en signifikant



Bilde 7. **(Y-90-PET/CT (øvre rekke) og FDG-PET/CT (nedre rekke):** Samme pasient som på bilde 5 og 6. Øvre rekke viser ideell fordeling av terapisubstansen (Y-90-positron-stråling) med akkumulering i tumorvev i venstre leverlapp (bilde 7, nedre rekke). Oppløsning av Y-90-PET er relativt dårlig, da bare en liten andel av Y-90-strålingen er positron-stråling.

endring i OS gjenstår å se, disse resultatene er ikke klare i skrivende stund. På bilde 8 og 9 vises en pasient med mCRC før og etter SIRT.

Ved HCC ses en OS på 48 måneder for SIRT kontra 32 måneder for transarteriell kjemoembolisasjon TACE som første linjes behandling ved intermediært eller avansert tumorstadium [5]. Ved avansert sykdom er OS for SIRT 16 måneder kontra 8 måneder for best supportive care (BSC) [6].

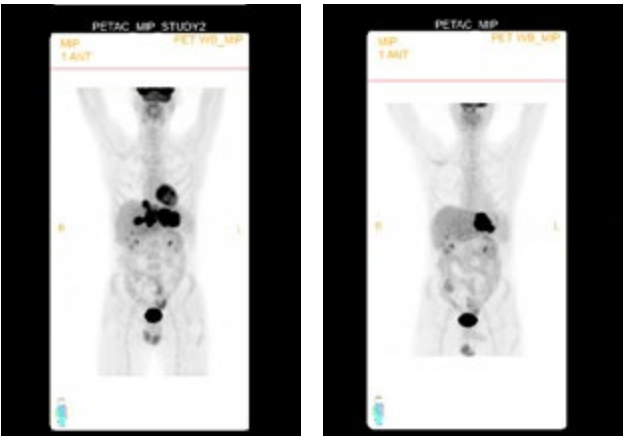
Lang overlevelse (25-70 måneder) og respons inkludert stabilisering (overall response rate (ORR) + stable disease (SD): 60 - > 90%) er sett ved NET [7]. I tillegg kan SIRT være en terapiopsjon ved progresjon etter gjennomført peptid radioreseptor terapi (PRRT) ved NET med median OS på 29 måneder og ORR på 30,4 % og stabilisering i 60,9 % av pasientene [8].

Problematiske er likevel at de fleste studiene også de ovennevnte angående overlevelse og responsrater baseres på retrospektive data. Studier med prospektive data er relativt få med lavt pasientantall.

Konklusjon: SIRT er en multidisciplinær, lokal palliativ behandlingsmetode for pasienter med levermetastaser eller primær leverkreft. I en situasjon der pasientene ikke har andre terapiopsjoner, tilbyr SIRT et godt tålt terapi-alternativ med få bivirkninger. Behandlingen kan for noen pasienter forlenge overlevelsen og øke livskvaliteten. I hvilke tilfeller og når behandlingen er mest effektiv, er fortsatt gjenstand for forskning.

Referanser

1. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 3687–3694.
2. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P et al. Matched-pair com-



Bilde 8 og 9. **(FDG-PET/CT-MIP-bilder, pre-terapi venstre, post-terapi høyre):** Pre- og post-terapeutisk MIP-bilde av en pasient med mCRC, som har fått gjennomført SIRT-behandling. Bildet viser en metabolsk partiell remisjon med fortsatt vitalt tumorvev lateralt i venstre leverlapp.

parison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2012; 35; 1066–1073.

3. Bester L, Meteling B, Pocock N et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: Comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2012; 23: 96–105.
4. Gibbs P, Heinemann V, Sharma N et al. SIFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 ± bevacizumab (bev) versus mFOLFOX6 + selective internal radiation therapy (SIRT) ± bev in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2015 ASCO Annual Meeting; *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33 (Suppl): Abs 3502.
5. de la Torre M, Buades-Mateu J, de la Rosa PA et al. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or Sorafenib. *Liver International* 2016 Feb 22; ePub doi: 10.1111/liv.13098.
6. D'Avola D, Inarrairaegui M, Bilbao JI et al. A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 2009; 56: 1683–1688.
7. Kennedy A, Dezarn W, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin ⁹⁰Y-microspheres: Early results in 148 patients; *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271–279.
8. Ezziddin S, Meyer C, Kohancova S et al. ⁹⁰Y radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53: 1663–1669.
9. Sabet A, Meyer C, Aouf A et al. Early post-treatment FDG PET predicts survival after ⁹⁰Y microsphere radioembolization in liver-dominant metastatic colorectal cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 42: 370–376

Cancer-spesifikk og totaloverlevelse Too long to wait?

10-year outcome after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer.

**Hamdy FC et al.
PROTECT-trial NEJM 2016.**

2664 diagnostiserte menn med lokalisert prostatacancer (PC), inkludert 1643 (62%) gjennomført i tidsrom 1999-2009.

Aktiv overvåkning (AO;n=545), kirurgi (RP;n= 553), strålebehandling (RT;n=545).

Formål: Effekt undersøkelse av tre anbefalte opsjoner for menn med PC detektert ved prostata-spesifikk antigen (PSA).

Resultater: Ingen forskjell i alle tre kohorter for prostatakreft-betinget overlevelse eller totaloverlevelse etter 10 år.

Metastasering forekom oftere hos aktiv overvåknings pasienter (33 menn; 6%) i forhold til kirurgi (13 menn; 2%) eller strålebehandling (16 pasienter, 3%) (p=0.004 gyldig for overåll sammenligning). Økt forekomst av sykdoms progresjon for AO (n=112, 21%) i forhold til RP (n=46; 8%) og RT (n=46, 8%). 52% av alle AO pasienter byttet til RP/RT i et 10-års perspektiv.

Konklusjon: Ved 10 års-oppfølgning var PC-spesifikk-dødelighet lav i alle tre behandlingsgrupper uten signifikante forskjeller mellom gruppene. RP og RT hadde lavere forekomst av sykdomsprogresjon og metastaseutvikling sammenlignet med AO.

Kommentar: Viktig bidrag i «pasient-basert» helsevesen og belysning av «the window of opportunity». Snill framgangsmåte i AO oppfølging (kun PSA kontroller ikke re-biopsi), definisjon av progresjon, staging uten MR, bias i favør for RP (pN0 50%, 29% pT3). Inklusjon av hovedsakelig T1c cancere (76%) og Gleason skår 6 (77%). Det finnes åpenbart en gruppe med lav-proliferende PC (<50% i PROTECT trial) som ikke progredierer i løpet av 10 år. Tatt i

betraktning gjennomsnittsalderen i studien på 62 år og en forventet levetid i befolkning på 80 år i den vestlige verden må man nok avvente 15-20 års resultatene før en endelig konklusjon kan bli trukket av PROTECT. Studien leverer heller ikke et klart svar om hvem kan trygt observeres.

Når en overlevelsesgevinst er usikker kan bivirkningsprofiler bidra i beslutningsprosessen.

Patient-reported outcomes after monitoring, sugery, or radiotherapy for prostate cancer.

Donovan JL et al. PROTECT-trial NEJM 2016.

Femårs data fra PROTECT om forekomst av behandlingstoksisitet og livskvalitet foreligger.

Metode: Innsamling av baseline, 6, 12 og hvert 2. år spørreskjema(EORTC, QLQ-C30, EPIC, ICIQ SF12).

Resultater: Compliance 85% (n=1396), RP hadde mest bivirkninger på seksuelle funksjoner og vannlating/inkontinens og til tross for en moderat forbedring forble disse funksjonene mer rammet i forhold til RT og AO i videre observasjonstidsrom. RT hadde mest negativ innvirkning på seksuelle funksjoner etter 6 måneder, men denne dysfunksjonen forbedret seg betraktelig og holdt seg på et stabilt nivå videre. RT hadde nesten ingen effekt på urininkontinens. Tarmfunksjon derimot ble rammet av RT i forhold til RP og AO etter 6 måneder med en moderat forbedring etterpå, bortsett fra hyppighet for blodig avføring. Behandlingstoksisitet på urinveier, potens og tarm forårsaket av RP og RT henholdsvis gjenspeilte seg i registrering av livskvalitet. Man fant igjen forskjell mellom de tre gruppene i angst, depresjon, global- og cancer-spesifikk livskvalitet.

Kommentar: PROTECT bidrar med nyttig informasjon i beslutningsprosess og pasienten bør tilbys en informerende samtale

om bivirkninger spesielt på urinveier, tarm og potens. Det er viktig å informere pasienten at behov for truseinnlegg økte fra 1% før kirurgi til 46% og at ereksjonsevne sank fra 67% til 17% i denne gruppen etter 6 år. I likhet trenger pasienten å få vite at symptomer fra tarm (i PROTECT blodig avføring) er økende to år etter RT. Likevel er det i øyefallende at også pasienter i AO har tiltagende svikt i tarm/urin-og reproduksjonssystemet. Bivirkningsfrekvens ble også diskutert i henhold til publiserte «landmark studies» (SPCG-4, Sanda, Resnick). PROTECT-resultatene baserer seg på bestemmelse av klinisk signifikans i utfall. Beregningen ble gjort med en metode som heter MCID, minimal clinically important differences, som bruker halve standardarvik som uttrykk for klinisk relevans. Det er dog påfallende at den kjente psykiske påkjenning ved skiftende PSA svar (patient stress amplifier) ikke slå ut i det hele tatt i PROTECT. I tillegg er det uvanlig å bruke ADT 3-6 måneder for prognostisk lavrisiko pasienter (76% med T1c). ADT er en kjent risikofaktor for seksuell dysfunksjon (Lilleby et al. Acta Oncologica 2015). Derimot er det fortjenestefult av Donovan et al. å minne om at hverken robot-assistert RP har ført til en forbedring i livskvalitet og funksjoner hos opererte menn med lokalisert PC. I PROTECT fikk de fleste menn utført nervesparende kirurgi.

I motsetning ble RT gjort uten markører eller IMRT som har vist å ha en betydning for bivirkninger (Lips et al. BJUI 2009), tilbud om høy-konformal brakyterapi som i store serier har vist en fordelaktig effekt på potens (Lilleby et al. TNLF 2015).

Hva er lærdommen: Sykdommen har flere dimensjoner, pasientens preferanse, svulstens biologi, teknikkens bivirkninger og samfunnets betalingsevne. I PROTECT studien gis mange nyttige svar og genereres enda flere spørsmål.

Wolfgang Lilleby
Oslo 18.09.16

Annonse

Moderat hypofraksjonert stråleterapi ved prostatakreft

Av Christoph Müller og René van Helvoirt, Senter for kreftbehandling, Sørlandet sykehus



Omfattende data underbygger at prostatakreft oppfører seg radiobiologisk som langsomt prolifererende sent reagerende vev - og dermed skiller seg fra de fleste andre carcinomer med rask repopulasjon. Tre store metaanalyser av til sammen 25000 pasienter konkluderer med at radiobiologien av prostatakreft best beskrives med en α/β ratio tydelig under 3 og mest sannsynlig rundt 1,8 (Rask reagerende tumorvev beskrives typisk med en α/β ratio på 10). Dette gjelder uavhengig av risikogruppe (lav-intermediær-høy, se faktaboks) og neoadjuvant / konkomitant medikamentell kastrasjonsbehandling. For en kort oppsummering av studiene refereres til Fowler, Toma-Dasu og Dasu, Anticancer Research 2013 (ref 1).

Prostatakreft burde derfor være sensitiv for hypofraksjonering. Flere grupper har gjennomført kliniske studier for å teste denne hypotesen. Her omtales studier med moderat hypofraksjonering med fraksjondoser > 2 Gy og < 4 Gy. De mest optimistiske forskere har satset på at hypofraksjonert behandling er overlegen standard

fraksjonering men studiene kunne ikke bekrefte dette (tabell 1; de siste 2 kolonnene i tabellen gir 2Gy-ekvivalentdosen regnet ut for både en hypotetisk α/β ratio på 10 og en antatt α/β ratio på 1,8; ref 2,3,4,5). Tre grupper prøvde den mer forsiktige hypotesen at hypofraksjonert behandling var likeverdig, med andre ord ikke underlegen, standard behandling og har rapportert positive resultater: RTOG-0415 og CHHiP studien foreligger i trykk mens en tredje studie ble presentert på ASCO 2016 (Lee, JCO 2015, Dearnaley 2016, Catton – abstract ASCO 2016) (tabell 2 og ref 6,7,8).

Den største studien, CHHiP studien, viste ingen forskjeller i langtids toksistet, både vurdert av legene og av pasientene. Dette bekreftes av PROFIT studien med mindre toksisitet for hypofraksjonert behandling med samme dosering som CHHiP studien, 3 Gy x 20. Ut fra den lineær kvadratiske modellen kan man forvente god toleranse for dette hypofraksjonerte regimet. RTOG studien kom opp med høyere toksisitet i hypofraksjoneringsarmen. Rectumveggen ble i RTOG-studien utsatt for en større 2Gy-ekvivalentdose i den hypofraksjonerte arm enn i standardarmen (for rectum brukes en α/β ratio på 3 – beregnet dose i 2Gy-ekvivalent 77 Gy mot 71 Gy).

Tabell 1. Superiority studier							
	Risiko	Standar		Hypo		Standar	
		D _S	F _S	D _H	f _H	a/b _S 10–1.8	a/b _H 10–1.8
Arcangeli Roma	høy-lok	80	2	62	3,1	80	68-80
Pollack Multisenter US	Lav-int-høy	76	2	70	2,7	76	74-83
Kuban MD Anderson	Lav-int	75,6	1,8	72	2,4	74-72	74-80
Incrocci HYPRO	Int-høy-LA	78	2	64,6	3,4	78	72-88

D_S = totaldose i Gy standard fraksjonering, f_S = fraksjonsstørrelse i Gy standard fraksjonering. D_H = totaldose i Gy hypofraksjonering, f_H = fraksjonsstørrelse i Gy hypofraksjonering. LA = lokal avansert.

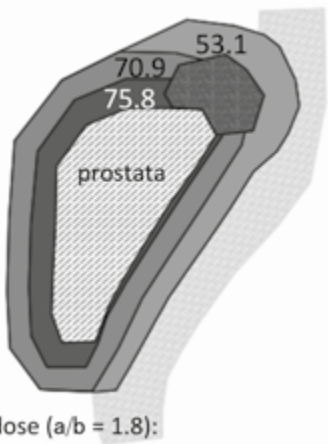
Tabell 2. Non-inferiority studier							
	Risiko	Standar		Hypo		Standar	
		D _S	F _S	D _H	f _H	a/b _S 10–1.8	a/b _H 10–1.8
Lee RTOG 0415	lav	73,8	1,8	70	2,5	73-70	73-79
Dearnaley CHHiP	lav-int(høy)	74	2	60	3,0	74	65-76
Catton PROFIT	lav-int	78	2	60	3,0	78	65-76

D_S = totaldose i Gy standard fraksjonering, f_S = fraksjonsstørrelse i Gy standard fraksjonering. D_H = totaldose i Gy hypofraksjonering, f_H = fraksjonsstørrelse i Gy hypofraksjonering.

Planleggingsvolum	
1) Prostata+vesikler/basis vesikler	
2) Prostata	
3) prostata	

Planleggingsmarginer (GTV-PTV)	
1) 10 mm	
2) 10 mm (5 mm posterior)	
3) 5 mm (0 mm posterior)	

Totaldose/dose per fraksjon / 2Gy-ekvivalentdose (a/b = 1.8):
60/3/75.8; 57.6/2.88/70.9; 48/2.4/53.1



Figur 1.

CHHiP brukte en stråleprotokoll med integrert boost fra 2.4 – 3 Gy x 20 over 28 dager (image guided med implanterte gullkorn) som er detaljert beskrevet i protokollen, tilgjengelig som supplement til artikkelen i Lancet Oncology (figur 1). Det var en tre armet studie med 3216 pasienter randomisert 1:1:1 til 74 Gy i 2 Gy fraksjoner, 60 Gy i 20 fraksjoner og 57 Gy i 19 fraksjoner. 60 Gy var noninferior men ikke 57 Gy. Sentoksisiteten var lik mellom 74 Gy armen og 60 Gy armen og noe mindre for 57 Gy armen.

Studien inkluderte lav til intermediær cancer og et fåtall cancer med enten Gleason grad 4+4 eller lokalavansert stadium. Andel høygradige cancer var 8 %. Selv om Fowler antyder at høygradige cancer har lignende radiobiologi som lav – intermediær cancer har vi ingen prospektive studier ennå som viser ekvipotens av hypofraksjonering for høy-risiko cancer. HYPRO studien som inkluderte pasienter med lokalavanserte tumores kan tolkes slik at de større målvolumina ved behandling av lokalavansert kreft øker risikoen for senskader ved hypofraksjonert behandling⁵.

Basert på tre studier konkluderer vi derfor med at moderat hypofraksjonert behandling med 60 Gy i 3 Gy fraksjoner er ekvivalent til 74 – 78 Gy i 2 Gy fraksjoner for lav til intermediær risiko cancer. Behandlingen må da legges opp som i CHHiP protokollen.

FAKTA

Risikogrupper prostatakreft:

- LAV RISIKO**
– Gleason 6 OG T1-T2a OG PSA mindre enn 10.
- MIDDELS RISIKO**
– Gleason 7 OG/ELLER PSA 10-20 OG/ELLER T2b - T2c.
- HØY RISIKO**
– Gleason 8 -10 OG/ELLER PSA >20 OG/ELLER T3a – T4.

Referanser

1. Is the α/β ratio for prostate tumours really low and does it vary with the level of risk at diagnosis? Fowler JF, Toma-Dasu I, Dasu A, Anticancer Res. 2013 Mar;33(3):1009-1
2. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer Arcangeli et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Dec 1;84(5):1172-8.
3. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. Pollack et al., J Clin Oncol. 2013 Nov 1; 31(31):3860-8.
4. Preliminary Report of a Randomized Dose Escalation Trial for Prostate Cancer using Hypofractionation. Kuban et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78 (3), Supplement, S58–S59
5. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Incrocci et al., Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1061-9.
6. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. Lee et al., J Clin Oncol. 2016 Jul 10;34(20):2325-32
7. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Dearnaley et al., Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1047-60.
8. A randomized trial of a shorter radiation fractionation schedule for the treatment of localized prostate cancer. OCOG / TROG PROstate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT). Catton et al., J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5003), ASCO 2016.

Annonce

Annonce

Skal sikre lik behandling

Diagnostisering og behandling av gynekologisk kreft standardiseres av helsemyndighetene. I midten av september lanserte Helsedirektoratet den første nasjonale Handlingsplanen med retningslinjer for gynekologisk kreft. - Vi har fått et bedre verktøy enn det vi har hatt før, sier seksjonsoverlege Line Børge.

Av Carl Fredrik Bø

Den viktigste endringen i forhold til dagens praksis er at alle pasienter med eggstokkreft skal gentestes som standard og at vedlikeholdsbehandling med PARP-hemmere blir standard for pasienter med BRCA-mutert eggstokkreft.

- Den eneste nye, rent behandlingsmessig, er at olaparib nå er inne som vedlikeholdsbehandling ved eggstokkreft, sier Line Børge, seksjonsoverlege ved Seksjons for gynekologisk kreft, Kvinneklubben på Haukeland sykehus og professor ved Universitetet i Bergen. Hun legger til at beslutningsforums avgjørelse om at bevazumab ikke lenger godkjennes for bruk ved livmorhalskreft er bekymringsfullt.

- Retningslinjene er også tydelig på at det ikke finnes dokumentasjon på at man kan gi mer enn 1. linjebehandling ved livmorkreft, sier Line Børge.

Forventer at penger følger

Gynkreftforeningen er godt fornøyd med at Handlingsplanen er kommet på plass. Foreningens leder, Jeanette Hoel, uttaler: - Gynkreftforeningen er glad for at helsemyndighetene jevnlig oppdaterer og forbedrer de rutiner som er knyttet til behandling og oppfølging av gynekologisk kreft. For Gynkreftforeningen er det viktig at retningslinjene sikrer et likt tilbud over hele landet, og at det følger ressurser med, slik at pasienter får behandling godt innenfor de tidsfrister som er satt opp.

Fagmiljøet fornøyd

- Dette er et tidsriktig dokument som gir en fin oppsummering av veldig mange forhold. Retningslinjene har tatt inn ny kunnskap, og vi har fått et enda bedre verktøy enn det vi har hatt før, sier seksjonsoverlege Line Børge. Hun legger til: - Handlingsplanen er blitt et fint oppslagsverk med mye kunnskap lett tilgjengelig som vi kommer til å bruke. Her er det mange retningslinjer som sier hva man skal gjøre ved ulike situasjoner og dette er veldig bra håndtert. Det står også hvilke situasjoner hvor man skal konsultere spesialitet. Jeg opplever at de nye retningslinjene vil bli et godt læringsverktøy for sykehus som ikke har så store volum. - Det er særlig blitt en mye bedre oppsummering av kapittelet som går på celleforandringer i egglederne (såkalt STICs). Hvor man har tatt inn bare 5-10 år ny kunnskap fra grunnforskningen

rundt slike celleforandringer i eggledere og deres potensial til å kunne utvikle seg til eggstokkreft. Dette har ikke vært presentert spesifikt tidligere. Nå har vi fått en ny og bedre fagvurdering for en problemstilling som vi ofte diskuterer, sier professor Line Børge.

Må følges opp, også etter behandling

Jeanette Hoel er opptatt av at pasientene følges opp etter behandling –med tanke på kontroller, forebygging og pleie av seneffekter. - Vi er også glad for at noen nye behandlingsformer og bruk av nye medisiner er tatt inn i retningslinjene, sier Jeanette Hoel. Hun fremhever samtidig at det fremover må vises fleksibilitet i forhold til å ta i bruk nye medisiner umiddelbart, på områder hvor det kommer frem lovende resultater for kvinner med kritisk utvikling i sin sykdom.

Fortsatt forbedringsområder

Line Børge er klar på at Handlingsplanen fortsatt kan forbedres: - Når dokumentet nå skal tas i bruk i klinikk, så kan det være at det trenger en ytterligere finpuss, sier hun, og understreker at de presenterte behandlingsretningslinjer må være et levende dokument.

FAKTA

Om Handlingsplan med retningslinjer for gynekologisk kreft

- Hvert år rammes om lag 1700 kvinner av gynekologisk kreft. (Kreftregisteret 2014: 1 687 kvinner).

- Helsedirektoratet har sammen med de ledende fagmiljøene i Norge, jobbet frem den første Handlingsplan med retningslinjer for gynekologisk kreft. Handlingsplanen omfatter retningslinjer for diagnose og behandling for blant annet eggstokkreft, livmorkreft, livmorhalskreft, bukhinnekreft, og vulvakreft, samt sjeldnere kreftformer i ovariene.
- Arbeidsgruppen som står bak Handlingsplanen har vært ledet av overlege og gynekolog Anne Dørum ved Avdeling for gynekologisk kreft ved Radiumhospitalet og leder for Norsk Forum for Gynekologisk Onkologi. I tillegg har Rita Steen, Oslo universitetssykehus; Anne Beate Vereide, Universitetssykehuset Nord-Norge; Solveig Tingulstad, St. Olavs Hospital; Kathrine Woie, Haukeland universitetssykehus og Bent Fiane, Stavanger universitetssykehus sittet i redaksjonen.
- Forfatterne ferdigstilte retningslinjene i 2015, og handlingsplanen har etter dette vært på høring hos de regionale helseforetakene, Legeforeningen og Kreftforeningen.
- De nye retningslinjene er utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

- Retningslinjene er en videreføring av Norsk gynekologisk forenings «Veileder i gynekologisk onkologi 2002».

PARP-hemmere - ny behandling av kreft

PARP-hemmere, er en helt ny måte å behandle kreft på. Den første PARP-hemmeren på markedet er olaparib (Salgsnavn: Lynparza) som ble tilgjengelig i Norge høsten 2015. Olaparib er godkjent for behandling av BRCA-mutert eggstokkreft. Pasienter med eggstokkreft, som har mottatt vedlikeholdsbehandling med olaparib, har i studier fått forlenget tiden det tar før kreften utvikler seg med om lag syv måneder (median). PARP-hemmere fungerer ved å hindre reparasjon av skadet DNA. Hos en del pasienter med eggstokkreft (ca 22%) er en reparasjonsmåte allerede satt ut av spill, gjennom BRCA-mutasjon. Til tross for denne mangelen kan kreftcellen likevel reparere DNA-skader ved hjelp av blant annet PARP-reparasjonsmåten. Den nye kreftbehandlingen med PARP-hemmere forhindrer nettopp at kreftcellene får reparert sitt skadete DNA ved hjelp av PARP-reparasjonsmåten. PARP-hemmere er en målrettet behandling som dreper kreftceller. Til en viss grad vil også normale celler bli påvirket, noe som viser seg gjennom bivirkninger.

Ny god vedlikeholdsbehandling etter avsluttet recidivbehandling av eggstokkreft

Av Anne Dørum
Overlege dr med, Avd for gynekologisk kreft Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus



Overlevelse av karsinom utgått fra ovarier/tuber/peritoneum (OC) er dårlig og har ikke endret seg merkbart siden paclitaxel på 1990-tallet ble del av primær behandlingen kombinert med carboplatin og avansert kirurgi. De fleste pasienter opplever tilbakefall og flere linjer med kjemoterapi og dermed også redusert livskvalitet. BRCA1-2 mutasjonsbærere har øket risiko for OC og mer enn 10% av pasientene er bærere. Somatiske BRCA mutasjoner i karsinomet er hyppig. Det er derfor gledelig at en nylig publisert internasjonal studie med deltagelse fra Norge viser oppsiktsvekkende gode resultat; en poly(adenosine diphosphate–ribose) polymerase (PARP) inhibitor (Niraparib) ble gitt som oral vedlikeholdsbehandling til

pasienter med og uten *gBRCA1-2* mutasjon eller defekt homolog rekombinasjon pathwayen (HR) med tilbakefall av carboplatin sensitiv OC sammenlignet med placebo i en randomisert, double-blind, fase 3 studie. Både PARP og BRCA genene er nødvendig for DNA reparasjon via (HR). Hos BRCA mutasjonsbærere eller ved HR deficit (HRD) i tumor kan celler med DNA dobbel-streng brudd ikke repareres, og cellene dør.

Resultatene, som ble presentert på ESMO og publisert i N Eng J Med i oktober, viste signifikant bedre sykdomsfri overlevelse med Niraparib sml med placebo hos BRCA bærere, men også OC pasienter uten gBRCA mutasjoner og uten HRD postivitet i tumor

hadde effekt. Det var moderat benmargstoksistet og akseptabel livskvalitet.

En annen PARP inhibitor, olaparib (Lynparza), ble i 2015 godkjendt av SLV til vedlikeholdsbehandling ved tilbakefall av carboplatin sensitiv OC hos pasienter med *gBRCA1-2* mutasjoner. På bakgrunn av denne studien bekreftes nytte av PARP inhibitorer for pasienter med OC og vi avventer nå om indikasjonen blir godkjent.

Referanse

Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310

Nytt fra Norsk gastrointestinal cancer gruppe

Norsk gastrointestinal cancer gruppe – colorectal (NGICG-CR) er faggruppe for colorectal cancer og består av oppnevnte gastrokirurger og onkologer fra hver helseregion, i tillegg til en radiolog, patolog og representanter fra Kreftregisteret. Gruppen er referansegruppe for Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft.



Av Marianne G. Guren

Det siste året har gruppen arbeidet med flere handlingsprogrammer, som skal sendes eller ligger til godkjenning i Helsedirektoratet. Det er utarbeidet et forslag til nasjonalt handlingsprogram for analcancer. Inntegning av målvolume er beskrevet ganske nøye, basert på publiserte inntegningsatlas, da strålebehandlingen er egnet for IMRT/VMAT. En har diskutert kontrolloppfølget, og foreslår differensiert oppfølging avhengig av tumorstadium. Handlingsprogram for tynntarmskreft er blitt oppdatert, og en har lagt mye arbeid i å omarbeide dokumentet slik at det skal være til praktisk nytte ved mistanke om kreft i tynntarm. Hovedvekten er på adenokarsinom, men neuroendokrine tumores, GIST/sarkom og lymfom omtales kort. Handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft har blitt revidert. Noen kapitler er blitt omskrevet, og spesielt kapitler om kjemoterapi er blitt oppdatert.

Årsrapporten for kvalitetsregisteret utgis i november og er tilgjengelig på Kreftregisterets nettsider. Omtrent 40% av alle som opereres for endetarmskreft får preoperativ strålebehandling. Rapporten viser detaljer om behandling, tilbakefall og overlevelse på landsbasis og for de enkelte sykehus som opererer tykk- og endetarmskreft. Data i registeret har også vært benyttet til forskning.

«» Det planlegges en nasjonal studie for «Watch and wait» etter preoperativ kjemoradioterapi for endetarmskreft. Protokollen er under utarbeidelse.

Det planlegges en nasjonal studie for «Watch and wait» etter preoperativ kjemoradioterapi for endetarmskreft. Pasienter der svulsten går i komplett remisjon etter strålebehandling, kan inkluderes i studien og få tett oppfølging i stedet for kirurgi. Protokollen er under utarbeidelse.



Nye spesialister i onkologi:

Marte Grønlie Cameron - *Kristiansand S*
 Vidhi Shukla - *Bergen*
 Thuy-Tien Maria Huynh - *Oslo*
 Maria Moksnes Bjaanæs - *Oslo*
 Alina Carmen Porojnicu - *Gullhaug*
 Cecilie Soma Nordstrand - *Ålesund*
 Marius Stensland - *Stavanger*
 Anne Kari Knudsen - *Oslo*
 Hanne Tøndel - *Hommelvik*
 Anne Marie Holck Storås - *Oslo*
 Mohammed Modar saad Al-Zubaydi - *Godvik*
 Anna Kristina Näslund - *Overført fra Sverige*



Gratulerer!

Hva er nytt for øsofagus- og ventrikkeltumor



Av Overlege, professor Egil Johnson. Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, Oslo universitetssykehus, Ullevål
egil.johnson@ous-hf.no

Øsofaguscancer - Deltagelse i NeoRes II

NeoRes II er en skandinavisk multicenter studie ledet av miljøet ved Karolinska sykehuset i Stockholm. Syv sykehus i Sverige og de fire universitets-sykehusene i Norge deltar. Fem års overlevelse ved antatt kurativ reseksjon (R0) ved øsofaguscancer i den vestlige verden rapporteres fra 25-47% (5, 8). Det siste 10-året er det i flere studier (5, 6, 11) dokumentert at kjemoradioterapi og kirurgi sammenlignet med kirurgi alene øker 5-års overlevelsen ved kurativ reseksjon størrelsesorden 10-13 % poeng. Grad av patologisk respons eller nedsmeltning av tumor i endelig operasjonspreparat er betraktet som en surrogatmarkør for overlevelse ved øsofaguscancer (3, 10). Det er også holdepunkt for at andelen pasienter med histopatologisk tumor respons, så vel som for R0 reseksjon, øker ved å vente fra < 6 uker til > 8 uker før kirurgi i pasienter med rectumcancer (4, 9). I en studie av rectumcancer i England ved Royal Marsden Hospital, London (2) forelå en økning i patologisk tumorrespons etter kjemoradioterapi fra henholdsvis 33 % og 62 % av pasientene etter denne forlengelse av ventetiden før kirugi. Dette indikerer at pasientene kan være tjent med å vente noe lenger før kirurgi for å øke langtidsoverlevelse.

Det primære endepunktet i NeoRes II studien er å evaluere om å vente 10-12 uker versus 4-6 etter 5 uker med kjemoradioterapi brukt i CROSS studien (totalt 41,4 GY og ukentlige kurer med Paclitaxel og Carboplatin gitt iv) (5) fører til større grad av patologisk respons med potensielt bedre prognose. Sekundære endepunkter er 5 års sykdomsfri overlevelse, livskvalitet og om det er forskjell i morbiditet og mortalitet mellom gruppene. Sentrale inklusjonkriterier er alder < 80 år, histologisk adenokarsinom distalt i øsofagus (Siewert I) eller i gastroøsofageale overgang (Siewert II) i stadium T1-4aN+M0, ECOG status 0-1 og uten annen cancer. Pasienter med plateepitelkarsinom kan også inkluderes, men skal kun vurderes for sekundære endepunkter. Studien er godt i gang og i løpet av et par år har om lag halvparten av pasientene (85 av 180 pasienter) blitt randomisert til arm A (kort ventetid) eller arm B (lang ventetid). En erfaring vi har gjort er at flere pasienter vegrer seg for å delta på grunn av engstelse for å bli randomisert til arm B med lang ventetid før kirurgi. Forutsatt forskjeller mellom arm A og B vil utfallet av denne studien bidra til å optimalisere tidspunktet for kirurgi etter neoadjuvant kjemoradioterapi.

Minimal invasiv kirurgi for ventrikkeltumor

Særlig i Østen i land som Korea og Japan, men også i Vesten, utføres operasjoner for ventrikkeltumor i økende grad med minimal invasiv kirurgi med laparoskopisk tilgang (1, 12) i stedet for ved konvensjonell åpen kirurgi. Basert på 14 randomiserte kontrollerte studier i 2307 pasienter med ventrikkeltumor foreligger bedre resultater ved laparoskopisk (1163 pasienter) sammenlignet med åpen distal og total gastrektomi (1144 pasienter) for peroperativ blødning, postoperativ morbiditet, normalisering av tarmfunksjon, peroralt næringsinntak, behov for smertestillende og kortere sykehusopphold. Derimot var operasjonstiden lengre i laparoskopisk gruppe, mens antall høstede lymfeknuter, mortalitet, residiv og overlevelse var lik for laparoskopisk og åpen ventrikkeltumor (7). Anbefalt grad av lymfeknutedisseksjon er modifisert D2 disseksjon som innebærer fjerning av lymfeknuter fra stasjoner over a. hepatic propria (stasjon 12a), a. hepaticus communis (8a), truncus coeliacus (9), a. gastrica sin. (7), miltarterien (11) men ikke ved milthilus (10).

Siden laparoskopisk ventrikkeltumorseksjon potensielt er mer skånsomt for pasienten, som også kan føre til at pasienter med mer tilleggsykdommer kan tåle denne kirurgien, ble laparoskopisk kirurgi for ventrikkeltumor innført som hovedmetode i vår avdeling siden april 2015. I løpet av 16 måneder, til juli 2016, ble 44 pasienter (23 kvinner) operert laparoskopisk. Median alder var 74 (35-89) år, og KMI 23 (14-37) kg/m². Total, distal og restgastrektomi ble utført hos henholdsvis 23, 19 og 2 pasienter. 24 av pasientene (55 %) fikk neoadjuvant og dels også adjuvant kjemoterapi. D2-disseksjon ble utført hos 41 av pasientene (93 %) og tre prosedyrer ble konvertert til laparotomi for blødning, adhesjoner og colonreseksjon. 18 pasienter (41 %) hadde komplikasjoner som pneumoni, atrieflimmer, delir, urinveisinfeksjon, lungeemboli og sannsynlig hjerteinfarkt. En pasient hadde anastomoselekkasje fra øsofagojejunostomien behandlet med drenasje og endoskopisk lukning med klips. To pasienter (4,5 %) ble reoperert henholdsvis for sårruptur og transhiatalt herniert tynntarm. To pasienter døde (4,5 %) etter 29 og 15 dager. En (83 år) døde på lokalsykehus med hertesvikt, atrieflimmer og sepsis, og en (81 år) inneliggende med pneumoni og generell svekkelse. T- stadium var fordelt på T1 (12 pasienter), T2 (5), T3 (19), T4 (7), en var uten resttumor i



preparatet. Hos 3 pasienter (7 %) var det ufri sidereseksjonsrand ved histologi (to hadde linitis plastica), etter henholdsvis total og distal reseksjon.

Konvertering til laparotomi var forholdsvis lav og andel lekkasje og reoperasjoner synes akseptable basert på våre tidligere erfaringer. Videre målsetning er å videreutvikle kirurgisk teknikk med fokus på å høste lymfeknuter og optimalisere det postoperative forløp ved å utprøve prinsipper for ERAS. Vårt inntrykk, i samsvar med nevnte internasjonale studier, er at pasienter med høy alder og/eller betydelig ko-morbiditet tåler kirurgi med minimal tilgang bedre enn ved åpen tilgang. Åpen kirurgi innebærer betydelig lengre operasjonsår med økt risiko postoperativ smerte, infeksjon og sårruptur sammenlignet med laparoskopisk kirurgi.

Referanser

1. Buia A, Stockhausen F, Hanisch E. Laparoscopic surgery: A qualified systematic review. *World J Methodol* 2015;5(4):238-254.
2. Evans J, Tait D, Swift I, Pennert K, Tekkis P, Wotherspoon A, Chau I, Cunningham D, Brown G. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? *Dis Colon Rectum*. 2011 Oct;54(10):1251-9.
3. Gannett DE, Wolf RF, Takahashi GW, Louie J, Wagner RC, Ey FS. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer using weekly paclitaxel and carboplatin plus infusional 5-fluorouracil. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1:132-138.
4. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. Jul; 254(1):97-102, 2011.
5. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*



Særlig i Østen i land som Korea og Japan, men også i Vesten, utføres operasjoner for ventrikkeltumor i økende grad med minimal invasiv kirurgi med laparoskopisk tilgang.

- 2012;366(22):2074-84.
6. Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ, Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009 Dec 21;15(47):5983-91.
7. Li HZ, Chen JX, Zheng Y, Zhu XN. Laparoscopic-assisted versus open radical gastrectomy for resectable gastric cancer: Systematic review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Surg Oncol* 2016;113:756-67.
8. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2007;246(6):992-1000.
9. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Sousa AH Jr, Campos FG, Imperiale AR, Lynn PB, Proscurshim I, Nahas SC, Ono CR, Buchpiguel CA. Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 12, 2012.
10. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, Kocher M, Bongartz R, Bollschweiler E et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005; 242: 682-692.
11. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebski V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):681-92. Epub 2011 Jun 16.
12. Tael Son, In Gyu Kwon, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer treatment: Current status and future perspectives. *Gut Liver* 2014;8(3):229-36.

Annonce

Annonce

Simer Jit Bains ved Bioteknologisenteret i Oslo forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 29.01.2016:

”Malignancy, Metastasis and Immune Modulation – Experimental Tumor Immune Regulation and Observational Clinical Studies in Ovarian and Colorectal Cancer”



Veiledere: Senterleder Kjetil Taskén, Norsk Senter for Molekylærmedisin NCMM, Universitetet i Oslo

I denne avhandling har fokuset vært på hvordan kreft utvikles i samspill med kroppens immunforsvar, samt ulike behandlingsstrategier hos pasienter med tykktarmkreft.

Mange kjenner til aspirin som en smertestillende, febernedsettende eller blodfortynnende medisin som brukes av hjertepasienter. I vår studie med 23.162 norske pasienter med tykktarmkreft, viser vi at de som bruker aspirin fast har 15 % større sjanse for overlevelse enn de som ikke bruker aspirin. Dette er et interessant funn fordi aspirin er en billig medisin med få bivirkninger. Funnet kan derfor ha potensiell nytte hos de 4000 pasienten som får tykktarmkreft i Norge hvert år. I tillegg til dette har vi vist at tykktarmkreftpasienter med spredning til leveren kan oppnå en tilsvarende overlevelse som pasienter som kun har begrenset sykdom, dersom man behandler spredningen like aggressivt som den opprinnelige kreftsvulsten ved bruk av ulike kirurgiske metoder og intervensjoner. Begge studiene underbygger tidligere arbeider og vil kanskje bidra til å kunne endre praksisen på sikt.

I tillegg til de to ovennevnte studiene inneholder avhandlingen to arbeider som er utført i laboratoriet, henholdsvis på immunceller fra friske donorer og immunceller fra kvinner med eggstokkreft. Vi har kartlagt spesielle egenskaper og funksjoner hos en celletype som heter regulatoriske T celler (Tregs). De er celler som både kan hjelpe og motarbeide kroppens immunforsvar i ulike settinger. Særlig i forbindelse med kreftsykdom er det ufordelaktig å ha for mange Tregs, da de kan forhindre kroppens immunforsvar i å kjempe mot kreften. Vi har ved å karakterisere disse cellene nærmere bidratt med en liten bit til puslespillet som på sikt kan lede til ny kreftbehandling. I tillegg har vi vist at nærmiljøet til eggstokkreften hemmer kroppens immunforsvar direkte, og vi har kartlagt at det særlig er et protein som skilles ut i kreftens nærmiljø som holder immunforsvaret nede.

Maria Moksnes Bjaanæs ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 23.06.16:

”Molecular characterization of non-small cell lung cancer tumors”



Veileder: Overlege Åslaug Helland, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus HF, Radiumhospitalet

Lungekreft er en av de vanligste kreftformene i Norge og i verden forøvring, og pasienter med lungekreft har generelt dårlig prognose. Funn av genetiske forandringer i lungekreftsvulster har de siste årene gitt viktig kunnskap om sykdommen, og noen av disse forandringene har stor betydning for pasientene ved at man kan tilby mer målrettet behandling.

I avhandlingen ”Molekylær karakterisering av ikke-småcellet lungekreft” har vi gjort analyser av forskjellige genetiske forandringer som kan oppstå i kreftceller. Vi har identifisert unike forandringer i microRNA-uttrykk, DNA forandringer og i DNA-metyleringsnivå i kreftsvulstene sammenlignet med normalt lungevev, og noen av disse forandringene er ikke beskrevet tidligere. Disse forandringene kan i fremtiden benyttes til diagnostikk og klassifisering av lungekreft. Vi har også identifisert viktige genetiske forandringer knyttet til mutasjoner i kjente lungekreftgener (EGFR, KRAS og TP53) som øker kunnskapen om betydningen av disse genforandringene har ved lungekreft. Lungekreftpasienter som blir operert har høy risiko for tilbakefall av sykdommen, og det vil være svært verdifullt å kunne identifisere pasienter som har økt risiko for tilbakefall og evt tilby disse pasientene tilleggsbehandling. Vi har i denne avhandlingen identifisert både mikroRNA og en prognostisk indeks basert på DNA-metyleringsnivå som skiller pasientene med høy og lav risiko for tilbakefall. Disse markørene kan videre inkluderes i kliniske studier for å etterprøve om de har verdi som biomarkører for prognose for lungekreftpasienter som blir operert.



Foto: Jürgen Geisler.

Sigmund Brabrand ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 08.12.2015.:

”Bilateral testicular germ cell cancer – Molecular and clinical aspects”



Veiledere: Overlege Gustav Lehne, Avdeling for kreftbehandling, Kreft-, kirurgi- og transplantasjonsklinikken, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet

Dobbeltsidig testikkelkreft – Fra årsak til senvirkninger

I avhandlingen «Bilateral testicular germ cell cancer – Molecular and clinical aspects» har lege Sigmund Brabrand og medarbeidere øket innsikten i dannelsen av forstadier til testikkelkreft og bidratt til å bedre livskvaliteten til pasienter med dobbeltsidig testikkelkreft.

I Norge får ca 300 menn testikkelkreft hvert år, hvorav 5 % i begge testiklene. Forekomsten av testikkelkreft i den vestlige verden er firedoblet i løpet av de siste 50 år. Norge har verdens høyeste forekomst av testikkelkreft.

Forstadier til testikkelkreft antas å oppstå i fosterlivet. Ved å benytte en svært detaljert genetisk analysemetode, såkalt dypsekvensering av arvestoffet fra kreftceller hos pasienter med dobbeltsidig testikkelkreft, fant Brabrand og medarbeidere at DNA-enderinger, eller mutasjoner, oppstår senere enn 5.-6. svangerskapsuke, og påviste en rekke mutasjoner som sannsynligvis er involvert i kreftutviklingen. Resultatene kan bidra til å forebygge denne sykdommen.

Pasienter med ensidig testikkelkreft og forstadier til testikkelkreft i gjenværende testikkel har 50 % sannsynlighet for kreftutvikling i denne testikkelen i løpet av 5 år. Brabrand og medarbeidere fant at denne sannsynligheten ble halvert hos pasienter som ble behandlet med kjemoterapi ved første gangs testikkelkreft sammenliknet med tilsvarende pasienter som ikke fikk kjemoterapi. Hos utvalgte pasienter kan derfor behandling av slike forstadier i gjenværende testikkel avventes for å bevare gjenværende testosteronproduksjon og evne til å få barn.

Pasienter som har fjernet begge testiklene på grunn av testikkelkreft trenger livslang tilførsel av testosteron. Slik tilførsel gir ofte hyppige svingninger i pasientens testosteronnivå og tilsvarende ubehagelige variasjoner i vitalitet, humør og seksuell funksjon. Brabrand og medarbeidere undersøkte bruk av et nytt langtidsvirkende testosteronpreparat som gir færre variasjoner i testosteronnivå hos denne pasientgruppen.

Vidar Gordon Flote ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 10.05.16:

”Genetic susceptibility, dyslipidemia, ovarian hormones and breast cancer”



Veileder: Overlege Inger Thune, Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus HF, Ullevål/ professor, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Tromsø

Vidar Gordon Flote og medarbeidere har studert betydningen av sårbarhetsgener, nivå og sammensetning av fettstoffer (lipider) i kombinasjon med østrogen og progesteron relatert til brystvevets tetthet, og sammensetningen av lipider relatert til egenskaper til brystkreftsvulster.

Tidligere studier har vist at et ugunstig nivå av kolesterol og dets proteiner kan øke risiko for å få brystkreft og redusere brystkreftoverlevelsen. Avhandlingen «Genetic susceptibility, dyslipidemia, ovarian hormones and breast cancer» bruker data innsamlet i *EBBA-I studien (Energy Balance and Breast Cancer Aspects), hvor de måler daglig østrogen og progesteron gjennom en hel menstruasjonsyklus og mammografitetthet hos 204 friske kvinner. I arbeidet inngår også **EBBA-II studien (pilotstudien), en klinisk randomisert intervensjonsstudie, med fysisk aktivitet blant nydiagnostiserte brystkreftpasienter. Resultatene viser at to vanlige arvelige mutasjoner som finnes hos friske kvinner i aromatase-genet, er relatert til høyere mammografitetthet. I tillegg hadde kvinner med lave HDL-kolesterolnivåer (det gunstige kolesterolet) kombinert med høyt østrogen og progesteron høyere mammografitetthet. Dette viser at vanlige arvelige mutasjoner og ugunstige nivåer av kolesterol kan påvirke sårbarheten for brystkreftisiko. I EBBA-II studien fant de ved bruk av en ny Nuclear Magnetic Resonance (NMR) metode 105 forskjellige undergrupper av lipider og lipoproteiner. Resultatene indikerer at en ugunstig sammensetning av lipider kan være relatert til brystkreftsvulstenes aggressivitet (Ki67% indeks, kreftceller i aktiv deling) og progesteron reseptor (%).

Resultatene viser at sårbarhetsgener og ugunstige nivåer av HDL-kolesterol er assosiert med høyere østrogennivåer og et tettere brystvev. Videre kan et ugunstig nivå av HDL-kolesterol være assosiert med mer aggressive egenskaper til en brystkreftsvulst. Resultatene understreker kompleksiteten i samspelet mellom arv, lipider, hormoner, mammografitetthet og brystkreftutvikling. Det er nødvendig med flere og større kliniske studier for å evaluere samspelet mellom metabolsk profiler/lipider og brystkreftutvikling.

**Data innsamlet i regi av Universitetet i Tromsø og Harvard University.*

***Data innsamlet i regi av Oslo Universitetssykehus, Ullevål.*

Hanne Frydenberg ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 03.05.16:

”Growth, inflammation, lifestyle and breast cancer”



Veiledere: Overlege Inger Thune, Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus HF, Ullevål/ professor, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Tromsø

Lege Hanne Frydenberg har sammen med kollegaer studert om vekstfaktorer, kvinnelige kjønshormoner og livsstilsvaner er relatert til mammografitetthet, et surrogatmål for brystkreft. Videre har de studert om inflammasjons markører er av betydning for brystkreftrisiko og prognose.

Tidligere studier har vist at økningen i brystkreftinsidensen i Norge og internasjonalt ses parallelt med en ugunstig livsstil, assosiert med vektøkning, lavgradig inflammasjon i vev og organer, hvor ugunstige hormonelle profiler og vekstfaktorer kan tenkes innvirke. Hovedtemaet i avhandlingen belyser disse problemstillingene. I avhandlingen er det brukt data fra 204 friske kvinner i alderen 25-35 år som deltok i den norske EBBA (Energy Balance and Breast Cancer Aspects) -I studien* (2000-2003), og EBBA-Life studien**, basert på deltakende kvinner i den populasjonsbaserte Tromsøundersøkelsen (1994-2008), (n= 8 130 kvinner), hvorav 192 kvinner fikk påvist brystkreft i løpet av 14.6 års oppfølging. Disse 192 kvinnene med brystkreft ble fulgt i ytterligere 7.2 år, og detaljerte kliniske opplysninger om behandling og forløp ble registrert i oppfølgingstiden (31.12.2012).

Resultatene viser at høye daglige nivåer av både østrogen og progesteron var assosiert med høyere prosentvis mammo-grafitetthet. I tillegg var vekstfaktorer (IGF-1, IGFBP-3 og veksthormon) i kombinasjon med fritt østrogennivå gjennom en hel menstruasjonssyklus assosiert med høyere prosentvis mammografitetthet. Studiene viser også at kvinner som inntok mer enn sju enheter alkohol i uken hadde 48 prosent høyere absolutt mammografisk tetthet, enn de som inntok mindre enn én enhet alkohol i uken. I tillegg var høyere alkohol forbruk assosiert med høyere østrogennivå gjennom en hel menstruasjonssyklus. I EBBA-Life studien fant Frydenberg og kolleger, at C-reaktivt protein (CRP), en inflammasjons markør, tatt før diagnose var assosiert med økt brystkreftrisiko, tilbakefall av brystkreft og prognose.

Avhandlingen gir ny kunnskap om hvordan nivå av vekst-faktorer og kjønshormoner samt livsstilsfaktorer kan være assosiert med brystkreftutvikling. Samtidig får vi ny kunnskap om at lavgradig inflammasjon kan være en viktig markør for brystkreftutvikling, men vi trenger imidlertid flere studier for å bekrefte disse funn.

* Universitetet i Tromsø og Harvard University

** Universitetet i Tromsø og ved Universitetssykehuset i Nord Norge i samarbeid med Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Ellen A. Andreassen Jaatun forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 08.09.2016.:

”Brukersentrert utvikling av et digitalt smertekart - Elektronisk kartlegging av smerteutbredelse hos pasienter med utbredt kreftsykdom”



Veileder: Professor Dagny Faksvåg Haugen (hovedveileder) Biveiledere: Professor Anders Kofod-Petersen, Professor Marianne Jensen Hjermstad og Professor Stein Kaasa

I denne avhandlingen har vi utviklet et digitalt smertekart spesielt beregnet på pasienter med utbredt kreftsykdom. Målet med studien var å utvikle en programvare på en plattform som selv de sykeste pasientene klarte å bruke. Det håndfaste resultatet av prosjektet er et nett-brettbasert smertekart for pasienter kombinert med en database for helsepersonalet. Databasen katalogiserer og visualiserer utfylte smertekart slik at endringer over tid kan fremstilles. Dette gir leger, sykepleiere og andre helsearbeidere et redskap for å følge behandlingsrespons og/eller sykdomsprogresjon over tid.

Smerte er et fryktet symptom for kreftpasienter og det å bruke en systematisk tilnærming til problemet kan bidra til god kvalitet i håndteringen. Grundig kartlegging og en felles forståelse av smerteproblemet mellom pasienten og legen er forutsetninger for å få til god smertebehandling. Endringer i smertelokalisasjon og/eller -intensitet kan være tegn på utvikling av sykdommen eller respons på behandling. Data fra tidligere kartlegginger for sammenligning vil derfor kunne ha stor verdi. Det er også slik at ulike årsaksforhold og patofysiologiske mekanismer kan gi ulike typer smerte og smertesyndromer, og visualisering av smertens mønster og utbredelse kan være en metode for å kjenne igjen visse typer smerte og smertemekanismer.

I mange tiår har smertekart vært i utstrakt bruk for kartlegging av smerter. Til tross for teknologisk utvikling og bruk av digitale verktøy innen medisinsk diagnostikk brukes informasjons- og kommunikasjonsteknologi (IKT) lite i samhandlingen mellom lege og pasient. Det er tidligere bare publisert noen få rapporter om digitale smertekart. Ingen av disse verktøyene har dokumentert pålitelighet og gyldighet for bruk hos pasienter med utbredt kreftsykdom. Hos denne pasientgruppen kan redusert kognitiv og fysisk funksjon begrense pasientenes evne til å bruke kartleggingsverktøy.

Utviklingsarbeidet i prosjektet har vært trinnvis. Smertekartet har i flere omganger vært testet av pasienter fra den aktuelle

målgruppen. Underveis har vi identifisert flere utfordringer hos pasientene som påvirker deres evne til å bruke verktøyet, spesielt i første utgave av programvaren. Valget av plattform og utviklingen av programvare har vært styrt etter kartlegging og uttesting hos i alt 639 pasienter og 55 helsearbeidere. Vårt prosjekt fremhever viktigheten av å ha kontinuerlig involvering av både pasienter og klinikere under utvikling av IKT-verktøy i helsesektoren.

Den nåværende versjonen av det digitale smertekartet presenterer ikke nye, grunnleggende funksjonaliteter sammenlignet med smertekart på papir. Overgangen fra papirversjonen til et digitalt verktøy gir likevel nye muligheter for å effektivisere samhandlingen som kreves for å følge opp god smertebehandling, samt utnytte potensialet som ligger i et visuelt kartleggingsverktøy.

Luka Stanisavljevic ved det medisinsk-odontologiske fakultetet UiB forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.) den 01.11.16.

”Molecular and clincopathological factors in colorectal cancer with emphasis on prognostic and predictive factors for survival”



Veileder: professor Olav Dahl, UiB Biveiledere: post. doc. Mette Pernille Myklebust, PhD og professor Karl Søndena, UiB

Doktorgraden omfatter tre ganske ulike studier av tykktarmskreft. I den første studie ble det undersøkt hvilke kliniske og patologiske faktorer ved kirurgi påvirker kjente prognostiske faktorer for tykktarmskreft. Studien inneholdt 428 pasienter fra tre ulike sykehus i Norge som ble behandlet fra 2007 til 2009. I det første sykehus, opererte de samtlige pasienter med komplett mesokolik reseksjon (CME), mens i det tredje sykehus brukte de GEWF løsning som fikseringsvæske ved histologisk undersøkelse. De viktigste funn er at CME og bruk av GEWF forbedrer staging, med høyere antall av positive lymfekuter identifisert. Dessuten ble det vist at lymfeknute ratio var en faktor uavhengig av andre faktorer. Derfor kan lymfeknute ratioen brukes som en prognostisk markør for samtlige pasienter med tykktarmskreft.

I den andre studie ble uttrykk av kjemokiner i to kohorter av pasienter med tykktarmskreft undersøkt. Kjemokinene har ulike roller i kreft. Det er kjent at de har en sentral rolle i neoangiogenese, migrasjon av kreftceller, tumorvekst og hemming av apoptose. I vår studie har vi nærmere sett på CXCL12 /CXCR4 akse. I tidligere kliniske studier ble det vist at lavt uttrykk av CXCR4 er assosiert med god prognose. Det fantes kun få kliniske studier av CXCL12 og de viste at lavt uttrykk av CXCL12 er assosiert med god prognose. I en preklinisk studie ble det imidlertid vist at CXCL12 / CXCR4 akse er en bifasisk akse. Det betyr at ulike intracellulære signalveier aktiveres, avhengig av konsentrasjonene av de nevnte kjemokinene. Når konsentrasjon av CXCL12 er lavere enn av CXCR4, er det signalveien som fører til proliferasjon av kreftceller aktivert. Mens når konsentrasjon av CXCL12 er høyere enn av CXCR4, er det signalveien som fører til celledød aktivert. Vår studie bekrefter de tidligere funn på CXCR4, mens for CXCL12 var det motsatt. Dessuten, når pasienter hadde samtidig lavt uttrykk av CXCL12 og høyt uttrykk av CXCR4, hadde de dårlig prognose. Dermed er våre funn forenlige med den bifasiske model av CXCL12 / CXCR4 som ble foreslått i den prekliniske studie.

I den siste studie ble uttrykk av kreftstamcelle markører i tykktarmskreft undersøkt . Kreftstamcellene kan dele seg uendelig mange ganger, differensierer seg, er motstanddyktige mot både kjemoterapi og strålebehandling. I vår studie har vi undersøkt uttrykk av to foreslåtte stamcelle markører for tykktarmskreft. LGR5 uttrykk er assosiert med WNT og NOTCH signalveier og avansert tykktarmskreft. CD133 er assosiert med AKT signalvei, mutert *BRAF* og *KRAS* og avansert tykktarmskreft. I vår studie, LGR5 ekspresjon i stadium II var assosiert med verre overlevelse, mens CD133 ekspresjon var ikke en prognostisk eller prediktiv faktor.



Foto: Jürgen Geisler.

Mette Sprauten ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 19.02.16.:

”Longitudinal long-term outcomes after treatment for testicular cancer”



Veileder: MD Jan Oldenburg,Onkologisk avdeling, Akershus universitetssykehus HF

Senbivirkninger etter behandling for testikkelkreft.

Lege og forsker Mette Sprauten fant forhøyede serum nivåer av tungmetallet platinum, fallende testosteronnivåer og økende forekomst av kronisk tretthet (fatigue) hos testikkelkreftoverlevende opptil tyve år etter kreftbehandling.

Cellegiften cisplatin bedret overlevelsen for testikkelkreft dramatisk på 80-tallet, og langtidsoverlevelsen er over 95 %. De fleste får testikkelkreft i 20-40 års alderen, og lever mange tiår etter behandling. Den gode langtidsoverlevelsen har gitt økt fokus på senvirkninger etter behandling for testikkelkreft. Påvirkning av hørsels- og nervevev er kjente bivirkninger, men utilstrekkelig testosteron produksjon og fatigue har også vært rapportert noe hyppigere hos testikkelkreftoverlevende enn hos friske.

I sin avhandling Longitudinal long-term outcomes after treatment for testicular cancer har Mette Sprauten og medarbeidere gjennomgått to studier gjennomført på testikkelkreftoverlevende i Norge i perioden 1998-2002 og 2007-2008. De fant følgende: Platinum, en bestanddel i cellegiften cisplatin, er til stede i forhøyede nivåer i blodprøver tatt 12 år etter behandling. Det ser ut til å være sammenheng mellom forhøyede platinumnivåer og økende grad av symptomer fra hørsels- og nervevev. Testosteronnivåene hos testikkelkreftoverlevende er lavere og reduseres hurtigere med alderen enn hos friske menn. Forekomsten av kronisk fatigue er forhøyet og økende opp til 20 år etter behandling, men sees sjeldnere hos de med høye testosteronnivåer og høyt nivå av fysisk aktivitet.

Selv om testikkelkreftbehandlingen neppe endres vesentlig i årene fremover, kan livsstilfaktorer endres. Unge testikkelkreftpasienter bør tidlig rådes til røykestopp, sunt kosthold og økt fysisk aktivitet, da dette kan redusere faren for ovennevnte og andre behandlingsrelaterte langtidsbivirkninger. Oppfølging av hormonnivåer utover 10 år er viktig, da lavt testosteron kan innvirke negativt på seksuallfunksjon, men også være medvirkende faktor til andre medisinske lidelser.

Rosilin Varughese ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 4.10. 2016:

”Prognostiske og diagnostiske markører i astrocytomer WHO grad II og III”



Veiledere: Professor Sverre Helge Torp, NTNU, professor Christina Vogt, NTNU og overlege Stein Sundstrøm, St. Olavs Hospital.

Bakgrunn: Astrocytomer representerer en av de største utfordringene innenfor nevropatologi og kjennetegnes av deres infiltrerende vekst og heterogene morfologiske bilde. Dette gjør det vanskelig for patologen å gi en presis vurdering av malignitetsgraden til svulsten og dermed prognosen til pasienten. På grunn av dette er det et ønske om markører som kan bedre vurderingen av diagnose og prognose. Formålet med denne studien på astrocytomer WHO grad II (DA) og III (AA) var å undersøke den kliniske verdien av en rekke immunhistokjemiske proliferasjonsmarkører: MCM2, mitosin, pHH3, survivin og DNA topoisomerase IIα (TIIα) og å korrelere disse funnene med mitoser og den etablerte proliferasjonsmarkøren Ki67/ MiB-1 (Ki67).

Materiale og metode: Alle astrocytomer operert i Midt-Norge i perioden 1987-2007 ved St.Olavs Hospital i Trondheim var inkludert. Av disse var 61 DA tilgjengelig for immunhistokjemisk farging med MCM2. For artikkel II og III var henholdsvis 90 og 92 kasus med samlet DA og AA tilgjengelig for immunfarging med mitosin, pHH3, survivin og TIIα. I tillegg var det 89 kasus som ble farget immunhistokjemisk for å avgjøre IDH1-status i artikkel III. Ekspresjon av markørene ble kvantifisert som en proliferativ indeks og vurdert opp mot etablerte prognostiske faktorer som mitosetelling og Ki67. Det ble gjort en sammenligning av uttrykk mellom grader med Mann-Whitney-U-test. Overlevelse ble vurdert ved hjelp av univariable og multivariable COX regresjonsanalyser.

Resultater: Alle proliferasjonsmarkørene var signifikant korrelerte med både mitosetelling og Ki67. MCM2 var ikke signifikant i overlevelsesanalysene, men mitosin, pHH3, survivin og TIIα var alle assosiert med dårligere overlevelse. AA hadde generelt sett et høyere uttrykk av markørene enn DA. IDH1-muterte astrocytomer hadde generelt sett et lavere uttrykk av markørene enn astrocytomer med usikker IDH-status.

Konklusjon: Studiene i denne avhandlingen viser at de immunhistokjemiske proliferasjonsmarkørene mitosin, pHH3, survivin og TIIα har en prognostisk verdi i infiltrerende astrocytomer WHO grad II/III; MCM2 hadde lite prognostisk verdi. Større studier bør gjennomføres for å avklare dette nærmere. På en annen side har markørene ingen overbevisende fordeler i forhold til Ki67.

Knut Halvor Bjørø Smeland ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 12.10.16.:

”High dose therapy with autologous stem cell transplantation for lymphoma in Norway: Utilisation and long-term effects”



Veileder: Overlege Cecilie Kiserud, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet

Overlevelse og seneffekter etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) for lymfom

HMAS er en intensiv behandlingsform, som har kureret mange lymfompasienter. Overlevende etter behandlingen har høyere dødelighet enn resten av befolkningen, både pga risiko for tilbakefall og seneffekter av behandlingen. Likevel bedres prognosen for hvert år, og etter 10 år er ikke dødeligheten lenger økt.

Dette kommer frem i doktorgradsavhandlingen High dose therapy with autologous stem cell transplantation for lymphoma in Norway: Utilisation and long-term effects av lege og forsker Knut Smeland. Han har undersøkt hvordan HMAS har vært brukt i behandlingen av lymfom i Norge og hvordan det har gått med de behandlede pasientene.

For å drepe flere kreftceller, gir man ved HMAS så høye doser med cellegift at alle bloddannende stamceller i beinmargen blir utslettet. For å motvirke denne ellers dødelige bivirkningen, blir stamceller høstet fra pasienten selv før, og tilbakeført etter behandlingen. HMAS har vært en behandlingsmulighet ved lymfomer i Norge siden 1987, og er i dag standard ved flere indikasjoner.

Ti år etter HMAS var 55% av pasientene i live, noe som er gode resultater. Sammenlignet med normalbefolkningen hadde HMAS-pasientene 6-18 ganger så høy dødelighet, avhengig av lymfomtype. Men for hvert år pasientene fortsatt var i live bedret overlevelsen seg, og i løpet av 5-10 år etter behandlingen var dødeligheten på samme nivå som for resten av befolkningen. Den vanligste dødsårsaken var tilbakefall, etterfulgt av nye krefttilfeller og hjertesykdom.

Videre ble alle overlevende behandlet med HMAS 1987-2008 invitert til å delta i en etterundersøkelse, med bla. ultralyd av hjertet. Denne viste at 11% hadde symptomatisk hjertesvikt, og ytterligere 5% hadde nedsatt hjertefunksjon uten symptomer. Sammenlignet med kontroller hadde overleverne 7-ganger økt risiko for hjertesvikt, og risikoen var relatert til tidligere strålebehandling mot hjertet og høye doser med doxorubicin.

www.onkonytt.no

Vi har nå en 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.

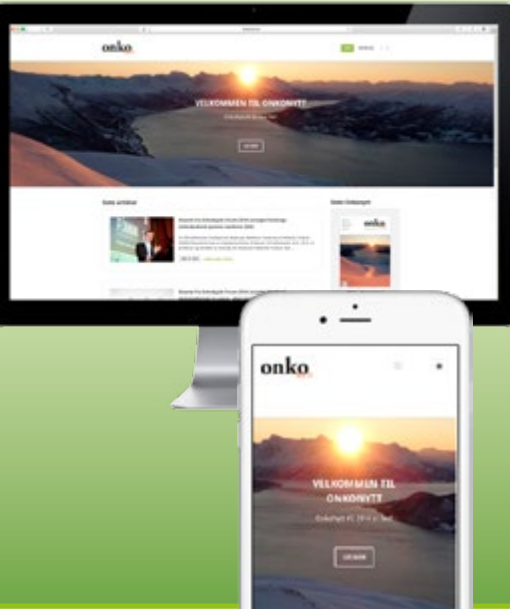


Foto: Jürgen Geisler.

Annonse

Annonse

Kan acetylsalisylsyre redusere dødeligheten av kolorektal kreft?



I Norge er det hvert år 4000 nye tilfeller av kolorektal kreft (CRC), og insidensen er økende pga en aldrende befolkning. De siste 20 årene har vi sett en stor forbedring i behandling av avansert CRC i form av nye typer kjemoterapi og biologiske legemidler, men 5-års overlevelse er til tross for dette kun på 60 %. I senere tid er bruken av acetylsalisylsyre (ASA) blitt fremmet som en potensiell tilleggsbehandling.

Av Simer Jit Bains

ASA og kolorektal kreft – en plausibel sammenheng

Acetylsalisylsyre (ASA), også kjent som Aspirin, Dispril og Albyl-E, er et non-steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID) som opprinnelig ble brukt som et analgetikum og antipyretikum. Siden 400 år før Kristus har planter som inneholder salisylsyre blitt brukt som smertelindring [1]. I dag er ASA som er en syntetisk og mer potent variant av disse, blant våre mest brukte legemidler, med en mild og velkjent bivirkningsprofil og til en kostnad på under 1 kr tabletten. I tillegg til anti-inflammatoriske egenskaper, har ASA også en platehemmende effekt som gjør den velegnet som et forebyggende medikament ved kardiovaskulær sykdom. Økende evidens fra eksperimentelle, observasjonelle og randomiserte studier indikerer at ASA også er assosiert med lavere risiko for kolorektal kreft [2-6].

Hva er så det biologiske rasjonale bak en CRC-beskyttende effekt av ASA? På lik måte som NSAID, hemmer ASA også de to enzymene cyclooxygenase 1 (COX-1) og COX-2, dog irreversibelt, som er nødvendige for å omdanne arakidonsyre til bioaktive lipider som prostaglandiner (PGE2, PGI2, PGD2) og thromboxan-A2 (TXA2). COX-2 ekspresjonen er økt i 85 % av CRC adenocarcinomer og serum PGE2 er også forhøyet hos CRC pasienter sammenlignet med friske

individer [7-10]. PGE2 er hovedaktøren i CRC tumorgenese, blant annet ved å fremme økt celleproliferasjon, hemme apoptose, stimulere tumor invasjon og angiogenese, samt ved å bidra til svulstenes immuntoleranse [11-14]. Hemming av COX-1 derimot påvirker platefunksjonen direkte gjennom reduksjon av TXA2 som er avgjørende for plateaktivering og aggregering. Aktiverte plater kan aggregere sirkulerende tumor celler og dermed skjule dem for gjenkjennelse og drap av naturlige drapsceller (NK celler) [15;16]. Samme mekanisme er også beskrevet som metastasefremmende.

Som et primært forebyggende middel har ASA vist seg å kunne redusere både CRC insidens, grad av metastasering og mortalitet, trolig gjennom de ovenfor nevnte mekanismene. Men man er likevel forsiktig med å gi en generell anbefaling om å bruke ASA for å forebygge CRC. Hos friske individer med lav risiko for å utvikle CRC er ASA-bruk kontroversielt pga risikoen for bivirkninger som gastrointestinal (GI)- og cerebral blødning [17;18]. GI-blødninger kan forebygges gjennom samtidig bruk av protonpumpe-hemmere, men man har ingen tilsvarende metode for å redusere intracerebrale blødninger, som jo også er den mest fatale bivirkningen. Vårt hovedfokus har derfor vært bruken av ASA i en såkalt sekundær forebyggende setting. Pasienter som allerede er diagnostisert med CRC

har stor risiko for tilbakefall og i en slik situasjon vil den potensielle nytten av ASA i lang vei overgå eventuelle bivirkninger.

Våre funn

For å besvare spørsmålet om hvorvidt ASA er nyttig for pasienter med etablert CRC som ledd i adjuvant behandling, koblet vi sammen data fra Kreftregisteret og Reseptregisteret for å utføre en retrospektiv observasjonell kohort studie [19]. I Norge er ASA tilgjengelig på resept i doser på 75 mg og 160 mg, i pakninger på 100 tabletter. ASA fås også kjøpt reseptfritt i doser på 300-500 mg, men da i forholdsvis små pakninger på 10-20 stk. Reseptregisteret registrerer automatisk alle resepter som utleveres på apotek, og har derfor fullstendig oversikt over utleverte legemidler, både når det gjelder type, dose, pakningsstørrelse, dato for utlevering osv. Videre har Kreftregisteret en dekningsgrad på ca. 99 % av alle krefttilfeller i Norge, med detaljerte data om lokalisasjon, sykdomsutbredelse og behandling. Et slikt datagrunnlag er unikt i global sammenheng, både mhp dekningsgrad, oppfølging, størrelse og ikke minst kvaliteten på materialet [20-22].

Mellom 2004-2011 ble 23.162 mennesker i Norge diagnostisert med CRC, og av dem var 6,102 pasienter (23.6 %) regelmessige ASA brukere (dvs. at de hadde hentet ut tre eller flere resepter, som svarer til seks til ni måneders regelmessig bruk). Median

oppfølgingstid var 3 år og på slutten var 66 % av pasientene i live i ASA-gruppen, mot 58 % blant de 17,060 pasientene som ikke brukte ASA regelmessig.

Ved bruk av multivariat Cox regresjons-analyser hvor vi korrigerer for potensielt konfunderende faktorer som alder, kjønn, sykdomsstadium etc., fant vi at de regelmessige ASA brukerne hadde en signifikant bedre kreftspesifikk overlevelse (hazard ratio [HR] = 0.85, $P < 0.01$) og en tendens til økt total overlevelse (HR = 0.95, 95 % konfidensintervall [CI] = 0.90 – 1.01, $P = 0.076$).

I stratifiserte analyser fant vi dessuten at pasienter som hadde begynt å ta ASA før diagnosen og fortsatte med det, hadde den aller største overlevelsesgevinsten, med 23 % mindre risiko for å dø av CRC (HR = 0.77, 95% CI = 0.71–0.84) og ca 14 % mindre

risiko for å dø totalt (HR = 0.86, 95% CI = 0.81–0.92). Dette har fått flere til å spekulere i om pasienter som har brukt ASA over lengre tid utvikler CRC med mindre aggressiv fenotype.

Veien videre

Til tross for de signifikante funnene i vår studie og tilsvarende studier [23-32], er det for tidlig å anbefale ASA til alle CRC pasienter, da det meste av data som foreligger er basert på retrospektive studier. Det er flere pågående prospektive randomiserte studier som sammenligner bruken av ASA med placebo som adjuvant behandling. Neste år starter også en norsk randomisert placebo-kontrollert multisenter studie initiert av professor Kjetil Taskén (UiO) og Bjørn Atle Bjørnbeth (OUS), som skal se om ASA kan redusere tilbakefall av sykdom hos pasienter som er kurativt

operert for levermetastaser fra CRC. Selv om ASA er et svært rimelig og velutprøvd medikament så gjenstår det å få besvart hva som er den minste effektive dosen som gir færrest bivirkninger, hvorvidt det finnes subgrupper av pasienter som har mer nytte av ASA, og hvor langvarig ASA bruken skal være.

Referanser:

1. Celsus A.C.: *De Medicina; in De Artibus FNV, (ed): 1478.*
2. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW: *Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011;377:31-41.*
3. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z: *Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study*



- of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1591-1601.
4. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW: Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750.
5. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, Lee R, Belch JF, Wilson M, Mehta Z, Meade TW: Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602-1612.
6. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH: Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1220-1224.
7. Ogino S, Kirkner GJ, Nosho K, Irahara N, Kure S, Shima K, Hazra A, Chan AT, Dehari R, Giovannucci EL, Fuchs CS: Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of poor prognosis in colon cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:8221-8227.
8. Yaqub S, Henjum K, Mahic M, Jahnsen FL, Aandahl EM, Bjornbeth BA, Tasken K: Regulatory T cells in colorectal cancer patients suppress anti-tumor immune activity in a COX-2 dependent manner. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57:813-821.
9. Mahic M, Yaqub S, Johansson CC, Tasken K, Aandahl EM: FOXP3+CD4+CD25+ adaptive regulatory T cells express cyclooxygenase-2 and suppress effector T cells by a prostaglandin E2-dependent mechanism. *J Immunol* 2006;177:246-254.
10. Yamauchi T, Watanabe M, Kubota T, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Kabeshima Y, Yorozyu K, Yamamoto K, Mukai M, Kitajima M: Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:98-103.
11. Kaur J, Sanyal SN: PI3-kinase/Wnt association mediates COX-2/PGE(2) pathway to inhibit apoptosis in early stages of colon carcinogenesis: chemoprevention by diclofenac. *Tumour Biol* 2010;31:623-631.
12. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN: Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-716.
13. Fujino H, Toyomura K, Chen XB, Regan JW, Murayama T: Prostaglandin E(2) regulates cellular migration via induction of vascular endothelial growth factor receptor-1 in HCA-7 human colon cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2011;81:379-387.
14. Brudvik KW, Henjum K, Aandahl EM, Bjornbeth BA, Tasken K: Regulatory T-cell-mediated inhibition of antitumor immune responses is associated with clinical outcome in patients with liver metastasis from colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1045-1053.
15. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC: Anti-metastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968;61:46-52.
16. Gasic GJ, Gasic TB, Murphy S: Anti-metastatic effect of aspirin. *Lancet* 1972;2:932-933.
17. Gorelick PB, Weisman SM: Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. *Stroke* 2005;36:1801-1807.
18. Duggan JM: Gastrointestinal toxicity of minor analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10 Suppl 2:407S-410S.
19. Bains SJ, Mahic M, Myklebust TA, Smastuen MC, Yaqub S, Dorum LM, Bjornbeth BA, Moller B, Brudvik KW, Tasken K: Aspirin As Secondary Prevention in Patients With Colorectal Cancer: An Unselected Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2501-2508.
20. Bakken I J, Møller B, Larsen IK: Comparison of data from the Norwegian Patient Register and the Cancer Registry of Norway. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011;nr. 11, 2012; 132: 1336 – 40:1336-1340.
21. Møller B, Johannesen TB, Ursin G, Larsen IK: Krefregisteret.no [Internet] - Cancer in Norway 2009 [Updated 2011 Sept 23; Cited 2011 Nov 08]; 2011.
22. Larsen IK, Smastuen M, Johannesen TB, Langmark F, Parkin DM, Bray F, Moller B: Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009;45:1218-1231.
23. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS: Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009;302:649-658.
24. Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, de Craen AJ, van Herk-Sukel MP, Lemmens V, van den Broek CB, Coebergh JW, Herings RM, van de Velde CJ, Fodde R, Liefers GJ: Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer* 2012;106:1564-1570.
25. Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, van ER, van Vlierberghe RL, Lemmens VE, van Herk-Sukel MP, van WT, Fodde R, Kuppen PJ, Morreau H, van de Velde CJ, Liefers GJ: Expression of HLA Class I Antigen, Aspirin Use, and Survival After a Diagnosis of Colon Cancer. *JAMA Intern Med* 2014.
26. Walker AJ, Grainge MJ, Card TR: Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer survival: a cohort study. *Br J Cancer* 2012;107:1602-1607.
27. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S: Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367:1596-1606.
28. McCowan C, Munro AJ, Donnan PT, Steele RJ: Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer* 2013;49:1049-1057.
29. Cardwell CR, Kunzmann AT, Cantwell MM, Hughes C, Baron JA, Powe DG, Murray LJ: Low-dose aspirin use after diagnosis of colorectal cancer does not increase survival: a case-control analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 2014;146:700-708.
30. Reimers MS, Bastiaannet E, van Herk-Sukel MP, Lemmens VE, van den Broek CB, van de Velde CJ, de Craen AJ, Liefers GJ: Aspirin use after diagnosis improves survival in older adults with colon cancer: a retrospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2232-2236.
31. Goh HH, Leong WQ, Chew MH, Pan YS, Tony LK, Chew L, Tan IB, Toh HC, Tang CL, Fu WP, Chia WK: Post-operative Aspirin Use and Colorectal Cancer-specific Survival in Patients with Stage I-III Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2014;34:7407-7414.
32. Kothari N, Kim R, Jorissen RN, Desai J, Tie J, Wong H, Farragher I, Jones I, Day FL, Li S, Sakthinandeswaren A, Palmieri M, Lipton L, Schell M, Teer JK, Shibata D, Yeatman T, Sieber OM, Gibbs P, Tran B: Impact of regular aspirin use on overall and cancer-specific survival in patients with colorectal cancer harboring a PIK3CA mutation. *Acta Oncol* 2014;1-6.

Annonse

Masteroppgave i helseadministrasjon

Prioritering i praksis

Sommeren 2010 sa daværende helsedirektør Bjørn-Inge Larsen til Aftenposten: «Vi må begynne å snakke høyt om at vi ikke kan behandle alle med alt som er tilgjengelig»¹. Utspillet vakte debatt. Fem år senere innførte den offentlige helsetjenesten restriksjoner på bruk av enkelte nye og meget dyre kreftlegemidler. Hvilke erfaringer og refleksjoner har onkologer gjort seg underveis? Denne artikkelen gir en kort presentasjon av en kvalitativ intervjustudie blant onkologer om deres oppfatninger om prioritering, tilgang til nye legemidler og offentlig styring².



Av Hege Wang (masterstudent, UiO) hege.wang@helsedirektoratet.no
Eli Feiring (førsteamanuensis, UiO)

Bakgrunn

Helsetjenestens muligheter har økt betydelig de siste tiårene. Det er et stadig press for å øke innsatsen ytterligere: med ny teknologi, nye legemidler, nye tester og nye forebyggende tiltak. Dette resulterer i det såkalte «helsegapet» mellom etterspørsel og tilbud av helsetjenester. Prioritering mellom ulike enkeltpasienter, grupper og tiltak blir dermed nødvendig. Prioritering medfører å rangere, slik at noe settes foran noe annet, og kan innebære at ikke alle får all tilgjengelig behandling. Dette er kontroversielt, og prioriteringsspørsmålet har vært drøftet i hele fem nasjonale utredninger og rapporter³. Kriterier for prioritering nedfelt i forskrift³.

Blant annet for å bidra til kunnskapsbasert og enhetlig prioritering, etablerte norske helsemyndigheter et nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten i 2013/14. Beslutningsforum, som består av de fire administrerende direktørene i de regionale helseforetakene, avgjør om en ny metode skal innføres eller ikke i den offentlige helsetjenesten. Per 26/9-2016 var det gjort 31 beslutninger om kreftlegemidler, og 8 beslutninger innebærer «ikke innføring»⁴. Vi ønsket å få bedre kunnskap om onkologers erfaringer, oppfatninger og refleksjoner knyttet til restriksjons-beslutninger.

Metode

Studiens analytiske utgangspunkt var en antakelse om at det er en spenning mellom onkologenes og myndighetenes forståelse av forholdet mellom faglig ansvar og ressursmessige rammer. Denne spenningen har vært diskutert i flere andre norske arbeider. Reidun Førde har beskrevet hvordan legeetikken ideal om at legens fremste ansvar er overfor sin pasient brytes mot myndighetskravet om at legen også skal ivareta et samfunnsansvar og bidra til riktig prioritering⁵. Den moderne legen må mestre balansen mellom hensynet til enkeltpasienten og hensynet til samfunnets ressursbruk. Ole Berg har på liknende måte brukt begrepet «sykehusets polyarki» som en betegnelse på hvordan medisinen må håndtere ulike autoritetsformer: Profesjonell fagkunnskap, teknokratisk fagkunnskap, demokratisk deltakelse og byråkratisk regelkyndighet⁶. Disse autoritetsformene gir opphav til ulike «logikker» i helsetjenesten, som stadig brytes mot hverandre.

Studien gjorde bruk av en kvalitativ metodisk tilnærming med hovedvekt på datainnsamling ved semi-strukturerte dybdeintervju. Tolv onkologer i overlegestillinger (fra alle de fire helseregionene) ble intervjuet i første halvdel i 2015^b. Hvert intervju varte fra 30 – 60 minutter. Intervjuene ble tatt opp som lydfiler med mobiltelefon,



transkribert og analysert. Med denne metoden var datamaterialet tekst, ikke tall. Utvalget av informanter var strategisk, ikke statistisk. Det er viktig å understreke at resultatene fra en slik studie ikke er generaliserbare, og at hensikten var å utforske nyanser og bredde i erfaringer og oppfatninger heller enn representativitet.

Prosjektet var godkjent av Norsk Samfunnsvitenskapelige Datatjeneste.

Resultater

I det følgende presenteres funnene fra studien. Sitater, i kursivs form, er gjengitt for å illustrere funn.

Nødvendigheten av å prioritere

Informantene hadde forståelse for prioritering på et overordnet nivå, men det var vanskeligere når det gjaldt egne pasienter. Alle informantene var prinsipielt enige i at det måtte prioriteres, og at ressursene skulle fordeles mellom ulike sektorer i samfunnet og også mellom ulike oppgaver i helsetjenesten. En formulerte seg slik:

«Det er klart at vi skulle gjerne hatt utømmelige ressurser til våre pasienter og kunne tilbudt all behandling. Det mener jeg oppriktig. Men jeg forstår også at våre tjenester inngår som en del av en helhet. Det fins trafikk og barnehager. Jeg er sterk tilhenger av at vi må prioritere». En annen sa: «Jeg kan ikke være så egoistisk som kreftlege og si at den her behandlingen skal innføres når den koster to millioner kroner per vunnet leveår. Hvor kunne man ellers brukt de pengene i helsevesenet? Bare se på eldreomsorgen, det er et godt svar. Og sikkert, til tross for mye satsing, rus og psykiatri. Kronikere generelt.»

Samtidig ga informantene uttrykk for at det var lettere å gi generell støtte til behovet for prioritering, enn å akseptere at ens eget fag-område ble utsatt for restriksjoner: *«At vi har et helsestell som skal være likt for alle og at det er en viss mengde penger i omløp, det tror jeg nok de fleste av oss er enige i, men vi har litt vondt for å være enige i det når det gjelder vårt felt».*

Vi forsøkte å få informantene til å reflektere rundt alternativ bruk av ressursene. Flere avviste hele problemstillingen:

a. Lønning (1987), Grund (1987), Lønning (1997), Norheim (2014), Magnussen (2015).
b. Perjeta^a var et aktuelt legemiddel, og det ble besluttet innført i perioden intervjuene ble gjennomført.



At vi har et helsestell som skal være likt for alle og at det er en viss mengde penger i omløp, det tror jeg nok de fleste av oss er enige i, men vi har litt vondt for å være enige i det når det gjelder vårt felt.

«Vi bruker ikke mye på kreftpasienter i Norge. Prisene på det andre øker mer, og det aller meste går til personalkostnader. Det vet vi jo. Det er ikke gjort noe forsøk på å sammenlikne ulike diagnoseområder. Kreftområdet og reuma for eksempel. Av en eller annen grunn så ligger vi på topp i forbruk (for reuma) både i Europa og Norden, mens for kreft ligger Norge på bunn. Så kan man jo spørre om midler mot kolesterolemi, blodtrykk hos 80 åringer – er det verdt kostnadene?». Det ble videre trukket fram at nye behandlingsmuligheter kunne dekkas av ressurser påtenkt andre samfunnsområder: «Jeg mener at når det kommer nye behandlingsmuligheter, må man se på hele samfunnsbudsjettet». Andre vurderte problemstillingen, men som onkolog er det vanskelig å akseptere mindre ressurser til «sine» pasienter. «Vanskelig spørsmål. Jeg kan ikke blinke ut noen andre grupper som burde prioriteres opp på bekostning av kreftpasienter. Der har jeg ingen gode forslag.»

Restriksjoner på tilgang til kreftlegemidler

Informantene opplevde i varierende grad restriksjoner på tilgang til nye og kostbare kreftlegemidler som problematiske. Mens enkelte gav uttrykk for at restriksjoner ikke var et problem i det daglige, var andre direkte berørt av restriksjons-beslutninger: «Definitivt. Dels ved at jeg ikke kan gi medikamenter jeg ville gitt, og dels ved at jeg inkluderer pasienter i studier for å få tilgang til medikamentene, i stedet for bare å forskrive dem». Det ble også lagt vekt på at pasientene forventet spesifikke legemidler: «Det er en del pasienter som har hørt om nye midler. Alltid vanskelig å forklare at det er kostnader som står bak (at legemiddelet ikke tilbys)».

De fleste opplevde restriksjonene som absolutte og forholdt seg til dem konsekvent: «Vi har et veldig strengt pålegg fra vår arbeidsgiver om å følge det som bestemmes i Beslutningsforum. Det synes jeg er helt greit. Det som er viktig for oss klinikere, er at vi har beslutningsstøtte». Andre fant dette vanskelig: «Beslutningene oppleves som absolutte, og det er også utfordrende. Det burde vært ankemuligheter, eller (medikamentene) kunne brukes for noen særlige pasienter».

Fag og økonomi

Informantene var opptatte av sitt fag og av fagutvikling. Samtidig skilte de skarpt mellom fag og økonomi og gav uttrykk for at fagligheten ble utfordret av økonomiske hensyn: «Det faglige har blitt overkjørt av helseøkonomien, og det undergraver (de kliniske) retningslinjene helt».

Det var generelt en bekymring for at økonomi og budsjettkontroll ble tillagt for stor betydning i Beslutningsforums avgjørelser. Effektmålet QALY ble kritisert av mange. Det var et sterkt ønske om bedre involvering av klinikere i beslutningene: «De som sitter der (i Beslutningsforum) har økonomisk ansvar for sine foretak, slik at økonomiske hensyn blir lagt for mye vekt på. Beslutningene blir tatt mer på økonomi enn på effekt, de ser nesten bare pengene som flyr! De ser underskuddet komme. Burde vært folk som jobber med pasienter, ikke bare sårne som har økonomi i øynene, men sårne som ser pasienter også. Burde vært en annen sammensetning. For eksempel noen fra faggruppene».

Privat tilbud om kreftbehandling

Privatisering av helsevesenet var et tema som opptok mange av informantene. En gav uttrykk for sin bekymring på følgende måte: «Vi ser at det blir et todelt helsevesen, det er mange av oss som ikke liker det så godt». Selv om informantene generelt var tilhengere av et offentlig tilbud, argumenterte flere for at folk må få bruke pengene sine som de vil. Flere fortalte at de samarbeidet godt med en privat aktør. Samtidig opplevde noen det som et dilemma at en privat aktør gav den antatt beste behandlingen, som de selv ikke fikk lov å gi: «Man må være trygg på at man får den beste behandling i den offentlige helsetjenesten. Sånn sett er jeg veldig imot at man skal kunne gå på et privat sykehus og kunne få det. Samtidig tenker jeg at man må kunne bruke pengene sine som man vil. Hvis noen har en hytte og de selger den, fordi det er så viktig med de medisinene, så må de få lov til å prioritere det. Så derfor er jeg for at det (private tilbudet) finnes, selv om jeg ikke liker det. Det blir et klassesdelt samfunn. At de som har penger skal få tilbud, som de som ikke har penger ikke får».

Ledelse

Informantene kunne fortelle om varierende erfaringer med ledelsens engasjement knyttet til restriksjons-beslutninger. Noen opplevde at de ble godt informert om Beslutningsforums avgjørelser: «De (beslutningene) blir formidlet via ledelsen, for eksempel i morgenmøter, det er ganske vanlig». Samtidig gav andre uttrykk for at ledernivåene var lite involvert i implementering av restriksjons-beslutningene og diskusjonene av ulike dilemmaer som oppsto som følge av Beslutningsforums avgjørelser. Avisen «Dagens Medisin» ble av mange nevnt som den viktigste kilden til informasjon: «Aldri fått noen informasjon om dette i linja. Gjennom media, først og fremst Dagens Medisin. Aldri noe fra ledelsen».

Diskusjon

Onkologene som ble intervjuet i denne studien gav generell støtte til at det må prioriteres både mellom ulike samfunnsområder og innenfor helsetjenesten. Samtidig kom det klart fram at det ikke er like enkelt å akseptere prioritering når det gjelder eget fagområde og egne pasienter. Flere av informantene gav uttrykk for bekymring for at faglige vurderinger ble satt til side av økonomiske hensyn og ønske om budsjettkontroll i Beslutningsforum. Informantenes viktigste kritikk var mangel på involvering av medisinskfaglig kompetanse i disse beslutningene. Det ble videre uttrykt bekymring for konsekvensene for likebehandling av at det offentlige ikke finansierer nye godkjente kreftlegemidler.

Legene har en selvstendig rolle i helsetjenesten, og de legger sterk vekt på sin faglighet. Det ligger i den faglige autonomien at man ikke skal styres av andre i sin profesjonsutøvelse. Når Beslutningsforum innfører restriksjoner for nye kreftlegemidler, utfordrer det legenes autonomi. Det har vært mange presseoppslag om en del av disse sakene, og debatten har vært tilspisset. Beslutningsforums avgjørelser er blitt møtt med spørsmål om hvorvidt økonomiske hensyn trumfer medisinskfaglige vurderinger. For eksempel skriver Stein Sundstrøm, leder for Norsk onkologisk forening, i en kronikk om Beslutningsforum at «de sitter i en åpenbar dobbeltrolle ved at de har budsjettansvar for sykehusene. En bevisst eller ubevisst interesse av å holde utgiftene nede, vil kunne påvirke beslutningene»⁷.

Å forene teori og praksis er ikke lett. Selv om profesjonsetikk og prioritering ikke er «eld og vatn», slik Reidun Førde har formulert det³, kan det være en tung belastning å være kliniker med opplevd stor avstand mellom behov og ressurser.

I en analyse av legenes møte med myndighetenes styringsambisjoner, har Ole Berg og Charlotte Haug beskrevet utviklingstrekk som bidrar til verdibaserte konflikter mellom ulike aktører i helsevesenet⁸. For det første er helsevesenet blitt en kompleks organisasjon med differensierte oppgaver og nivåer. Dermed oppstår informasjons- og koordineringsutfordringer. For det andre er helsevesenet en tiltakende ressursintensiv organisasjon, og myndighetene krever i stigende grad innsyn og kontroll med ressursbruken. For det tredje er autoritetsforholdene som karakteriserte «medikratiet» forvitret. Beslutningene er blitt mer komplekse. Disse utviklingstrekkene fører til sammensatte, uavgrensede og verdibaserte konflikter. Berg og Haug spissformulerer sin analyse av ved å påpeke at det har tegnet seg et bilde av helsevesenet og av klinikken som «en sprø og brusten mosaikk. Mosaikken brister vertikalt: mellom de politisk-byråkratiske og de kliniske miljøene. Partene trekker seg tilbake, byråkratene opp, klinikerne ned – til dels i gjensidig mistenksomhet og forakt». Utfordringen for myndighetene synes å være å skaffe legitimitet blant onkologene for de vanskelige

prioriteringsbeslutningene som må gjøres i helsevesenet, også i tilfeller der enkeltpasienter kan forvente effekt av behandling.

Konklusjoner

Kort oppsummert var de viktigste funnene:

1. Informantene hadde forståelse for prioritering på et overordnet nivå, men det var vanskeligere når det gjaldt egne pasienter.
2. Restriksjoner på tilgang til nye, godkjente kreftlegemidler opplevdes i varierende grad som problematiske.
3. Fag og økonomi ble betraktet som to helt adskilte områder.
4. Det var en bekymring for at økonomiske hensyn ble tillagt for stor betydning i beslutningene, og effektmålet QALY ble kritisert. Det var et sterkt ønske om bedre involvering av klinikere i Beslutningsforums avgjørelser.
5. Privat tilbud om kreftbehandling ble opplevd som utfordrende i forhold til likebehandling.
6. Flere etterlyste større involvering fra ledelsens side angående både implementering av restriksjons-beslutninger og diskusjon av dilemmaer som oppstår.

Informantene var tydelige på at nærheten til pasientene gjør prioritering vanskelig. Samtidig viste informantenes skarpe skille mellom fag og økonomi, og deres skepsis til helseøkonomisk analyse, at «de ulike logikkene» fortsatt brytes i helsetjenesten. Dette utfordrer både forståelsen for prioritering generelt og implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten spesielt.

Takk

Vi takker informantene for at de ville bruke av sin tid og delta i studien. Vi har stor respekt for onkologers faglighet, utholdenhet og engasjement - for pasientene og for helsetjenesten.

Referanser:

1. Westerveld J. Aftenposten. 4.6.2010
2. Prioritering i praksis. En kvalitativ studie av kreftlegers erfaringer med restriksjoner i bruk av nye og dyre kreftlegemidler. Wang, H. Masteroppgave. Universitetet i Oslo 2015.
3. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-01-1208?q=prioriteringsforskriften>
4. Tilgjengelig fra www.nyemetoder.no
5. Førde R. Profesjonsetikk og prioritering er ikke eld og vatn. Tidsskr Nor Legeforen 2004;958-9
6. Berg O. Medisinens logikk: studier i medisinens sosilogi og politikk. Oslo: Universitetsforlaget, 1987
7. Sundstrøm S. Beslutningsforum. På vei mot et todelt helsevesen? Dagens Medisin. 23.4.2015
8. Berg, O og Haug, C 2014: Helsevesenets floker. Tanker om deres årsaker og håndtering. Nytt Norsk Tidsskrift, 3: 367-382

Kong Olav Vs kreftforskningspris

Gjengis med tillatelse fra Kreftforeningen



Kreftforskningsprisen 2016 til Kjetil Taskén

«Gå hjem og tenk deg om, og kom bare tilbake hvis du er helt sikker på at det er dette du vil». Slik avslutter gjerne Kjetil Taskén samtalen med en ung forsker som søker jobb i en av hans forskningsgrupper.

Av Øyvind Rolland



Foto: Nicki Twang.

– Jeg selger inn prosjektet mitt, selvfølgelig, men gjør det også helt klart at forskning krever stayrevne. Du må ha evne til å gå i motbakke, og du må ha genuin interesse av å vite hva som kan vente deg på toppen, utdyper han.

Taskéns advarsler er vel ment. Han vil ha dem som orker å stå løpet, de flinkeste folka med klare visjoner.

– Det er gøy å være heiagjeng

I tillegg til et ubestridt forskertalent og hardt arbeid, har evnen til å tenke langsiktig gitt resultater. I dag er han leder for Norsk senter for molekylærmedisin og for Bioteknologisenteret, i tillegg til å lede sin egen forskningsgruppe med et tjuetalls forskere.

– Jeg synes det er morsomt å jobbe med større satsinger, ikke minst å lage gode arbeidsbetingelser for andre, forteller han. – Å kunne rekruttere flinke folk, legge til rette for at de lykkes og heie dem fram, det liker jeg. Det er gøy å være heiagjeng.

Helt fra Taskén kom ut av forskerstartgropa i 1994 har han vært opptatt av immunforsvaret. Hva er det som får en immunrespons til å gå opp som en løve når det finner en infeksjon, og roe seg ned igjen når faren er over? Svaret er signalstoffer mellom cellene. Signalstoffene påvirker også immunforsvaret ved utviklingen av kreft.

Dispril mot kreft?

Ett slikt stoff kalles prostaglandin. Hos pasienter med tykktarmskreft kunne Taskén og teamet hans måle høye nivåer av prostaglandin samtidig med en dårlig immunrespons. Videre fant de at prostaglandin fungerer ved å hemme immuncellene som er innrettet mot å drepe kreftsvulsten.

Det var allerede kjent at prostaglandin har positive effekter på kreftcellene: det stimulerer både celledeling og produksjon av nye blodårer rundt svulsten. Nå har Taskén og hans forskningsgruppe slått fast at prostaglandin også hjelper kreftsvulsten ved å hemme immunsystemet. En hat-trick for kreftcellene, men en gyllen mulighet for Taskén og forskningsgruppen hans.

Å sette en stopper for prostaglandin sine effekter på kreftcellene, vil kunne få ha stor betydning for pasientene som har en av de vanligste

kreftformene i Norge. Et enkelt og rimelig medikament som hindrer produksjon av prostaglandin er acetaylsalisylsyre (ASA), bedre kjent som Aspirin, Albyl og Dispril.

I en større klinisk studie der 70 pasienter operert for tykktarmskreft skal delta, er målet å undersøke effekten ved å ta aspirin. Kan tabletten hindre effektene av prostaglandin og dermed redusere sannsynlighetene for tilbakefall og spredning? Dersom resultatene blir som ønsket, kan en svært rimelig medisinsk behandling gi forlenget levetid til en stor pasientgruppe.

Å ta saken i egne hender

I Norge meldes alle krefttilfeller til Kreftregisteret. Det finnes også et reseptregister der alle utskrevne medisiner blir registrert. Ved å kombinere de to registerne, kan forskere sette sammen data om en gitt medisin, og hvordan det har gått med personer med en kreftdiagnose.

– I påvente av den store studien der vi skal følge pasienter fremover, så jeg at vi kunne finne ut mer ved å undersøke historiske data. Dette kan vi ikke noe om, tenkte jeg, så da får vi rekruttere all den kompetansen vi trenger, forteller Taskén.

Sammen med Krefregisteret har han sammenstilt 23 000 tilfeller av tykktarmskreft i perioden 2004 til 2011 med medikamenthistorien til de samme tilfellene. Resultatene er oppsiktsvekkende - såpass at stipendiat Simer Bains ble invitert til å presentere dem for 5000 tilhørere på verdens største kreftkongress i fjor. Mot slutten av mai i år kom resultatene på trykk i et tonenagivende fagtidsskrift, og Taskéns forskning har også vakt stor interesse i norske medier.

Immunterapi

– I framtiden vil vi se at flere pasienter kan få ulike former for immunterapi.

Immunterapi er et samlebegrep om flere metoder for kreftbehandling der kroppens immunforsvar stimuleres til å drepe kreftcellene. Taskén studerer særlig de ulike måtene kreftsvulster unnslipper immunsystemet på, slik som når kreftcellene øker nivået av prostaglandin for å hemmer immuncellene.

Taskén tror at kombinasjon er stikkordet for framtiden - at pasienter vil motta flere behandlingsformer som virker godt sammen. De siste årene teknologiutvikling gjort det mulig å persontilpasset kreftbehandlingen, der den genetiske sammensetningen i hver enkelt svulst er utgangspunkt for valg av behandling.

– Potensialet til immunterapiformene som er på markedet i dag, kommer til å øke. Foreløpig er de hovedsakelig benyttet alene. Vi komme til å se nye gjennombrudd når vi kombinerer disse behandlingsformene, enten med hverandre eller med annen målrettet behandling, forklarer han.

Massekartlegging av legemidler

Taskén retter også mye innsats mot såkalt målrettet eller persontilpasset behandling.

I 2008 startet Taskén og kollegaer utviklingen av et robotisert instrument for testing av kjemiske substanser. Nå er de godt i gang med testing av omkring 400 legemidler på kreftceller fra leukemipasienter. Erkennelsen er denne: hver pasient har sine unike kreftceller, og kan, til tross for samme diagnose, ha utbytte av ulike



Foto: Nicki Twang.

medisiner. Neste gruppe er pasienter med benmargskreft og målet er at den storstilte uttestingen skal assistere klinikerne i valg av behandling - og i å velge bort behandling som har liten effekt, men desto større bivirkninger.

Å teste legemidler på kreftceller er imidlertid ikke nok. De må også testes i levende organismer. Mus er vanlige forsøksdyr, men Taskén vil ta i bruk en supermodell.

– Her hos oss har vi en gruppe som jobber med sebrafisk. I små embryoer kan vi injisere noen få kreftceller og se om de de deler seg – embryoene er gjennomskjennelige. Deretter kan vi behandle med legemidler, forklarer han.

– Har det pasientnytte?

En viktig drivkraft For Kjetil Taskén er å avklare enhver mulig pasientnytte, og han høster stor anerkjennelse for sin evne og vilje til å overføre basale funn til klinikk. Visjonene til prisvinneren gjenspeiler det samme:

– Jeg kommer til å fortsette å «mase» på Kreftforeningen om penger slik at vi kan fortsette med å utforske om blokkering av prostaglandin kan ha klinisk nytte.

Taskén kan se tilbake på en rekke kliniske studier og innovasjonsprosjekter og står bak 15 patenter som blant annet har resultert i opprettelsen av to bioteknologiselskaper. Slik framstår Taskén like mye som entreprenør som forsker.

Lagspiller. Visjonær. Entreprenør

Unge, lovende forskere på vei opp og fram har gjerne egne kortsiktige mål: de skal skrive sine artikler og høste erfaring på vei mot neste trinn på karrierestigen. Kjetil Taskéns ledelsesfilosofi innebærer å få alle som er om bord til å tenke utover egen «kortsiktige grådighet».

– Jeg tror på små fokusgrupper på tre-fire kollegaer som jobber langsiktig sammen mot et felles mål. Jobben min som leder er å lage visjonen, fortelle hvor vi skal, og vise dem at gevinsten ved å jobbe sammen over tid er større enn om vi jobber en og en.

Når visjonen er satt, mangler bare hardt arbeid. Og en entusiastisk heiagjeng.

Den jobben tar gjerne Kjetil Taskén.

Cytostatikaboken



Medikamentell Kreftbehandling ("Cytostatikaboken") 8. utgave 2016, 661 sider.
Redaktører: Olav Dahl, Gustav Lehne og Thoralf Christoffersen.
Utgiver: Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet, Institutt for klinisk medisin, Avdeling for farmakologi

Denne boken har i flere 10-år vært brukt som introduksjon til medikamentell kreftbehandling og som oppslagsbok for helsepersonell som ikke daglig arbeider med kreftpasienter, både i norsk og nordisk onkologi. Som kjent har det skjedd mye de siste årene på dette feltet. Hvert emneområde er nå helt gjennomrevidert og det er lagt til flere nye kapitler om nye behandlingsmuligheter som er kommet til.

Boken er blitt til gjennom et samarbeid mellom ca. hundre norske kreftspesialister som også gjerne er aktive i respektive faggrupper slik at nye retningslinjer fra de nasjonale handlingsprogrammene er kommet med. Vi har beholdt den generelle omtalen av de enkelte stoffgruppene, men tonet ned doseringen som nå oftest administreres gjennom elektroniske systemer (Cytodose). Boken er primært beregnet for leger i kreftomsorgen, men vil også være av interesse for annet helsepersonell og andre som vil orientere seg om behandlingsmulighetene i dag. Boken har fire hoveddeler:

- I. Grunnlaget for medikamentell behandling av kreft, prinsipper for gjennomføring av terapi, bivirkninger, smertebehandling, infeksjonshåndtering, mm.
- II. De viktigste medikamentgruppene, med også nye eller helt reviderte kapitler om immunmodulerende midler og signalhemmere.
- III. Oversikt over behandlingen av de ulike kreftformer der terapi med medikamenter er et tilbud til pasientene i dag.
- IV. Praktiske sider ved administrasjon av medikamenter og retningslinjer for håndtering av antitumormidler.

Denne boken er nå publisert og kan kjøpes. Den er på det nåværende tidspunkt ikke tilgjengelig på nettet. Boken burde være av interesse, den inneholder store mengder informasjon, er oppdatert og gir både internasjonal kunnskapstatus og norske vurderinger.

Med vennlig hilsen,for redaksjonen
Olav Dahl, Gustav og Lehne, Thoralf Christoffersen (sign)

Boken koster
450,-

Boken kan bestilles på
adresse:

Bjørg Algerøy, Kreftavdelingen,
Haukeland Universitetssjukehus,
5021 Bergen.

Eller:
bjorg.algeroy@helse-bergen.no
+47-45972070

Annonse

Annonse

Program OnkoLiS 2017

Scandic Oslo Airport Gardermoen, 2-3 februar



TORSDAG 02. februar

17.00 Velkommen og nytt fra NOF
v/ Overlege Stein Sundstrøm, styreleder NOF

Cancer hepatis og cancer pancreatis

17.15 Epidemiologi, patologi og kirurgisk behandling av cancer hepatis og cancer pancreatis
v/ Overlege Eirik Kjus Aahlin, gastrokir avd, UNN

18.00 Pause

18.15 Onkologisk behandling av cancer hepatis og cancer pancreatis
v/ Professor Halfdan Sørbye, onkol avd, HUS

19.00 Pause

19.15 Om vurdering av Performance Score og om den prognostiske betydningen av en systemisk inflammasjonsrespons hos kreftpasienter
v/ Overlege René van Helvoirt, onkol avd, SSHF

19.45 Kasuistikker

20.30 Middag

Informasjon: rene.helvoirt@sshf.no

OnkoLiS 2017 får økonomisk bidrag fra Amgen, Bayer, Celgene, Fresenius Kabi, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer og Roche

FREDAG 03. februar

Cancer coli og cancer recti

08.30 Colorectal cancer: Fra epidemiologi og genetikk til diagnose av colon- og rectumcancer
v/ Overlege Øyvind Holme, med avd, SSHF

09.15 Pause

09.30 Kirurgiske aspekter ved behandling av colon- og rectumcancer v/ Overlege Stein Larsen, gastrokir avd, OUS

10.15 Pause

10.30 Onkologisk behandling av cancer coli
v/ Overlege Morten Brændengen, onkol avd, OUS

11.00 Onkologisk behandling av cancer recti
v/ Overlege Morten Brændengen, onkol avd, OUS

11.30 Lunsj

Cancer oesophagi og cancer ventriculi

12.30 Epidemiologi, patologi og kirurgisk behandling av cancer oesophagi og cancer ventriculi
v/ ikke bekreftet

13.15 Pause

13.30 Onkologisk behandling av cancer oesophagi og cancer ventriculi v/ Overlege Ingunn Hatlevoll, onkol avd, St Olav

14.15 Pause

14.30 Geriatric assessment in gastroenterological oncology
v/ Shane O'Hanlon, Consultant geriatrician, The Royal Berkshire NHS Foundation Trust, Reading, GB

15.15 Oppsummering.

15.30 Slutt



Utdanning, møter og konferanser



Onkologisk Forum 2016

Året OF gikk av stabelen i Trondheim 17.-18. november. Rammen rundt årets kongress var den beste, i alle fall sett fra en trønders side, idet Scandic Lerkendal hotell var valgt som hotell arrangør med derav direkte innsyn i RBKs flotte hjemmearena og fotballhistorie. Antall deltaker var i år noe lavere enn i fjor. Om dette skyldes tilfeldigheter, arrangørsted eller ev. innstramninger i Helse Sør-øst når det gjelder muligheter for deltakelse ved kongresser er uvisst. Hovedprogrammet var i år veldig spennende med sterke internasjonale foredragsholdere.

Hilsen fra Onkologisk Forum (OF)



Av Aslaug Helland, på vegne av styret i Onkologisk Forum

Hanne Dillekås fra Haukeland sykehus presentert spennende data fra deres studie (Dillekås H 2016) som analyserte faren for residiv, muligens provosert av brystrekonstruksjon (stimulering av "dormant" mikrometastaser) hos brystkreft pasienter. Det kunne se ut som at tidligere rekonstruksjon var bedre enn sen rekonstruksjon (også vist av Isert AE 2011), men mere forskning er nødvendig for å belyse dette bedre.

Diskusjon etterpå omkring rekonstruksjon og tilbakefall med kirurg/overlege Schlichting.

Onkolog/Professor Per Eystein Lønning gav oss viktig informasjon omkring utfordringene ved adjuvant endokrin behandling av pre- og perimenopausale brystkreftpasienter. Han pongterte at østrogen målemetoden var ikke brukbar for brystkreftpasienter og burde forbedres.

Guro Giskeødegård fra MR Cancer gruppe, Trondheim (leder prof Tone Frost Bathen) viste hva vevsprøveanalyse fra brystkreftpasienter operert i Molde og St. Olavs Hospital (biobank med ca 1000 vevsprøver) ved hjelp av MR spektroskopi. Forskjellige metabolittmønstre kan gi nyttig informasjon om prognose og muligens prediktiv informasjon. Av samme vevsprøve kan det også utføres genanalyse.

Vi fikk også nyttig innspill omkring brystkreftpasienters formening om forskning og kunnskap om brystkreft fra Kreftforeningen

(Ole Aleksander Opdalshei) og Brystkreftforeningen (Ester Johanne Sande).

Onkolog Hans Petter Eikesdal fra Haukeland sykehus informerte om prognostiske og prediktive faktorer for valg av adjuvant systembehandling ved brystkreft. Spesielt fokus på brukt av proliferasjonsmarkøren Ki67, som vil få noe mindre betydning fremover.

Leder av NBCG Bjørn Naume gjennomgikk det viktigste som ble diskutert på AU-og Styringsgruppemøte i NBCG dagen før Onkologisk Forum. Det vil komme inn i det reviderte Handlingsprogrammet for brystkreftbehandling som vil foreligge i begynnelsen av 2017. Spesielt gjelder det nye retningslinjer for medikamentell behandling for adjuvant behandling.

Avslutningsvis fikk vi et viktig innspill fra leder av Kreftregisteret Giske Ursin i hennes foredrag: Hormontilskudd og brystkreftutvikling – fører det til snille svulster? – og – Hvordan kan Kreftregisteret hjelpe brystkreftpasientene i fremtiden? Her presenterte hun resultater fra kobling av Kreftregisteret og Reseptregisteret for å se på effekten forskjellig østrogenbruk og utvikling av forskjellig type brystkreft (Roman M 2016). Hun innviterte også til mer bruk av data fra Kreftregisteret for å belyse andre kliniske problemstillinger. Noe som vil være betydelig bedre når registrering i brystkreftregisteret (NBCR) blir mere fullstendig.

Referat: Lungekreft

Et hovedtema var bruk av PET CT ved lungekreft. Radiolog og nukleærmedisiner Mariane Myrtue fra St. Olavs Hospital ga en oversikt over indikasjoner. PET CT er anbefalt ved utredning og staging ved potensielt kurabel lungekreft. Ved St. Olavs Hospital bygges det lokaler til syklotron som vil gjøre tilgangen på isotoper vesentlig bedre. Oppstart av produksjon forventes i 2018.



Av Bjørn H. Grønberg, overlege og forsker, St. Olavs Hospital, NTNU

Onkolog Nina Helbekkmo fra UNN snakket om nytteverdi av PET CT ved doseplanlegging for radikal strålebehandling av stadium III NSCLC. Ved PET CT kan man bedre skille mellom atelektase og tumorvev enn ved CT alene. Dette sikrer god dekning av de maligne lesjonene samtidig som man unngår å bestråle for store volum. I forlengelsen presenterte hun NARLAL II studien. Dette er en dansk studie som UNN, OUS, St. Olavs Hospital og muligens Haukeland vil delta i. Bakgrunnen for studien er to-delt: Studier viser at lesjoner med høyt FDG-opptak er de mest stråleresistente. Ved inhomogen dosefordeling kan stråledosen mot disse lesjonene økes uten at dosen mot normalvev økes. Målet med studien er å undersøke om dette gir bedre lokal kontroll enn ved konvensjonell strålebehandling.

Undertegnede ga en kort presentasjon om nytteverdien av PET CT ved SCLC. PET CT er en vesentlig mer spesifikk og sensitiv undersøkelse for staging enn CT og skjelettscintigrafi. Unntaket er undersøkelse av hjerne hvor MR fremdeles er nødvendig for å avklare hvorvidt pasienter har hjernemetastaser eller ei. Den høye sensitiviteten er bakgrunnen for at man ikke lenger anbefaler elektiv mediastinal nodal bestråling. Dersom kun PET-positive lesjoner bestråles er risikoen for isolerte nodale residiv så lav (ca. 2%) at kun lesjonene med FDG-opptak inkluderes. Forøvrig anbefales inklusjon i THORA-studien hvor man randomiserer mellom thoraxbestråling med dose på 45 Gy og 60 Gy. Alle pasienter får to fraksjoner per dag.

Radiolog Haseem Ashraf fra Akershus refererte den danske erfaringen med PET CT for å avklare hvorvidt små lesjoner funnet ved screening er maligne eller ei. Hos mange pasienter kan PET CT være avklarende, men den overordnede diskusjonen er jo hvorvidt lungekreftscreening kan redusere lungekreftmortaliteten.

Pågående kliniske studier ble gjennomgått av onkolog Åslaug Helland ved Radiumhospitalet. Et økende antall subgrupper av NSCLC er definert de siste årene. I praksis betyr dette at inklusjon i mange studier kun kan skje på større sentra.

Onkolog Odd Terje Brustugun ved Drammen sykehus ga en status-oppdatering mht. immunterapi i Norge. Pembrolizumab og nivolumab er godkjent i Norge til behandling av residiverende NSCLC, men kun pembrolizumab tilbys i offentlige sykehus. Det er for tiden en pågående diskusjon mellom fagmiljøet og Helsedirektoratet om hvem som skal tilbys behandlingen mht. performance status og hvor mye tidligere behandling som aksepteres.

Professor Ivar Sønbo Kristiansen fra Universitet i Oslo innledet til diskusjon om ressursbruk til lungekreftpasienter. Kostnadene til behandling er økende, men det er kanskje ikke kostnadene til legemidler som er den største driveren. Det økende antall pasienter og den markert forbedrete levetiden siste 10 år i Norge gjør at prevalensen har økt betydelig og dette krever økte ressurser fra helsevesenet.

Til slutt presenterte radiolog Kristin Nesgård fra St. Olavs Hospital versjon 8 av TNM for lungekreft som skal implementeres i 2017. Generelt medfører det flere endringer, både mht. definisjonen av T-status, men også flere subgrupper av både N- og M-status. Hvilke konsekvenser dette skal få for valg av behandling ble kommentert av lungelege Janna Berg ved Vestfold sykehus.

Oppmøtet og engasjementet var stort, og til neste år må det finnes et større møterom til dette faggruppemøtet.

Referat: Faggruppemøte Norsk Melanomgruppe

Faggruppemøte for melanom, 17.11.16, var godt besøkt og lokalet vi hadde fått tildelt var til tider for lite, noe som taler for økt interesse for det som skjer på melanom.



Av Jarle Karlsen, overlege, St. Olavs Hospital

1. Hovedinnlegget var fra Jeffrey Gerschenwald, MD Anderson som hadde det første innlegget på plenumsforelesningen samme dag. Tema på faggruppemøte var «*Will there be a cure for metastatic melanoma? The Moonshot program at MD Anderson*».

Gerschenwald repeterte noe fra plenumsforelesningen. Det har vært store fremskritt med innføring av immunterapi og signalveihemmere, men det er et stort behov for å finne mer effektive medikamenter for å heve kurven med langtidsoverlevende. Det er gjort studier på neoadjuvant behandling med dabrafenib og trametinib ved stadium III, men foreløpig foreligger ikke overlevelsedata. Adjuvant behandling med ipilimumab ble presentert på ESMO. Det er en gevinst i recidivfri og total overlevelse med 11% bedre overlevelse for pasienter behandlet med ipilimumab enn placebo.; det var hyppige og til dels alvorlige bivirkninger og selv i USA hvor FDA har godkjent behandlingen mente Gerschenwald den er tatt lite i bruk. Man venter på endelig resultat på adjuvant studier med signalveihemmere og PD-1 hemmere. Gerschenwald gikk gjennom de nye AJCC stadieinndelingene (8th edition). Stagingssystemet fremstår mer homogent. Prognosen for pasientene har bedret seg og det nye stagingssystemet skal gjenspeile dette. Mitoserate er tatt ut selv om det har prognostisk betydning. Begrepet «clinically occult» benyttes om mikroskopisk spredning, for eksempel positiv vaktpost, og «clinically detected» om makroskopisk/klinisk erkjennbar sykdom. Stadium IV inneles fra a-d hvor det nye er at CNS sykdom er et eget stadium M1d.

2. Patolog Elin Richardsen, patolog ved UNN, hadde foredrag om *PD-1 testing*. Hun er patologirepresentant i Norsk lungecancergruppe, og positiv PD-1 er en forutsetning for å gi immunterapi. Det er mange utfordringer knyttet til PD-1 testing. Det er ikke konsensus om hvilket antistoff som skal brukes for å bestemme PD-1 ekspresjonen, og det er usikkerhet om hva som skal være cut-off grense og tolking av immunhistokjemiske undersøkelser. Foreløpig er det usikkert om PD-1 testing skal ha noen rolle ved immunterapi ved malignt melanom selv om en studie har vist at ved kombinasjonsbehandling nivolumab og ipilimumab har de med negativ test best outcome.

3. Hudlege Jan Langeland, Hudklinikken, Oslo, er Nasjonal koordinator for *Euromelanoma Norge*. Han har gjort et betydelig arbeide med å få rekruttert hudleger både innen det offentlige og private helsevesen. Disse bidrar med sjekk av føflekker på Euromelanomadagen. Man får under denne dagen fanget opp uoppdagede maligne melanom og i tillegg SCC og BCC. Det viktigste er likevel Euromelanoma som informasjons- og holdningskampanje hvor oppmerksomheten rettes på malignt melanom som er den kreftsykdommen som nå øker mest i Norge.

4. «*Mortality Task force*» ved hudlege Ingrid Rocher, Rikshospitalet. Norge har sammen med New Zealand den høyeste dødeligheten av malignt melanom sett i forhold til befolkningsantallet. Australia har ved hjelp av et omfattende program klart å få dødeligheten ned. Marit Veierød ved institutt for biostatistikk har et samarbeide med Adele Green hvor de følger utviklingen i Norge nøye. Det planlegges et tilsvarende program i Norge som krever en egen styringsgruppe, sponsorer, forankring hos helsemyndighetene og et omfattende mediabruk. Programmet innebærer et langvarig og omfattende holdning- og informasjonsprogram i barnehager, skoler og ulike media.

5. **Kreftregisteret** ved Hilde Hedemann Brenn og Siri Larønningen, gjennomgikk årsrapporten til Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft. Fremdeles er det utfordring med innrapportering fra klinikerne og da spesielt onkologene. Det arbeides for å tilrettelegge innrapporteringen blant annet ved integrering i elektronisk pasientjournal.

6. Onkolog Oddbjørn Straume, overlege ved Haukeland Universitetsykehus og leder av NMG planlegger en *ny nasjonal studie ved metastatisk malignt melanom*. Dette er en fase IB/II randomisert flerarmet studie hvor man kombinerer BRAF og MEK hemmer (BRAF muterte) eller PD-1 hemmer med AXL inhibitor. AXL inhibitor hemmer AXL tyrosinkinase som er sentral ved utvikling av resistens. De fleste store sentra i Norge er invitert til å delta. Man håper på å starte opp på nyåret.

Referat: Faggruppemøte NGICG og NNTG

I år var det kolorektalgruppa i NGICG som hadde ansvar for programmet på møtet 17.11.16.



Av Ingunn Hatlevoll, overlege, St. Olavs Hospital

Første del av programmet hadde **multidisiplinært team (MDT) møte** som tema. Frank Pfeffer (Bergen), Hartwig Kørner (Stavanger) og Rolv-Ole Lindsetmo (Tromsø) holdt hvert sitt innlegg med forskjellige vinklinger etterfulgt av plenumsdiskusjon. Vi fikk et innblikk i hvordan MDT møtet er organisert i ulike deler av landet, og fordeler og ulemper ble diskutert.

Da MDT møtet ble etablert tidlig på 2000-tallet var det i starten et rent MR møte og bidro nok til økt bruk av preoperativ radiokjemoterapi ved rektumcancer. I dag bidrar MDT møtet til bedret kvalitet og behandlingsresultat på basis av eksisterende kunnskap, og det er en læringsplattform for alle deltagere. Det etterlyses bedre integrert software for å spare tidsbruk og bedre kvalitet. Det ble påpekt at opp gjennom tida har tid med pasient gått ned, mens tid brukt på PC har gått opp.

Mange sykehus har ikke patolog med på MDT møtet. I Stavanger er de veldig fornøyd med å ha med patologen på MDT møtet, og vi fikk presentert gode argumenter for at det bør være slik. Videre har de i Stavanger organisert seg slik at MDT møtet er om morgenen, og pasientene møter til konsultasjon rett etter møtet. I andre deler av landet med lengre avstander er ikke det alltid like hensiktsmessig. I Tromsø har de videokonferanse med de andre sykehusene i regionen. Sykehistorien presenteres av legen som kjenner pasienten, og pasienten slipper å reise langt. En ulempe kan være at de som tar avgjørelsene ikke har møtt pasienten.

Alle er enig i at vi bør ha MDT møtet. En utfordring er at det tar tid, også forberedelser til møtet. Man kan bli bedre til å selekttere hvem som skal tas opp for å unngå «overload» til møtet. Det kom fram i plenumsdiskusjonen at det er nokså varierende praksis og erfaringer fra MDT møtet. Det var også enighet om at vi kan bli flinkere til å informere pasientene om fordeler og ulemper ved ulike behandlingsalternativ slik at pasienten kan ha en mer reell innflytelse i beslutningsprosessen.

Etter en kaffepause var det avansert kolorektalkreft som var tema.

Halfdan Sørby oppdaterte oss om **kjemoterapi ved metastatisk kolorektalkreft**. Når det gjelder valg av første linje kjemoterapi er det flere faktorer som spiller inn. I revidert handlingsprogram kommer nå anbefaling om tidlig molekylær testing. Videre kommer anbefaling om intensivert eller sekvensiell behandlingsstrategi. Hva man velger vil bl.a. avhenge av om man har potensiell resektabel sykdom, symptomatisk sykdom, grad av tumorbyrde, mutasjonsstatus, alder, allmenntilstand og komorbiditet, høy CRP og høyre- eller venstresidig tumor.

Vi vet at BRAF muterte har dårlig prognose. Til yngre, spreke pasienter med BRAF mutert svulstvev anbefales FOLFOXIRI med ev. tillegg av bevacizumab, til øvrige kombinasjonsbehandling. I andre linje startes en studie i 2017 med kombinasjon av MEK-, BRAF- og EGFR-hemmere.

Når det gjelder RAS- villtype, støtter de fleste data tillegg av EGFR-hemmer til kombinasjonskjemoterapi i 1ste linje. FIRE-3 studien viste en signifikant lenger median overlevelse blant de som fikk cetuximab + FOLFIRI versus bevacizumab + FOLFIRI i 1ste linje med 33,1 mnd. mot 25,6 mnd. CALGB/SWOG 80405 studien viste imidlertid ingen forskjell mellom cetuximab og bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi (valgfritt FOLFOX eller FOLFIRI) i 1ste linje med en median overlevelse på 31 – 32 mnd. i begge gruppene. Vi fikk presentert data som kan tyde på at det er kun de med venstresidige svulster som har nytte av å legge til EGFR-hemmer i 1ste linje blant RAS-villtype.

Pasienter med RAS-mutasjon (K-RAS eller N-RAS) i svulstvev har dårligere prognose enn de med RAS/BRAF villtype. Også til disse bør man tenke mer intensivert behandlingsstrategi.

Vi fikk demonstrert at CRP er en viktig prognostisk faktor. Illustrerende er at pasienter med RAS/BRAF villtype, men CRP >60 i et materiale hadde en kortere median overlevelse (12,8 mnd.) enn pasienter med BRAF mutasjon, men CRP ≤ 10 (14,1 mnd.). Best prognose ses hos de med RAS/BRAF villtype og CRP ≤ 10 med median overlevelse på 33,8 mnd. og verst hos de med BRAF mutasjon og CRP > 60 med 3,8 måneders median overlevelse.

En liten andel (9 %) av alle med metastatisk kolorektalkreft innehar såkalt mikrosatelittinstabilitet i svulstvevet. Disse har tilsynelatende meget god effekt av immunterapi. Det pågår randomisert studie med pembrolizumab vs. standard kjemoterapi i 1ste linje til denne gruppen (ved Ahus, OUS og St. Olavs Hospital).

De eldre ble også viet oppmerksomhet. Disse utgjør en stadig voksende gruppe. Dessverre er de eldre underrepresentert i studier. Utfordringen vil være å balansere gunstige effekter opp mot skadelige effekter. De eldre har ofte tilleggsfaktorer som i for liten grad blir kartlagt. Selv om man ser samme fordelene med kjemoterapi hos de eldre i subgruppeanalyser, kan fallhøyden være stor. En retrospektiv analyse av pasienter over 80 år behandlet med kjemoterapi viste at ca. 1/3 måtte avslutte pga. toksisitet og ca. 1/3 ble hospitalisert, og dette var uavhengig av om behandling ble gitt doseredusert. Imidlertid så man at baseline polyfarmasi (>5) var assosiert med økt risiko for hospitalisering. Videre ser man at hospitalisering av eldre ofte forårsaker irreversibel nedsettelse av funksjonsnivå. Nordic 9 studien sammenligner doseredusert kombinasjonskjemoterapi mot fulldosert S1 til eldre pasienter (> 70 år) med metastatisk kolorektalkreft.

Til slutt fikk vi en oppdatering om TAS-102. Dette er en kombinasjon av trifluridin og tipiracil til oralt bruk som har vist nytte i 3dje- eller 4de linjes behandling av metastatisk kolorektalkreft og er godkjent i Sverige per oktober 2016.

Vi hadde gleden av å ha med oss Rob Glynne-Jones (Mount Vernon Cancer Center, Storbritannia) videre i vårt faggruppemøte. Han holdt et interessant og engasjerende innlegg om neoadjuvant behandling ved lokalavansert kolorektalkreft i plenumsesjonen før lunsj. Nå holdt han et innlegg om **adjuvant behandling av rektumcancer**. I følge ham bør rektumcancerpasienter som har gått til umiddelbar kirurgi og ev. også de som er operert etter kort stråleterapi vurderes for adjuvant kjemoterapi etter samme

retningslinjer som ved cancer coli. Når det gjelder de som har gjennomgått neoadjuvant radiokjemoterapi er det sannsynligvis undergrupper som har nytte av dette. Dog er det behov for bedre risikostratifisering. Pasienter med komplett patologisk respons har god prognose og sannsynligvis ingen tilleggsvinst. Pasienter med partiell respons har intermediær risiko og usikker effekt. Pasienter med manglende respons på neoadjuvant radiokjemoterapi har dårlig prognose, og det er lite sannsynlig de vil ha effekt av adjuvant kjemoterapi. Det anbefales å vurdere den postoperative histologien framfor den preoperative. Vurder adjuvans til ypN+. Oppstart så snart som mulig etter kirurgi.

Marianne Guren holdt et innlegg om **rektumcancer, stråleterapi og utfall**. Vi fikk presentert resultat fra siste årsrapport for nasjonalt kvalitetsregister for kolorektalkreft. Oppsiktsvekkende er det at det er nokså store regionale variasjoner i bruk av neoadjuvant radiokjemoterapi ved rektumcancer, fra 30 – 50 %. Dette til tross for at vi har felles nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk og behandling. Vi fikk også illustrert at Norge og Sverige har like resultat hva gjelder overlevelse og lokale recidiv ved rektumcancer selv om vi har forskjellig bruk av radiokjemoterapi. I Sverige har det vært tradisjon for å gi kort radioterapi neoadjuvant (5 Gy x 5) med umiddelbar kirurgi, og større andel av svenske pasienter mottar neoadjuvant radioterapi. Sentralt spørsmål er hva som er den optimale andelen av pasienter som bør ha neoadjuvant behandling og hvilket regime. Vi fikk en oppdatering om pågående neoadjuvante studier, både Stockholm III og Rapido.

Siste økt var viet nye **nasjonale handlingsprogrammer**. Marianne Guren, Øyvind Hauso og Hans Wasmuth holdt hvert sitt innlegg om nasjonalt handlingsprogram for hhv. anal cancer, neuroendokrine svulster og svulster i tynntarm. De to første er nye av sitt slag, og for det siste er det gjort en omfattende revisjon. Alle forventes offentliggjort over nyttår.

For analkreft er det ingen store endringer i behandlingsanbefalinger, men kontrollopplegget forenkles, i hvert fall for de med sykdom i tidlig stadium. For neuroendokrine svulster er det de nordiske retningslinjene som ligger til grunn. For neuroendokrine midgut svulster kommer isotopbehandling med Lutetium høyere opp på behandlingsalgoritmen basert på Netter 1 studien. Nok en gang etterlyses dette behandlingstilbudet i Norge. Fortsatt er det slik at disse pasientene må sendes til Sverige eller Danmark for slik behandling. Handlingsprogrammet for tynntarmssvulster er lagt opp litt annerledes enn øvrige handlingsprogram. Man tar for seg konseptet svulst i tynntarm og hvordan best håndtere dette. Ofte har man ingen histologi på forhånd, og ofte står man overfor en akutt situasjon. Da er det viktig at dette håndteres kirurgisk korrekt slik at man bl.a. unngår behov for gjentatt kirurgi. Avhengig av histologi henvises til respektive handlingsprogram (f.eks. sarkom ved GIST, lymfom eller neuroendokrine svulster).

◀ Siste økt var viet nye nasjonale handlingsprogrammer. Marianne Guren, Øyvind Hauso og Hans Wasmuth holdt hvert sitt innlegg om nasjonalt handlingsprogram for hhv. anal cancer, neuroendokrine svulster og svulster i tynntarm.

Annonce

Annonce

Referat: Lymfom gruppemøte



Av Karin Inger Martina Fahl Wader, overlege, St. Olavs Hospital

Årets lymfomprogram ble innledet av Unn-Merete Fagerli ved Kreftklinikken, St Olavs Hospital med en fin oversiktsforelesning om ”**State of the art**” **behandling av Hodgkins lymfom**. Vi fikk en systematisk gjennomgang av biologi, diagnostikk og prognostiske faktorer. PET/CT har gitt ny presisjon i stadieinndeling og responsevaluering, og åpner for responstilpasset behandling. Resultatene av flere store studier i regi av den tyske Hodgkingruppen, blant annet HD10, HD11 og HD14, den britiske RAPID-studien og RATHL-studien har gitt ny systematisk kunnskap. I tillegg har nye behandlingsmuligheter, spesielt introduksjon av Brentuximab-vedotin og PD1-hemmere, bidratt til en endring av Hodgkinlandskapet de siste årene. En randomisert fase 3-studie (AETHERA) har vist bedring i progresjonsfri overlevelse på nær 20 % ved å gi Brentuximab-vedotin vedlikeholdsbehandling til pasienter med høy risiko for residiv etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte.

Klassisk Hodgkins lymfom kjennetegnes ved amplifikasjon og andre avvik på kromosom 9p24.1, ledende til overekspresjon av PD-L1 og PD-L2, noe som gjør Hodgkins lymfom til en aktuell kandidat for hemming av PD-1-aksen. Resultat av pågående studier er nå underveis, blant annet Keynote 087-studien hvor Pembrolizumab har gitt totale responsrater på over 60 % i tidligere tungt behandlede og kjemoresistente pasienter, og gir håp om nye behandlingsmuligheter i fremtiden.

Bodil Kavli fra Institutt for kreftforskning og molekylær medisin ved NTNU holdt et spennende innlegg om **AID og genomisk uracil; kilde til mutasjon og utvikling av B-cellelymfom**. Enzymet activation-induced cytidine deaminase (AID) forårsaker mutasjoner gjennom deaminering av cytosin til uracil i DNA (genomisk uracil). Gjennom deaminering av cytosin til uracil i immunoglobulinene, initieres somatisk hypermutasjon og klasse-switch rekombinasjon. AID er derfor sentral i germinalsenterreaksjonen og har en nøkkelrolle i det adaptive immunforsvaret. Uregulert AID kan også mutere andre gener, og er sentral i utviklingen av blant annet B-cellelymfom. Regulering av AID og AID-generert genomisk uracil og rolle i utvikling av kreft er i fokus for forskningen til Bodil Kavli og medarbeidere og vi fikk en flott gjennomgang av etablert kunnskap og nye forskningsdata på området.

Fortsettelsen av programmet var klinisk orientert. Martin Maisenholder presenterte en interessant pasientkasuistikk fra Kreftklinikken ved UNN, med fokus på infeksjonsproblematikk hos en pasient med AIDS-relatert lymfom. Hanne Bersvendsen fra Kreftavdelingen UNN presenterte sitt forskningsprosjekt om

Seineffekter etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte for lymfom. I 2015 er nær 12000 personer i livet med en aktuell eller tidligere lymfomdiagnose i Norge. 40 % lever >10 år etter diagnose (data fra kreftregisteret). Mange lever med helseplager etter gjennomgått behandling. En nasjonal etterundersøkelse i 2011 så på utkomme hos pasienter behandlet med høydosebehandling med autolog stamcellestøtte for lymfom i Norge, og det aktuelle forskningsprosjektet tar utgangspunkt i dette arbeidet. HMAS-overlevende har klart økt risiko for hjertekarsykdom, sykdom som i en viss grad lar seg påvirke av en sunn livsstil. Bersvendsen skal undersøke i hvilken grad HMAS-overlevende har kunnskap om seineffekter, og om det er noen sammenheng med deres livsførsel. I tillegg skal hun undersøke gonadefunksjon hos den mannlige gruppen, og kartlegge seksualfunksjon som seineffekt etter HMAS. Oppmerksomhet rundt seineffekter etter kreftbehandling er økende, og var viet en egen sesjon ved årets Onkologisk Forum.

Arne Kolstad ved Avdeling for kreftbehandling ved OUS/ Radiumhospitalet presenterte den norske erfaringen med **Allogen transplantasjon av lymfom**. I Norge er nå over 100 lymfompasienter behandlet med allogen transplantasjon, i all hovedsak med redusert kondisjonering. Graft versus lymfom-effekten har etter hvert god støtte i mange fase II-studier og EBMT-materialer. Kolstad presenterte resultater fra gjennomgang av 85 lymfompasienter behandlet med allogen transplantasjon frem til september 2015. De norske resultatene er på linje med internasjonale data, og bekrefter at man ved nøye utvelgelse kan kurere opp mot halvparten av lymfompasienter, men behandlingsrelatert mortalitet forblir høy, med non-relapse mortality på rundt 20 %. Graft versus lymfom-effekten varierer mellom de ulike lymfomentitetene, og resultatene av allogen transplantasjon er best ved indolente lymfomer, mantelcellelymfom og T-cellelymfomer.

Ida Holmseth Heien, kvalitetsansvarlig vikar ved Kreftregisteret, avsluttet med **Kreftregisterets årsrapport for lymfom og lymfoide leukemier**. Kreftregisterets behandlingsskjema for lymfom og lymfoide leukemier er nå tatt i bruk og skal sendes innen 1 år etter start av førstelinjesbehandling.

Referat: Faggruppemøte Norsk Bryst Cancer gruppe (NBCG)



Av Steinar Lundgren, , overlege, St. Olavs Hospital, professor, NTNU

Hanne Dillekås fra Haukeland sykehus presentert spennende data fra deres studie (Dillekås H 2016) som analyserte faren for residiv, muligens provosert av brystrekonstruksjon (stimulering av ”dormant” mikrometastaser) hos brystkreft pasienter. Det kunne se ut som at tidligere rekonstruksjon var bedre enn sen rekonstruksjon (også vist av Isert AE 2011), men mere forskning er nødvendig for å belyse dette bedre.

Diskusjon etterpå omkring rekonstruksjon og tilbakefall med kirurg/overlege Schlichting.

Onkolog/Professor Per Eystein Lønning gav oss viktig informasjon omkring utfordringene ved adjuvant endokrin behandling av pre- og perimenopausale brystkreftpasienter. Han pongterte at østrogen måle-metoden var ikke brukbar for brystkreftpasienter og burde forbedres.

Guro Giskeødegård fra MR Cancer gruppe, Trondheim (leder prof Tone Frost Bathen) viste hva vevsprøveanalyse fra brystkreftpasienter operet i Molde og St. Olavs Hospital (biobank med ca 1000 vevsprøver) ved hjelp av MR spektroskopi. Forskjellige metabolittmønster kan gi nyttig informasjon om prognose og muligens prediktiv informasjon. Av samme vevsprøve kan det også utføres genanalyse.

Vi fikk også nyttig innspill omkring brystkreftpasienters formening om forskning og kunnskap om brystkreft fra Kreftforeningen

(Ole Aleksander Opdalshei) og Brystkreftforeningen (Ester Johanne Sande).

Onkolog Hans Petter Eikesdal fra Haukeland sykehus informerte om prognostiske og prediktive faktorer for valg av adjuvant system-behandling ved brystkreft. Spesielt fokus på brukt av proliferasjons-markøren Ki67, som vil få noe mindre betydning fremover.

Leder av NBCG Bjørn Naume gjennomgikk det viktigste som ble diskutert på AU-og Styringsgruppemøte i NBCG dagen før Onkologisk Forum. Det vil komme inn i det reviderte Handlingsprogrammet for brystkreftbehandling som vil foreligge i begynnelsen av 2017. Spesielt gjelder det nye retningslinjer for medikamentell behandling for adjuvant behandling.

Avslutningsvis fikk vi et viktig innspill fra leder av Kreftregisteret Giske Ursin i hennes foredrag: Hormontilskudd og brystkreftutvikling – fører det til snille svulster? – og – Hvordan kan Kreftregisteret hjelpe brystkreftpasientene i fremtiden? Her presenterte hun resultater fra kobling av Kreftregisteret og Reseptregisteret for å se på effekten forskjellig østrogenbruk og utvikling av forskjellig type brystkreft (Roman M 2016). Hun inviterte også til mer bruk av data fra Kreftregisteret for å belyse andre kliniske problemstillinger. Noe som vil være betydelig bedre når registrering i brystkreftregisteret (NBCR) blir mere fullstendig.

Referat: Faggruppemøtet i nevroonkologi



Av Tora Skeidsvoll Solheim, St. Olav

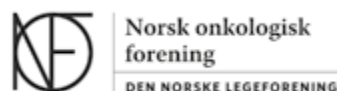
Faggruppemøtet i nevroonkologi var i år godt besøkt, og både onkologer, nevrokirurger, endokrinologer, nevrologer, patologer, radiologer og sykepleiere var tilstede.

Hovedtemaet i år var det Nasjonale handlingsprogram for behandling av hjernesvulster. Dette handlingsprogrammet har vært under bearbeidelse i noen tid og forventes ferdigstilt i ila første halvår av 2017. Torstein Meling (Nevrokirurg, Rikshospitalet) gjennomgikk Meningeom kapitlet, Rupavathana Mahesparan

(Nevrokirurg, Haukeland Sykehus) fortalte om hjernemetaster, Anders Jørgensen (Endokrinolog, Rikshospitalet) diskuterte kapitlet om hypofyseadenomer, Ole Solheim (Nevrokirurg, St.Olavs Hospital) gjennomgikk håndtering av lavgradige gliomer, Petter Brandal (Onkolog Rikshospitalet) la frem kapitlet om høygradige gliomer og Anette Storstein (Nevrolog, Haukeland Sykehus) diskuterte det generelle kapitlet som bla omfatter bilkjøring, rehabilitering og epilepsi behandling.

På slutten av møtet la Petter Brandal frem status for et nasjonalt nevroonkologisk/nevropatologisk prosjekt samt gjennomgikk pågående kliniske studier på CNS tumores.

Årets Onkolog 2016



Prisen for 2016 ble tildelt Ingvil Mjaaland, Universitetssykehuset i Stavanger. Ingvil er utdannet i Tyskland, Universitetet i Würzburg, og tok sin spesialitet i Tyskland med hovedfokus innen stråleterapi, «Strahlentherapie und Onkologie». Hun avla også sin doktorgrad i Tyskland.

Ingvil er en av få i Norge som har en solid stråleterapi bakgrunn, hvilket hun tok med seg da hun begynte i Stavanger i 1994. Stavanger var den første klinikk som utfordret universitetsmiljøene i Norge med hensyn på tilgang på desentralisert stråleterapi, og det var ikke helt uten sverdslag at Stavanger satte i gang. I etableringen av stråletilbudet i Stavanger har Ingvil vært helt sentral. Hun tok med seg tysk disiplin og grundighet. Hun er systematisk og Stavanger var den første stråleterapi avdeling i Norge som tilbød pustestyrte stråling ved brystkreft. Kvalitetssikring av data er publisert som viser at dette er en teknikk som bør bli standard, hvilket det er blitt og de andre avdelinger i Norge har kommet etter. Ingvil har spesiell interesse for brystkreft og har vært sentralt medlem i NBCG fra 90-tallet.

Ingvil er interessert i formidling og undervisning og har siden 2010 vært medlem av Spesialitetskomiteen i onkologi, de siste 3 år som leder. I relasjon til revideringen av spesialistutdanningen som HOD nå gjennomfører har alle Fagmedisinske Foreninger og Spesialitetskomiteer gjort en formidabel jobb med å utarbeide nye læringsmål for alle spesialiteter. Spesialitetskomiteen i onkologi har levert sammen med de andre spesialitetskomiteer for andre fagområder, som gjør at Legeforeningen og de ulike Fagmedisinske Foreninger trolig fortsatt kommer til å ha et hovedansvar for spesialistutdanningen. At vår spesialistkomite har levert er ikke minst på grunn av solid ledelse fra Ingvil.

Ingvil har ca 40 publikasjoner i peer review tidsskrifter og holder et høyt faglig nivå.

Ingvil er en verdig kandidat som Årets onkolog, og så var det meget morsomt at vi klarte å holde utnevnelsen hemmelig helt til festmiddagen på årets Onkologisk Forum! Styret gratulerer!

Styret gratulerer!

Med vennlig hilsen
Styret i Norsk Onkologisk forening

Tidligere vinnere av årets onkolog:

2015
Tor Jensen
Sykehuset Telemark, avdeling Skien

2014
René van Helvoirt
Sykehuset Sørlandet Kristiansand

2013
Jan Folkvard Evensen
Oslo Universitetssykehus,
Radiumhospitalet, Oslo

2012
Knut Fjæstad
Sykehuset Innlandet, Hamar

2011
Arne Solberg
St. Olavs Hospital, Trondheim

Æresmedlem NOF 2016



*Styret og NOF
gratulerer!*

Steinar Aamdal

Steinar har sin grunnutdanning fra Østerrike og Tyskland. Han begynte på Radiumhospitalet i 1976, og har vært der siden, med unntak av noen år utenlands. Doktor graden ble tatt i 1986 ved OUS. Han ble spesialist i onkologi fra 1987. De første år hadde han ansvar for lungekreft, men hele tiden har han vært interessert i tidlig utprøving, det vil si fase I og II studier. Fra 1996 har han ledet Avdeling for Utprøvende Kreftbehandling ved DNR. Interessen for malignt melanom (MM) har han hatt i alle år. Den dystre prognosen for MM tok han med seg inn i fase I og II studier. DNR var den eneste avdeling i Norge som regelmessig kjørte fase I studier, som i seg selv er utfordrende med hensyn på den toksisitet pasientene utsettes for. Og mange pasienter med MM ble inkludert i fase I og fase II. Hans interesse for immunterapeutisk tilnærming for melanom har han hatt i > 20 år. Derfor har Steinar gledet seg voldsomt over den immuno-onkologiske revolusjon vi har opplevd de siste 5 år. Han var tidlig ute, og siden gjennombruddet i 2011 med ipilimumab har han vært en svært tydelig talsperson i det offentlige for tidlig bruk av disse medikamentene til norske pasienter. Hans frustrasjon over prosessen i Norge med kost-nytte analyser før godkjenning, og dermed sen tilgang, har han kjent mye på og verbalisert i media. Steinar var sentral i prosessen som medførte at ipilimumab ble innført ved MM forutsatt inklusjon i en fase IV studie, den såkalte Støre studien. Og hans engasjement har ikke vært mindre etter gjennombrudd med PD 1 og PD L1 hemmere. Av helsebyråkrater er han nok ansett som brysom på grunn av hans engasjement for tidlig tilgang av nye kreftmedikamenter, men hans engasjement er genuint og ekte.

Steinar ble professor i 2000. Han har vært leder av Norsk Lungekreft Gruppe og Norsk Melanom Gruppe i mange år. Han har vært sentral i EORTC early clinical trial group i flere år. Han har publisert > 100 publikasjoner referert i PubMed. Flere artikler innen lungekreft er sentral i dagens internasjonale retningslinjer, og han har svært mange publikasjoner innen immuno-onkologi. I øyeblikket, når dette skrives, sitter Steinar i en seilbåt utenfor Oman og nyter livet. Han er ungdommelig og sprek, og ser ut akkurat som han gjorde for 20 år siden.

Vinneren av Onkologisk Forum Ung Forsker pris 2016

Av Per Eystein Lønning, Professor, Haukeland universitetssjukehus



Stian Knappskog

Stian Knappskog, f. 1977, ble tildelt «Ung Forsker»-prisen på Onkologisk Forum 18/11-2016. Han er utdannet molekylærbiolog fra Universitetet i Bergen (UIB) i 2003, og tok dr-graden samme sted i 2007. Etter dette har han vært postdoktor, og senere seniorforsker. Fra 2009 har han hatt arbeidssted ved Mohn Kreftforskningslaboratorium.

Stian Knappskogs forskningsaktivitet har vært konsentrert rundt biologiske forandringer ved brystkreft, med hovedvekt på mekanismene bak kjemo-resistens. Han har i det vesentlige arbeidet med translasjonelle studier der man har identifisert biomarkører i humane svulster, men har også arbeidet med eksperimentelle studier for kartlegging av virkningsmekanismer. Sammen med andre medlemmer av brystforskningsgruppen ved Mohn kreftforskningslaboratorium, og eksterne samarbeidspartnere, har han kartlagt viktige genetiske forandringer som bidrar til nedsatt følsomhet spesielt mot behandling med anthracycliner ved brystkreft. I 2011-2012 var han i et år utvekslings-fellow ved Sanger-instituttet i Cambridge der han arbeidet med next generation sequencing, noe som har resultert i medforfatterskap på en rekke publikasjoner i høy-impact journaler, og framfor alt samarbeidsprosjekter der denne teknologien har blitt anvendt på bergensgruppens egne biobanker. Han har dessuten arbeidet med ulike genvarianter (SNP's) som risikofaktorer for ulike kreftformer, i tillegg til epigenetikk. Han har så langt vært medveileder på 3 kandidater som har fullført sin dr-grad, og er i øyeblikket hoved / medveileder for i alt 7 dr-grads kandidater. Totalt har han publisert 66- arbeider, og har sin unge alder til tross, oppnådd til nå > 2.000 citeringer i Web of Science.

Vi gratulerer Stian med prisen!

ESTRO kurs, Wien 2016

«Hematological malignancies»

Dagens lymfombehandling er multimodal og skreddersydd for den enkelte pasient. Strålebehandling er fortsatt en viktig modalitet i både kurativ og palliativ behandling. Med økt bevissthet om seneffekter, samtidig som man vil opprettholde god kurasjonsrate, har moderne strålebehandling tatt i bruk nye teknikker for å begrense både volum og doser.

Av Trine Husby og Andreas Haaland, St. Olavs Hospital

Strålebehandling av lymfomer har gjennomgått en betydelig utvikling siste tiår. Dagens teknikker er basert på nøyaktig stadieinndeling med avansert billediagnostikk og mer presise responsevurderinger. Studier har vist at mer moderate stråledoser gir like god effekt som tidligere brukte høyere doser og man har fått gode hjelpemidler i form av pustestyring, bildestyrt strålebehandling (IGRT) og intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT). Dette har medført at man nå kan gi mer konform behandling, hvor tidligere store volum («Extended field» som kappefelt og omvendt Y felt og «Involved field») er erstattet med mindre volum («Involved site» og i noen tilfeller «Involved node») som gir lavere strålebelastning på normalt vev og mindre akutte bivirkninger og seneffekter. ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology), i samarbeid med ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) arrangerte 31.08 - 03.09 det relativt nye kurset i behandling av hematologiske maligniteter i Wien hvor moderne strålebehandling av lymfomer er i fokus. Vi var to leger i spesialisering fra St. Olavs Hospital som fikk mulighet til å reise dit med støtte fra NOF.

Kurset ble holdt på et hotell rett utenfor sentrumskjernen av Wien. Det var et tettepakket faglig program fra tidlig morgen til sen ettermiddag onsdag til lørdag. Første kveld ble det også arrangert felles middag i byen. Kurset hadde gjennomgående svært god kvalitet på forelesere og innhold. Foreleserne var kjente navn som har publisert mye på emnet inkludert viktige oversiktsartikler som er å finne i International Journal of Radiation Oncology*Biophysics («Red Journal»). På forhånd fikk man tilgang til 2 kasuistikker hvor man skulle tegne inn målvolym i ESTROs web-baserte tegneprogram. Videre ble man oppfordret til å ta med egne kasuistikker for felles diskusjoner. Forelesningene var av ulike typer. Det var introduksjonsforelesninger i de fleste entiteter innen Hodgkins lymfom og nodale samt ekstranodale indolente og aggressive non-Hodgkin lymfomer. I disse gikk man i relativt god detalj gjennom historikk og viktige studier som danner bakgrunn for dagens behandling, både medikamentell behandling og strålebehandling. Videre var andre forelesninger mer fokusert på volum, dose og teknikker, med god gjennomgang av blant annet pustestyrte teknikker, IGRT og IMRT samt PET-CT basert doseplan. Det var satt av tid til interaktive paneldiskusjoner med kasuistikker presentert både fra forelesere og deltagere. Seneffekter



Inntrykk fra kurset.

av behandlingen ble omtalt og diskutert. Det var også en sesjon med målvolyminn-tegning som ledet til mange gode diskusjoner. De fleste foreleserne var til stede under hele kurset og deltok aktivt i diskusjoner, både i forelesningene og pausene. Nivået var veldig passende for oss som har jobbet noen år med behandling av lymfomer og med noe erfaring fra stråleterapi. Foruten en håndfull kliniske onkologer var de fleste deltagerne stråleonkologer som nok i mindre grad enn oss er med på hele behandlingsforløpet. Ca. 50 deltagere fra alle verdensdeler var tilstede.

Vi fikk mye ut av kurset som var vel organisert og med faglig høy kvalitet. Det ga absolutt mersmak for videre arbeid og fordypning i faget. Vi vil oppfordre alle som jobber med strålebehandling av lymfomer til å ta kurset ved en senere anledning som et verdifullt supplement til Nasjonale Retningslinjer og obligatoriske kurs.

Møterapport fra World Conference 2016

Lung Cancer (WCLC)

WCLC 2016 ble arrangert for 17 gang i Wien av IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer). Fra nå av er dette en årlig konferanse som i år samlet over 7000 deltakere fra mer enn 100 land. Neste års konferanse er i Japan.

Av Kjersti Hornslien, Lungeonkolog, Avdeling for kreftbehandling-Ullevål. Oslo Universitetssykehus HF

Jeg var så heldig å kunne delta etter tildeling av reisestipend fra Onkologisk Forening. Wien er en storby med nær 1 mill innbyggere, en by med rik historie og mye kulturliv. Kollektivnettverk er godt utbygget og reiseveien til konferanse området var godt merket på alle T-banestasjoner.

Tradisjonelt kan man delta på betalte 'meet the professor' foredrag i beste frokosttid, jeg deltok ikke på dette. Det var nok av parallelle sesjoner resten av dagene til å få mye faglig påfyll. Konferansens 3 hovedtema var Active prevention (røykeslutt og tidlig screening), Accurate diagnose (Ny TNM klassifikasjon og flere molekylære patologiske analyser) og Advanced care (kirurgi, stråleterapi og immunterapi). Helt dominerende i konferansen var Immunterapi og behandling innenfor alle de så langt kjente mutasjoner innenfor lungekreft (EGFR, ALK, ROS 1 etc). Det var presentasjoner av mange lovende fase 1 og 2 studier innenfor alle subtyper lungekreft, ikke-små celler, nevroendokrine, mesotheliom, små celler og thymom. Langt de fleste studier var innenfor kategorien immunterapi. TNM klassifikasjon 8 ble godt presentert og gjennomgått. For oss i hverdagen blir det nå tydeligere skiller etter tumorstørrelse, samt differensiering mellom 1 eller flere N1 og N2 stasjoner. Dette får innvirkning mht. operabilitet og adjuvant behandling.

Immunterapi vil utvilsomt gagne mange av våre lungekreftpasienter, i underkant av 20 % vil ha respons mens 50 % vil ha tidlig progresjon. (Checkmate 017 og 057 ref). Konferansen belyste i liten grad 'den vanlige europeiske pasienten' med lav eller ingen PD-L1 uttrykt og uten mutasjoner eller rearrangeringer, jeg savnet dette. Slike konferanser er allikevel viktig, det er et møtested for alle oss om arbeider med lungekreft og det inviterer til multidisiplinært samvær til lunsj og middag. Jeg talte minst 20 nordmenn (det var sikkert flere) og man kan ikke være i Wien uten å spise schnitzel, kaker, være i operaen, gå på museum, spise en pølse på gata, drikke en lokal vin eller besøke et julemarked.

Vårt multidisiplinære kveldsmøte tirsdag 06.12 besto av thoraxkirurg, sykepleiere, lungeleger og onkologer, en radiolog hadde anbefalt restauranten men var ikke tilstede.



Fv.: Lars Jørgensen, Mette Sprauten, Lars Fjellbirkeland, Nina Helbekkmo, Martin Petersen, Astrid Karlsson, Kjersti Hornslien, Øystein Fløtten, Trine Oksholm og Kari Jørgensen.



Fv.: Kjersti Hornslien, Øystein Fløtten, Lars Jørgensen, Mette Sprauten, Lars Fjellbirkeland og Nina Helbekkmo.

Referanse

Checkmate 017: Bramer et al N Engl J Med 2015; 373:123-13
Nivolumab versus docetaxel in advanced Squamous NSCLC .
Checkmate 057: Borghaei et al N Engl J Med 2015;373:1627-1639.
Nivolumab versus docetaxel in advanced Squamous NSCLC

ESTRO kurs, Firenze 2016

Hode-hals-kreft

Det årlige ESTRO-kurset innen behandling av hode-hals-kreft ble i år lagt til idylliske Firenze i det nordlige Italia, juni 2016. Regionhovedstaden i Toscana bød på strålende sol i behagelige temperaturer. Dyktige og engasjerte forelesere bidro til en særdeles velorganisert, strukturert og nyansert gjennomgang av behandlingsprinsipper, med hovedvekt på strålete-rapi, og nytt innenfor dette fagfeltet.



Av Thuy-Tien Maria Huynh, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus

Radioterapi har en dominerende rolle i behandlingen av hode-hals-kreft. Det var derfor ikke uventet at forsamlingen på rundt 100 deltakere hovedsakelig bestod av målgruppen stråle-onkologer (radiation oncologists). Dr. Ása Karlsdóttir (Haukeland Universitetssykehus) og undertegnede (Oslo Universitetssykehus) fant veien fra Norge, begge med hode-hals-kreft som interessefelt.

Det fire dagers lange kursprogrammet var omfattende og intensivt. Innledningsvis fikk vi en oppfriskning i hode-hals-anatomi med fokus på halsglandelstasjoner. Tilgjengelige diagnostiske hjelpemidler ble grundig gjennomgått inkludert vurderinger rundt fordeler, begrensninger og utfordringer. Videre fulgte systematiske oversikter basert på oppdatert kunnskapsgrunnlag og empiri. Epidemiologiske data, prognostiske faktorer, utredning og multimodal tilnærming ved primær behandling ble detaljert skissert for henholdsvis cancer i naso-, oro- og hypopharynx, larynx, cavum oris, spyttkjertler samt sinonasal cancer og cancer origo incerta. Foreleserne balanserte fint mellom kirurgiske prinsipper og betydningen av radioterapi, både i primær og postoperativ setting. Primær akselerert og hyperfraksjonert radioterapi har vist økt lokoregional kontroll sammenlignet med konvensjonelle stråleregimer. Cystostatika spiller en mindre rolle ved kurativt rettet terapi i denne pasientgruppen, men ble på ingen måte uteglemt i diskusjonen. Det ble referert til dokumentasjon som viser at overlevelsesgevinsten ved platepitelcarcinom (90 % av tilfellene) i hode-hals-gebetet er knyttet til kjemoterapi gitt konkomitant til strålebehandling, utelukkende for sykdomstadium III og IV. En slik sammenheng er foreløpig ikke dokumentert for neoadjuvant og adjuvant kjemoterapi.

Det ble også viet oppmerksomhet til håndtering av lokoregionale residiv og fjernmetastatisk sykdom.

Pasientkasuistikker ble fremlagt i tilslutning til hvert hovedemne og skapte grunnlag for fruktbare plenumsdiskusjoner og refleksjoner. Visse forskjeller i behandlingsskikk på tvers av sentre og landegrenser samt utfordringer i pasientbehandlingen ble behørig drøftet.



Øverst ser vi vakre Firenze i morgensolen og under elven Arno.

Spesielt interessant var diskusjonen rundt humant papillomavirus (HPV)-positivitet og hode-hals-cancer. Som kjent, er høyrisiko HPV, inkludert type16, assosiert med utvikling av kreft i oropharynx (tonsiller, tungebasis og bakre svelgvegg), gjerne hos (yngre) pasienter i fravær av risikofaktorene tobakksrøyking og høyt alkoholkonsum. Erfaringene så langt tilsier høyere radiosensitivitet og bedret behandlingsrespons i denne subpopulasjonen. Det er vist bedret progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse ved både primær radio(kjemo)terapi og salvage kirurgi. På nåværende tidspunkt har trenden ikke medført endring i terapianbefalinger ved HPV-relatert oropharynxcancer, men foreleserne spår en mulig de-eskalering på sikt. Det er imidlertid forespeilet nær forestående endringer i stadie-bestemmelsen av HPV-positiv oropharynxcancer i henhold til TNM-klassifisering.

Foreløpig er det ikke funnet sikker assosiasjon mellom HPV-16-positivitet og cancerutvikling i øvrige hode-hals-lokalisasjoner.

Et omfattende arbeid med mål om å standardisere inntegning av strålefelt ved hode-hals-kreft ble initiert i år 2000. Bakgrunnen var den store variasjonen blant klinikere i bestemmelsen av målvolum, spesielt gjaldt dette inntegning av halsglandelstasjoner. Anatomiske begrensninger ble definert, konsensus-basert, og bygget på kunnskap om spredningsmønster og risiko for strålebetinget normalvevstoksisitet. Siste oppdatering ble publisert i 2014; ”Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines” (1). På kurset ble disse retningslinjene presentert av artikkelens førsteforfatter. Han kommenterte også enkelte forhold som foreløpig ikke er konkretisert i publikasjonen og som er planlagt belyst i fremtidige revisjoner.

I forkant av kurset ble alle deltakere bedt om å gjennomføre en praktisk tegne-øvelse via ESTROs inntegningsprogram. Vanlige problemstillinger og utfordringer ble demonstrert og kommentert under felles gjennomgang av ”hjemmelekse”.

Viktigheten av multidisiplinær tilnærming ble for denne heterogene diagnosegruppen vektlagt gjennom hele kurset. Både sykdomsrelaterte forhold, risikostratifisering og pasientrelaterte faktorer bør alltid ligge til grunn for tverrfaglige beslutninger rundt terapivalg.

Dette kurset anses meget nyttig for onkologer med interesse for hode-hals-kreft. Anbefales på det sterkeste!

FROM CELL TO TECHNOLOGY
— AN EXERCISE ONCOLOGY SYMPOSIUM

UNIVERSITY OF AGDER

Thursday 2nd of February 2017,
from 10.00-17.15 University of Agder, Kristiansand

PROGRAM

09.30 – 10.00 Beverages, fruit and socializing

10.00 – 10.05 Welcome and general information by Sveinung Berntsen

10.05 – 10.30 Pernille Højman, Centre of Physical Activity Research, Copenhagen University Hospital «Molecular mechanisms linking exercise and cancer»

10.30 – 10.55 Truls Raastad, Norwegian School of Sport Sciences, Department of Physical Performance «Muscular adaptations to exercise in cancer patients»

10.55 – 11.10 Break

11.10 – 11.35 Elisabeth Edvardsen, Norwegian School of Sport Sciences, Department of Sports Medicine «Exercise training in cancer patients prior to surgery»

11.35 – 12.00 Lene Thorsen, Oslo University Hospital, Institute for Cancer Research «Physical exercise in patients with testicular and prostate cancer»

12.00 – 12.25 Line M. Oldervoll, Norwegian University of Science and Technology, Department of Social Work and Health Science «Physical activity in palliative cancer patients»

12.25 – 13.30 Lunch break

13.30 – 13.55 Laurien M. Buffart, VU-University Medical Center, Institute for health and care research «Individualizing physical activity guidelines to cancer patients, POLARIS»

13.55 – 14.20 Maïke Swegers, VU-University Medical Center, Institute for health and care research “Electrostimulation for muscle function - The METRIC-study”

14.20 – 14.45 Karianne Vassbakk Brovold, University of Agder, Department of Health and Sport Science «Increased physical activity levels during oncological treatment – feasible? »

14.45 – 15.05 Patient representative, Gry Reulfsen «Experiences of being physically active during chemotherapy – a patients’ perspective»

15.05 – 15.30 Hilde Lohne-Seiler University of Agder, Department of Health and Sport Science «Physical activity vs. physical exercise in elderly – valuable experiences applicable in the aging cancer population? »

15.30 – 15.45 «Short bout of physical activity...»

15.45 – 16.00 Break

16.00 – 16.25 Karin Nordin/Ingrid Demmelmaier, Uppsala University, Department of Public Health and Caring Sciences «Using behaviour change techniques to increase physical activity in patients with cancer»

16.25 – 16.50 Charlotte Kiland, University of Agder, Department of Public Health and Sports and Nutrition «Implementation of physical activity throughout the treatment trajectory - organizational barriers and facilitators? »

16.50 – 17.15 Rune Fensli, University of Agder, Department of Information and Communication Technology «Technological solutions to organizational barriers towards implementation of physical activity in a real-life setting»

REGISTRATION: <https://eras.uia.no/reg.php?id=1834> Fee: NOK 500,-

LHL

NIH

Oslo universitetssykehus

NTNU

VUMc

UPPSALA UNIVERSITET

ACTIVITY RESEARCH

Rigshospitalet

Uppsala University

Onkonytt 2 • 2016

80

81

Onkonytt 2 • 2016

European Hematology Association's kongress

European Hematology Association, EHA er den største hematologiske kongressen i Europa. I år ble den avholdt 9.-12. juni i Bella Center København som er det største kongress senteret i Skandinavia. Hva gjør en onkolog på hematologisk kongress...Norge er i en særstilling da vi har plassert ansvaret for behandling av lymfompasienter til onkologer. Der er hederlige unntak som blant annet Kristiansand, Stavanger og Bodø der hematologer har behandlingsansvar.

Av Hanne Bersvendsen, UNN

Jeg arbeider ved kreftavdelingen i Tromsø, der vi er tre stykker med hovedansvar for lymfombehandling; Martin Maisenhölder, Fredrik Sund og meg selv. Tusen takk Tone, for at vi alle tre fikk delta på EHA! Faglig sett blir utbyttet større når man uten opphold kan diskutere presenterte data opp mot egen praksis. Økonomisk var det ruinerende da København har svært utsøkte, svært dyre restauranter og reisefølget hadde en mer enn middels interesse for gode mat- og vinopplevelser. Men du og du så godt det var.

Vi er i en æra der "hunt for targets" og påfølgende design av medikamenter mot disse targets er i en rivende utvikling. Der er et enormt antall studier som undersøker effekt og sikkerhet av nye



Fredrik Sund på Bella Center.

medikamenter (fase 1) både i monoterapi og i kombinasjon med "gamle" medikamenter. Medikamentene testes som vanlig først ut hos de pasientene som har få eller ingen andre behandlingsvalg. De mest lovende medikamentene flyttes så fremover i behandlingslinjene og fase 2 og 3 studier. Innen lymfomforskning er det spesielt en enorm interesse for immunterapi: 1) Immunmodulatorer/IMiDs (eks. lenalidomid) 2) Monoklonale antistoff (eks rituximab, Ga-101) 3) immun sjekkpunkt hemmere, (eks nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab) og 4) CART-cells.

Dette blir en smakebit av de presenterte data som har, eller vil kunne få klinisk relevans ila kort tid. Jeg har valgt å fokusere mest på klassisk Hodgkin lymfom (cHL).

HODGKIN LYMFOM , klassisk Educational session

"Pathogenesis of Hodgkin lymphoma". Foreleser Ralph Küppers, Tyskland. Foreleser gikk gjennom utviklingen av Hodgkin og Reed-Sternberg/HRS cellene. Man har undret seg over hva som er opphavet til Hodgkin cellen og hvordan den multinukleære Reed-Sternberg cellen oppstår. Det er vist at HRS cellene har sitt opphav i modne, germinalsenter B-celler. De har derimot i all hovedsak tapt sin B-celle fenotype, og man har i studier sett at reekspresjon av B-celle uttrykket er toksisk for HRS cellen. Foreleser gikk gjennom hvilke genetiske mutasjoner som er påvist og hvilke konsekvenser dette har for patogenesen. Et eksempel var HRS-cellenes

evne til å skjule seg for immunforsvaret; mutasjon i B2M genet fører til at MHC klasse 1 ikke presenteres på celleoverflaten og cellen dermed ikke kan oppdages av cytotoksiske T celler. Det er vist at den mononukleære Hodgkin cellen starter på celledeling som fører til dannelse av ny kjerne, men istedenfor å dele seg helt smelter den sammen igjen og den bi- eller multinukleære Reed-Sternberg cellen er dannet, (Rengstl et al, Proc Natl Acad Sci USA 2013).

Der er studie fra Vandenberghe et al, Lancet Haematol 2015 hvor de har påvist DNA fra HRS celler i perifert blod. Foreleser mente at dette kan få betydning for oppfølging av HL pasienter i fremtiden. "Risk adapted treatment in early stage classic Hodgkin lymphoma". Foreleser Marc André, Belgia.

Prognosen ved tidlig stadium av klassisk Hodgkin Lymfom (cHL) er svært god, og man har blitt opptatt av å finne metoder og behandling for å bevare god kreftoverlevelse samtidig som seneffekter og dermed total overlevelse reduseres. Foreleser fokuserte på hvordan han mente man kan benytte PET-CT hos pasienter med begrenset cHL: Det er en sammenheng mellom resultat av PET-CT tatt etter 2 cellegiftkurer (PET-2) og progresjonsfri overlevelse (PFS), dette er vist både ved utbredt cHL (Gallamini JCO 2007) og begrenset HL (Rigacci Am J Hematol 2015). Foreleser var av den oppfatning at man basert på resultater fra EORTC-LYSA's H10 studie og RAPID



studien bør benytte PET-2 som verktøy for å avgjøre videre behandling for pasienter med begrenset HL, (Raemaekers JCO 2014; oral presentation ICML 2015; Radford NEJM 2015. Pasienter med negativ PET-2 kan ifølge foreleser behandles med kun kjemoterapi (3-4 ABVD kurer), men man må være klar over at det gir en viss reduksjon i PFS. Foreleser mener at pasienter med positiv PET-2 bør få intensivert kjemoterapi (escBEACOPP x 2) og strålebehandling, da det gir bedring i 5 års PFS fra 77% til 91%, p = 0.002, p = 0.62 for overall survival, (abstract presentert på ICML, Lugano 2015.)

Kommentar: Dette er diskutert i Norsk Lymfomgruppe i etterkant, og man finner ikke grunn til å anbefale at PET-2 basert behandlingsstrategi innføres. Årsaken er at behandlingsoppleggene i RAPID studien fraviker vår anbefaling og det er vanskelig å se hvordan vi skulle implementere resultatene i vår praksis. Der foreligger ingen endelig publikasjon for PET positive i EORTC studien og man bør avvente dette før behandlingsstrategi evt endres.

"New treatment approaches in HL in 2016", foreleser Aurer, Kroatia. Gammelt nytt: Brentuximab-Vedotin (BV) er cellegift koblet til CD30 monoklonalt antistoff som i monoterapi har vist seg å være svært effektiv som 2. eller senere linjes behandling. Responsvarigheten er derimot begrenset, muligens med unntak av de pasienter som oppnår komplett remisjon. BV forsøkes ut i kombinasjon med andre medikamenter. Nytt nytt: Hemmere av immun sjekkpunkt, nivolumab og pembrolizumab har gitt total responsrate (ORR) hos recidiv/refraktær cHL pasienter på respektive 87% og 65%. Nytt gammelt: Bendamustin har gitt ORR på 50 – 57%, og har i kombinasjon med BV gitt ORR på 94%.

Oral presentations

s106. Long term follow up of contemporary treatment in early stage hl. Updated analyses of the german Hodgkin study group hd7, hd8, hd10 and hd11 trials. – Studiene viste vedvarende god prognose for pasienter uten risikofaktorer behandlet med 2 ABVD kurer + 20 Gy IF-RT, 10 års PFS og OS er 87.2%

og 94.1% respektivt. Tilsvarende verdier for utbredt sykdom med risikofaktorer er på 83.3% og 90% prosent, dette er man ikke fornøyd med. 4 standard BEACOPP + RT 30 Gy er ikke bedre enn 4 ABVD + RT 30 Gy, men dersom man ønsker å redusere stråledose kan man gi 4 stBEACOPP + 20 Gy da det regimet har samme resultater som 4ABVD + 30 Gy. Der er en trend mot mer sekundær cancer hos de som hadde fått EF-RT vs IF-RT, basert på resultat fra HD8.

S793. CHECKMATE 205: A phase 2 study of nivolumab in patients with cHL following ASCT and Brentuximab-vedotin – Reed-Sternberg cellen har genetisk aberrasjon, 9p24, som fører til overekspresjon av programmert celledød-1 receptoren (PD-1) og ligandene PD-L1 og PD-L2. Hodgkin lymfom ser ut til på genetisk basis å være avhengig av en sterk PD-1 "pathway". Nivolumab er et 100% humanisert antistoff som binder til PD-1 og virker som en immun sjekkpunkt hemmer. Nivolumab ble gitt til pasienter med cHL som hadde recidiv etter HMAS og brentuximab-vedotin. Målsetningen var å undersøke sikkerhet og effektivitet.

80 pasienter ble inkludert, median alder 37 år, median 4 tidligere regimer. Ved median oppfølging p å 8.9 md hadde 29 pas (36%) avbrutt beh. Hvorav 13 pas pga tumorprogresjon og kun 4 pas pga bivirkning (AE). Der var en ORR på 66% (CR 8.8% og PR 57.5%). Alle utenom en responder hadde tumorregress >50%. Median tid til respons var 2.1 md og ved data cut-off hadde 62% av responderene fortsatt respons. 6 md PFS 77%, OS 99%. Pasientene opplevde en signifikant bedring i livskvalitet.

I denne pasientgruppen som har få behandlingsvalg er nivolumab assosiert med høye responsrater av god varighet.

S794. KEYNOTE-087: Multicohort phase 2 study of pembrolizumab for relapsed/refractory (r/r) cHL. Pembrolizumab er et antistoff som binder til PD-1 og hindrer interaksjon med PD-L1 og PD-L2 ligand. Dette er rapport fra fase 2 studie med målsetning om å undersøke responsrate, sikkerhet og toleranse for Pembrolizumab hos pas med r/r cHL (1: Primært refraktær og beh svikt på BV. 2: Recidiv etter HMAS og BV. 3:

Recidiv etter HMAS uten å ha fått BV.) Pembrolizumab gitt 200 mg iv hver 3. uke, median 6 kurer.

Ved data cut off var 60 pas i cohort 1 (65%) og 2 (35%) evaluerbar. Resultater i de respektive cohortene var: **ORR 70% og 80%, CR 20 % og 27%**. Vanligste bivirkninger (AE) var pyrexia 13%, diare 8%, fatigue, trombocytopeni, tørr hud, hoste. 3 pasienter opplevde grad 3 TRAE (neutropeni, colitt, diare, cytokine release syndrome, HZV infeksjon, økt amylase, lichen planus.

Kommentar HSB: PD-1 hemmer ved cHL er svært lovende, som vist i disse studiene der nivolumab eller pembrolizumab er brukt som >3.linjes behandling. Der pågår fase II studie med bruk av Nivolumab + BV i *første linje* gitt til eldre pasienter med nyoppdaget cHL . Der er også to studier som us kombinasjon av PD-1 hemmer i kombinasjon med BV gitt til R/R cHL. Under “plenary session” gikk P. Armand gjennom bruk av immun sjekkpunkthemmere ved Hodgkin lymfom. En har ikke tro på at immun sjekkpunkthemmere i monoterapi kan kurere pasienter med HL, men han hadde erfaring med å benytte medikamentet som bro til allo-tx. Det er likevel ikke på noen måte avgjort hvor i behandlingsrekken immunsjekkpunkt hemmere er mest nyttig.

Det blir spennende å følge utviklingen, og under kongressen var det også forelesere som fokuserte på at vi må lære oss å håndtere et nytt spekter av bivirkninger som er relatert til immune sjekkpunkt hemmere; pneumonitt, diare (colitt), utslett, transamnitt, fatigue.

Aggressivt Non-Hodgkin lymfom Educational session

“*Intravascular large B-cellelymphoma*”, *Ponzoni, Italy*. Intravaskulært storcellet B-cellelymfom (IVLBCL) er en sjelden variant av aggressivt B-cellelymfom der veksten av lymfomcellene hovedsaklig finner sted inni blodkarene. Tidligere ble diagnosen oftest stilt ved obduksjon da sykdommen har et svært aggressivt forløp, mens man i senere tid har blitt mer oppmerksom på sykdommen og stiller diagnosen tidligere. IVLBCL kan forekomme i alle organ, men lymfeknutene blir ofte spart. Pasientene presenterer seg oftes med feber av ukjent årsak, har



nevrologiske utfall og/eller hudforandringer. Man vet ikke hvorfor lymfomcellene har blodkar som predileksjonssted. Fenotypisk ligner IVLBCL hverken på ABC-DLBCL eller GCB-DLBCL.

“*Primary cutaneous B-cell lymphomas*”, Willemze, Netherlands. Foreleser gikk gjennom 2 av 3 erkjente undergrupper av primært kutane B-cellelymfom: 1) Primært kutant marginalzonelymfom. 2) primært kutant follikelsenter lymfom (PCFCL). 3) Primært kutant DLBCL, leg type (PCDLBCL, LT).

- PCFCL presenterer seg oftest med solitære eller gruppevis samlinger av plaque og tumors, oftest på issen, i pannen eller øvre trunkus. Behandles med stråleterapi til 30 Gy (i Norge gir vi 24 Gy). Ved recidiv kan man gi bom-bom (2 Gy x 2) eller av-vente behandling til pasienten får sympt-omer. 5 års sykdomsrelatert overlevelse er på 95%.

- PCDLBCL, LT presenterer seg som blå-røde tumors på legg, uni- eller bilateralt, i 15% av tilfellene affeksjon annet sted. Vanligst hos eldre. Kvinner affiseres hyppigere enn menn. Basert på gen ekspresjonsprofil og cytogenetiske forandringer har man funnet ut at PCDLBCL-LT er det kutane motstykke til ABC-DLBCL. Denne entiteten har et aggressivt forløp og bør behandles med R-CHOP (+ *strålebeh ifølge ILROG*). 5 års overlevelse 50 – 60 %.

Oral presentations

S797 Phase 1b study of pembrolizumab in patients with relapsed/ refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma: keynote-013 a multicenter experience

– Primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) har ofte 9p24 abberasjon med teoretisk forventet effekt av PD-1 hemmeren pembrolizumab (se s793-4 over for detaljer). I studien er pembrolizumab gitt til pasienter med recidiv av PMBCL etter HMAS, eller som ikke er aktuell for HMAS. Pembrolizumab ble gitt 10mg/kg hver 2 uke deretter gitt 200 mg iv hver 3 uke i 2 år eller inntil progresjon eller ikke-tolerabel toksisitet. Målsetning med studien var ORR og sikkerhet.

Resultat av interimanalyse; 16 pasienter er inkludert, median alder 30 år, 44% >= 4 regimer, 31% hadde gjennomgått HMAS, 75% hadde fått strålebehandling. 62% hadde behandlingsrelatert AE oftest grad 1-2 (diare, fatigue, kvalme, pyrexia, redusert appetitt). Ingen avsluttet behandling pga toksisitet. **Median oppfølging 5 md, ORR 37.5%, 1 pas i CR. Median varighet av respons er ikke nådd.**

S791 Updated results from ZUMA-1: A phase 1-2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 (anti-CD19 chimeric antigen receptor/CAR T cells) in refractory aggressive B-cell NHL – KTE-C19 er en hurtigprosessering (6 – 8 dager) av samme CAR “construct” som i tidl publisert NCI-studie (Kochenderfer, JCO 2015). Primær mål var sikkerhet og sekundær mål var blant annet OR og varighet av respons (DOR). Pas i ECOG 0 – 1 med R/R aggressivt B-celle NHL fikk en enkelt dose CAR-T celler i etterkant av en cyclofosamid/ fludarabin kur i fast dose.

7 pasienter har mottatt KTE-C19. Aktuelle AE var neurotoksisitet og cytokine release syndrom(CRS). En pas opplevde dosebegrensende grad 4 toksisitet. Alle andre AE av grad 2 eller mer var opphørt etter 1 md. ORR 71% (CR 57%). Vedvarende CR i 3 – 6 md+ hos tre pasienter som hadde progrediert < 6md etter HMAS.

S792 Low-dose chemotherapy followed by anti CD-19 CAR T-cells induces remissions in patients with advanced lymphoma – Det er tidligere rapportert bruk av høydose kjemoterapi etterfulgt av anti CD-19 CAR-T celleterapi, målsetning her var å evaluere effektivitet og sikkerhet ved lav-dose kondisjoneringsregime i samme setting. 22 pasienter med avansert lymfom mottok cyclofosamid 300 mg/m2 (4 av 21 fikk 500 mg/m2) dag 1 – 3 + fludarabin 30 mg/m2.

En enkeltdose anti CD-19 CAR-T celler ble gitt 2 dager etter kjemoterapi. 18 pasienter hadde kjemorefraktær sykdom eller recidiv etter HMAS. **18 DLBCL pas; 8 CR, 5 PR, 2 SD og 4 PD. CR ble observert hos 1 MCL og 2 FL pasienter. DOR varierte fra 1 – 20 md hvorav 10 remisjoner er pågående.**

HSB: Radiumhospitalet inkluderer pasienter i CAR-19 studie. Pasienter fra hele landet kan henvises til DNR.

Mantel celle lymfom

S438 Overall survival outcomes in patients with mantle-cell lymphoma (MCL) treated with ibrutinib in a pooled analysis of 370 patients from 3 international open-label studies. – MCL pasienter som reciderer oppnår oftest kun kortvarige remisjoner med konvensjonell kjemoterapi i 2. Linje. Ibrutinib er en bruto tyrosin kinase (BTK) hemmer som har vist seg å være svært aktiv ved MCL. Dette er en samlet analyse av 3 studier, (PCYC-1104, MCL2001/ SPARK og MCL 3001/RAY), for å måle betydningen av baseline faktorer på OS hos pas med R/R MCL.

Median alder 67.5 år, 94% ECOG 0-1, 45% og 32% hadde høy eller intermediær sMIPI 27%, 29%, 22% hadde mottatt

1,2 og 3 tidligere regimer, 49% hadde bulky sykdom definert som > 5 cm, 88% hadde non-blastoid histologi. ORR var på 66% (CR 20%), median DOR, PFS og OS var på respektive 18.6, 12.8 og 25 måneder. CR pasientene hadde 2års PFS på 70% og OS på 90%. Ved multivariate analyse hadde ECOG, sMIPI, bulky sykdom og blastoid histologi betydning for OS.

HSB: Ibrutinib til bruk for denne gruppen mantelcellelymfom pasienter har vært oppe til vurdering i Beslutningsforum og det ble ikke funnet grunn til å innføre denne behandlingen. Ny vurdering i Beslutningsforum finner sted når anbudet på kreftlegemidler er ferdig august 2016.

Indolent Non-Hodgkin lymfom Oral presentations

Follikulært lymfom

S 440. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone in patients with rituximab refractory follicular lymphoma (FL); results from the GADOLIN study – GADOLIN studien er en open label, randomisert fase 3 studie som sammenligner effektiviteten og sikkerhet av obinutuzumab/GA-101 (G) i kombinasjon med Bendamustin (G-B) etterfulgt

av vedlikeholdsbehandling med G, vs Bendamustin (B) induksjon etterfulgt av best supportive care. G ble gitt 1000mg/ m2 dag 1, 8 og 15 i første sykklus, deretter dag 1 i sykklus 2-6, og pas som ikke progredierte fikk G vedlikehold hver 2 md i 2 år eller inntil progresjon. Bandamustin I monoterapi ble gitt 120 mg/m2 og 90mg/ m2 I kombinasjonsarmen, begge dag 1-2 i 6 sykluser. I primær-analysen var der en 45% risikoreduksjon for progresjon eller død for pasienter med indolent NHL behandlet med G-B vs B. Median oppfølging var 21 md og median PFS var ikke nådd i G-B armen.

Denne rapporten er en subgruppe analyse av FL pasientene, (321 av 396 pas). Median 2 tidligere regimer. De fleste pas var refraktær til siste rituximab holdige regime (G-B, 94% og B, 93%), og 77%/80% var dobbelt refraktær (rituximab og alkylende stoff). **Investigator målt PFS var på 29.2 vs 13.7 måneder i favor av G-B, dette tilsvarer en risikoreduksjon for progresjon eller død på 52%.**

HSB: Det hadde vært ønskelig å vite hvordan en arm uten vedlikeholdsbehandling hadde klart seg opp mot G-B med vedlikehold.

NTNU IS LOOKING FOR DEDICATED EMPLOYEES

PhD Position in Precision Oncology for Colorectal Cancer

Workplace: Trondheim

Applicationdate: 31.12.2016

Norwegian University of Science and Technology

www.ntnu.edu/vacancies



NTNU

Jobbnorge.no

Møterapport

Tema Mamma Oslo 2016

Den 25. oktober gikk Tema Mamma Oslo av stabelen for fjerde gang. Møtet organiseres i samarbeid mellom fem legemiddelfirmaer (Amgen, Astra Zeneca, Novartis, Pierre Fabre og Roche) og brystkreft-miljøet i Oslo/Akershus.

På vegne av program komiteen, Stephanie Geisler og Randi R. Mathiesen

Møtet tar sikte på å samle alle som er involvert i håndtering av brystkreftpasienter til et tverrfaglig møte av høy faglig kvalitet. Denne gangen var møtet fullbooket med over 80 deltagere. I publikum satt det onkologer, kirurger, radiologer, sykepleiere – LIS og overleger side om side lot seg fascinere av den samlede kompetansen – blant foredragsholderne – og tilskuerne.

Programkomiteen hadde lyktes i å få fire kjente internasjonale og to kjente nasjonale foredragsholdere til møtet.



Professor Nadia Harbeck, åpnet med et glitrende foredrag om behandling av metastatisk HER2-positiv brystkreft.

Hun er spesialist i gynekologi og leder for "Breast Center, Oncological Therapy and Clinical Trials Unit", og er Professor for konservativ onkologi ved Institutt for OB & GYN, ved Universitetet i München (LMU), Tyskland.

I sitt foredrag gikk Prof. Harbeck gjennom bakgrunnen for etablert anti-HER2 behandling og gjeldende retningslinjer for HER-2 rettet behandling i metastatisk setting. Hun påpekte at alle pasienter med HER-2 positiv metastatisk brystkreft bør få HER-2 rettet behandling. For de fleste pasienter vil denne behandlingen kombineres med kjemoterapi, mens man ved hormonreseptor positiv sykdom kan vurdere kombinasjonen av HER-2 rettet behandling med endokrin behandling for utvalgte pasienter.

Neste foredrag ble holdt av Dr. Elżbieta Senkus-Konefka som er dosent ved Avdeling for kreftbehandling og strålebehandling ved det Medisinske Universitetet i Gdansk, Polen.

Hun har bidratt til mer enn 100 artikler i "peer reviewed" tidsskrifter og flere bokkapitler og er med i ABC styret.

Hun gikk i sitt foredrag i gjennom ABC guidelines for endokrin behandling av metastatisk hormonreseptor positiv brystkreft.

For pasienter med hormonreseptor positiv metastatisk brystkreft er hovedmålet med behandlingen å oppnå bedre livskvalitet, forlenge livet og gi en behandling som er effektiv og samtidig har minst mulig toksisitet. Dette er særlig viktig fordi pasienter med metastatisk brystkreft kan leve i mange år og vil trenge aktiv behandling det meste av sin levetid.



Dr. Senkus-Konefka beskrevt behandlingen som "krigen mot kreft", hvor cellegift ble karakterisert som "bomber", mens endokrin behandling og anti-HER2 behandling ble omtalt som

"målrettede missiler". I sammenligningen av endokrin behandling og kjemoterapi både med tanke på effekt og toksisitet, kom hun i sitt foredrag frem til at endokrin behandling og cellegift har lignende effekt, dog med betydelig mindre toksisitet forbundet med endokrin behandling. ABC guidelines anbefaler derfor at endokrin behandling

som den foretrukne behandlingsopsjonen hos pasienter med hormonreseptor positiv, HER2- negativ metastatisk brystkreft. Eneste unntaket er pasienter med "visceral krise" eller endokrin resistens. Hvilken endokrin behandling som brukes i første linje, er avhengig av gjennomgått adjuvant endokrin terapi og tiden som har gått siden den ble avsluttet. Både AI, tamoxifen eller fulvestrant er mulige behandlingsopsjoner. I premenopausale kvinner som ansees aktuelle for endokrin terapi anbefales det kastrasjonsbehandling i kombinasjon med annen endokrin behandling (AI, tamoxifen eller fulvestrant). Optimal sekvens av videre antihormonell behandling etter første linjes terapi, refereres av ABC som usikker, både AI, tamoxifen, fulvestran + palbociclib, AI + everolimus, tamoxifen + everolimus, fulvestrant, megestrol acetate and østradiol er mulige. Det vises til at flere pågående studier vil kunne gi svar på dette i løpet av de neste årene.



Etter en kort pause fortsatte møtet med foredraget til endokrinkirurg Kristjan Asgeirsson.



Dr. Asgeirsson er fra Island og arbeider som spesialist i onkoplastisk brystkirurgi ved Nottingham Breast Institute i England, men også på Island og Færøyene.

I foredraget sitt forklarte Dr. Asgeirsson at brystbevarende kirurgi er en sikker behandling for nydiagnostiserte kvinner med BRCA-mutasjon. Bilateral mastektomi



På veien ut fra møtelokalet var det mange fornøyde fjes å se. Majoriteten av tilbakemeldinger var positiv og bekreftet at møtet hadde god faglig kvalitet.



Noen inntrykk fra møtet.

reduserer mortalitet etter 10 år, mens ooforektomi reduserer brystkreft relatert dødelighet, reduserer risiko for ovarialkreft og bør utføres innen ett år fra diagnosen.



Siste internasjonale foredragsholder var Hatem A. Azim Jr. som er onkolog med kompetanse innen brystkreft hos unge kvinner, og utfordringer relatert til fertilitet. Han har tidligere jobbet ved National Cancer Institute i Kairo og European Institute of Oncology i Milano før han begynte ved Jules Bordet Institute i 2009.

Dr. Azim ga en oversikt over "state of the art" innenfor fertilitetsbevarende tiltak hos pasienter som har fått behandling for brystkreft. Han begynte med å påpeke at 40 – 50% av unge kvinner som får brystkreft-

diagnosen er bekymret for om de vil kunne få barn etter gjennomgått behandling. Samtidig viste han at brystkreft "survivors" har meget lav fertilitet sammenlignet med andre kreft "overlevende". Etter en gjennomgang av foreliggende studier var hans konklusjoner at graviditet etter brystkreft ser ut å være uten økt risiko uavhengig av hormonreseptorstatus. Han anbefalte derfor å diskutere fertilitetsbevarende tiltak som embryo/oocyte cryopreservation med unge kvinner som får brystkreft. Han anbefalte også LHRH agonists for å redusere risikoen av kjemoterapi induisert amenorrhea.



Kvelden ble avrundet av "dobbel norsk" med Professor Bjørn Naume som gjennomgikk betydningen av enkeltstående kreftceller i blod og benmarg ved



tidlig brystkreft, mens vår like kjente Professor emeritus Erik Wist avsluttet med å gi tilhørerne en oversikt over endokrin behandling av premenopausale kvinner med brystkreft.

På veien ut fra møtelokalet var det mange fornøyde fjes å se.

Majoriteten av tilbakemeldinger var positiv og bekreftet at møtet hadde god faglig kvalitet, men at man til neste år bør vurdere et noe kortere program. Dette kommer programkomiteen til å ta med seg i planleggingen av neste års møte.

Vi gleder oss til fortsettelsen og håper at flest mulig vil ha mulighet til å delta også i 2017!

Annonce

Annonce

Skandinavisk møte for en bedre kreftbehandling

Fagseminar, Stockholm, 27. oktober 2016. Arrangør: Dagens Medisin



Dagens Medisin i Norge, Sverige og Danmark inviterte – for andre året på rad – til et skandinavisk kreftmøte i Stockholm med formål om å diskutere hvordan vi best kan møte utfordringer for fremtidens kreftbehandling. Leder av NOF, Stein Sundstrøm, var invitert foredragsholder, og vi har spurt Stein om hovedkonklusjonene fra møte.

Stein Sundstrøm ble intervjuet av Eva Hofslie

Hvilke profesjoner innenfor kreftbehandling og ev. andre beslutningstakere var til stede på møte?

– Representanter for de tre lands nasjonale helsemyndigheter for innføring av pakkeforløp, onkologer, andre legeprofesjoner og representanter fra DM i de tre land var tilstede på møtet. Videre deltok sentrale helsepolitikere fra hvert land i debatten og var tilgjengelige for spørsmål.

Danmark har vært et foregangsland når det gjelder organisering av kreftomsorg med tanke på innføring av pakkeforløp. Kreftplan nr. 4 introduseres snart i Danmark. Hva er ev. nytt i denne planen?

– Introduksjonen av pakkeforløpene i de tre landene har interessante forskjeller. Danmark var først ute i 2009 og ble tilført betydelige ressurser innen diagnostikk (radiologi med PET og patologi). Norge startet pakkeforløpene i januar 2015, innført som en logistikk reform. Ingen friske penger ble tilført. Sverige startet også i 2015 hvor det er avsatt 500 millioner svenske kroner pr. år de første årene. Kreftplan 4 i Danmark (2017-2020) har ambisiøse mål, den betegnes som «patienternes kræftplan». De har mål om at 90 % av kreftpasientene skal ha en ansvarlig lege. Danmark skal være røykfrie innen 2030, og overlevelsen i Danmark skal i 2025 være på linje med de andre nordiske land. I tillegg sprøytes 2,2 milliarder friske kroner inn i kreftbehandlingen for denne perioden.

Pakkeforløp er nå implementert i Norge og Sverige etter inspirasjon fra Danmark. Hvordan er erfaringen fra Norge og Sverige på innføringen?

– Danmark og Sverige har satt et måltall på at 80 % av pasientene som er inkludert skal håndteres innenfor de frister som er satt opp. I Norge er måltallet 70 %. Data fra Danmark viser at flere blir håndtert innen fristen i 2015 enn i 2009. Data fra Norge viser at vi ligger bra an i forhold til Danmark, men dette kan ha sammenheng

med at Norge måler etter 70 % inklusjons oppnåelse. Sverige har så langt litt dårlig datagrunnlag. De tidsfrister som er satt opp i pakkeforløpene i forhold til første mottak, til avklart diagnose og til start behandling er ganske like i de tre land. Kun små forskjeller som viser at fristene som danskene vurderte som aktuelle, stort sett er adaptert av Norge og Sverige. Pakkeforløpene hovedmål er tid til start første behandling, enten kirurgi, medikamentell behandling, strålebehandling, «wait and see» eller kun symptomlindrende behandling. Pakkeforløpene inkluderer altså ikke noen data om behandling, hvilket er likt i alle tre land.

Innføring av målrettet terapi og da spesielt immunterapi har satt fokus på samfunnsøkonomi. Hvordan opplever pasientene denne diskusjonen?

– Både Danmark og Sverige har kortere tid fra markedsførings tillatelse til offentlig bruk av nye kreftlegemidler, og har ikke hatt de samme mediasaker som Norge om dette.

Hvordan får pasientene i Norge, Sverige og Danmark tilgang til nye innovative kreftbehandlinger?

– Norge har etablert et system med kost-nytte beregninger som utarbeides av Statens Legemiddelverk (SLV) og deretter en beslutning i Beslutningsforum. Dette kan ta tid, og er en etisk utfordring for de pasienter som må vente. Kreftpasienter med avansert kreftsykdom har ikke tid til å vente. Helsepolitikere i Norge vil ikke diskutere dette dilemmaet, men peker på farmasøytisk industri som krever for høye priser. Danmark har et system der de i større grad baserer seg på de fagmedisinske råd. I Sverige er beslutningen delegert til de enkelte Län, som medfører at beslutninger gjøres lokalt. Men slik jeg forstår det ønsker Sverige seg over til et nasjonalt beslutningssystem. Noen hevder at Sveriges og Danmarks lange tradisjon med tung farmasøytisk industri gjør at de ikke presser farmasøytisk industri like hardt som vi gjør i Norge.



– Erfaringene så langt i Norge viser at i de tilfeller der Beslutningsforum etter hvert godkjenner et nytt kreftlegemiddel etter en tidligere beslutning om NEI, oppnår gode rabatter. Og det viser at systemet fungerer med hensyn på prisforhandlinger, men det fungerer dessverre ikke for den enkelte kreftpasient som ikke har tid til å vente. Et slikt system kan være etisk forsvarlig for andre diagnosegrupper som MS, revmatologisk sykdom osv, som ikke har samme risiko for alvorlig forverring og død. Og dette er årsaken til at vi nå ser konturen av et to-delt helsevesen i Norge.

– De deltakende helsepolitikere er åpne for et system der Skandinavia som et marked med felles kost-nytte beregninger etableres. Det er initiativ for at EMA (European Medicines Agency) skal foreta slike beregninger, men dit er det langt frem. Felles skandinavisk vurdering er mer realistisk, men den politiske viljen må bli større for å få det til.

Statistikken viser at kun få prosent av kreftpasientene inngår i kliniske studier. Hvordan kan man tilrettelegge for at denne andelen øker?

– Det ble pekt på at interskandinaviske studier i dag stort sett er drevet av spesifikke faggrupper ut fra felles faglig og idealistisk interesse. Bedre økonomisk plattform for at slike grupper skal fungere bedre hadde de deltakende politikere forståelse for og lovet å ta opp. Og så var de enige om at felles skandinaviske protokoller og samarbeid bør bli bedre for sjeldne diagnosegrupper.



Både Danmark og Sverige har kortere tid fra markedsførings tillatelse til offentlig bruk av nye kreftlegemidler, og har ikke hatt de samme mediasaker som Norge om dette.

Er det ønskelig og hvordan kan man eventuelt se for seg økt samarbeid mellom de nordiske land når det gjelder kliniske studier og forskning generelt?

– Som over signaliseres det politisk vilje til å få det til. Jeg pekte på i mitt innlegg behov for at en «overordnet» styring av interskandinaviske studier bør på plass, spesielt med en økonomisk plattform som gjør det mulig. På samme tid bør man søke å forenkle samarbeidet med hensyn på refusjon og betaling i de tilfeller der pasienter sendes over landegrenser for deltakelse i protokoller. I dag må hvert enkelt HF betale for sine pasienter, som gjør deltakelse i studier utfordrende. Men politiske vilje til å få dette til signaliserte de altså.

Arne Wibe: ”Hands on” på screening-programmet for tykktarmskreft i Norge

Norge er ett av landene i Europa med flest dødsfall som skyldes tramkreft. Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten besluttet 22.09.2016 at det under gitte forutsetninger bør innføres et nasjonalt screening-program for tykk- og endetarmkreft i Norge. Vi har spurt professor og gastrokirurg Arne Wibe hva beslutningen innebærer og hvordan veien går videre.

Arne Wibe ble intervjuet av Eva Hofslø

Ved innføring av screening i Norge; hvor mange liv kan bli spart årlig?

– Det kommer an på flere faktorer, bl.a. på hvordan screeningprogrammet utformes, hvilke screeningmetoder som velges, hvilke aldersgrupper som inviteres, hvordan oppmøtet vil bli, hvordan befolkningen informeres etc. Norge har verdens høyeste insidens for tarmkreft hva gjelder kvinner, mens norske menn ligger på 4.-5. plass, og insidensen øker for hvert år som går. I 2015 var det ca. 4200 nye tilfeller av tarmkreft i Norge. Vi vet at 7% av oss vil utvikle tarmkreft i løpet av livet, og dødeligheten for de som rammes er ca. 40%. Fra randomiserte studier er det vist at screening for tarmkreft reduserer insidensen med 18% og dødeligheten med 28%. Om man kan benytte et slikt datagrunnlag for beregning vil det bli ca. 750 færre som utvikler tarmkreft og ca.700 færre som dør av denne sykdommen pr. år i Norge, men her må man ta de forbehold som jeg nevnte innledningsvis, dvs. høyere norsk insidens, valg av metoder, og oppmøteprosent, i tillegg til fremtidig teknologisk utvikling og økt kunnskap i et slikt prosjekt, alle faktorer som trolig vil bidra til enda flere sparte liv.

I andre europeiske land har det pågått screening i mange år. Hvorfor er Norge så sent ute?

– EU anbefalte allerede i 2003 alle sine medlemsland om å starte organisert screening for tarmkreft, og våre naboland Sverige, Danmark og Finland har slike program, og mange andre land startet for mange år siden. I Norge kom dette opp i 2010 og det ble den gang anbefalt fra Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten at vi først startet et pilotprosjekt bl.a. for om mulig å påvise den beste metoden for screening i Norge. Nå har vi fem års erfaring fra piloten som inkluderer 140 000 personer i Østfold, Akershus og Buskerud.

Hvilke erfaringer foreligger i andre land som har hatt screening i mange år?

– Det er ulike erfaringer, og ikke alle er sammenlignbare med hva man kan forvente i Norge. Dessuten tar det mange år før endepunkter kan analyseres. I den norske piloten har vi benyttet

to ulike screeningmetoder, henholdsvis sigmoidoskopi og fecal immunologisk test (FIT) for analyse av blod i avføringen. De aller fleste land som startet med fecaltest benyttet gFOBT (Guaiac basert fecal occult blood test) som har lavere sensitivitet enn FIT. Det er bare en studie som rapporterer på FIT, og det er ingen randomiserte studier som inkluderer coloskopi og som rapporterer på insidens og kreftdødelighet. Det utfallet som er mest aktuelt som underlag for et nasjonalt norsk screeningprogram er at sigmoidoskopi har vist å redusere både insidens og dødelighet av tarmkreft, mens gFOBT har vist å redusere tarmkreftdødelighet, men ikke insidens av tarmkreft.

Hva skal til av ressurser for at screening kan innføres?

– Etter beslutningen i prioriteringsrådet nå i september er dette noe Helsedirektoratet vil jobbe med frem mot sommeren. Piloten som har pågått siden 2012 har så langt benyttet lokaler ved sykehuset i Moss og i Bærum for sigmoidoskopi, og fecaltester sendes til Kreftregisteret. Det har blitt etablert en scopiskole ved Ullevål Universitetssykehus. Mange nyutdannede leger har her fått sjansen til å bli erfarne scopører som en god start på utdanning innen gastroenterologi. I tillegg har piloten gitt mange muligheten til å gjennomføre sin PhD. Hvis det nå går slik prioriteringsrådet anbefaler vil det bli behov for flere scopører, og spesielt i de tettest befolkede områdene, mens andre steder vil det kun bli behov for marginalt flere scopier, som f.eks. ved mange lokalsykehus hvor reiseavstanden ellers ville blitt stor. Et forslag til hvor mange scopører som trengs og hvor scopiene skal gjennomføres vil bli utarbeidet av Helsedirektoratet ila. de nærmeste måneder. I tillegg til scopører vil det bli behov for noen nye stillinger for patologer, lab-personale etc. Når alle nødvendige ressurser kan summeres vil det bli oversendt Helse- og omsorgsdepartementet for politisk behandling slik at en bevilgning over statsbudsjettet kan planlegges.

I beslutningen står det at «Rådet anbefaler at Helsedirektoratet, i samarbeid med de regionale helseforetakene, Kreftregisteret og forskningsinstitusjoner, gis i oppdrag å videre vurdere hvilke metoder som er faglig fornuftig og forsvarlig å tilby i et program, hvor mange undersøkelser som skal tilbys, til hvilke aldersgrupper og hvordan en



Arne Wibe. Professor og gastrokirurg St. Olavs Hospital, Trondheim Universitetssykehus, Gastrosenteret,

kan sikre en god utrulling som gir tilstrekkelig kapasitet og kvalitet på undersøkelsene.»

Hvordan skal dette arbeidet organiseres videre?

– Helsedirektoratet vil ta initiativ overfor de regionale helseforetakene for å planlegge og forankre gjennomføringen regionalt og lokalt, og med Kreftregisteret for å planlegge utvikling av IT-systemer. Samarbeid med forskningsinstitusjoner vil være nødvendig for å kunne evaluere effekter av nasjonal screening. Alt dette vil inngå i en rapport til Helse- og omsorgsdepartementet for politisk behandling.

Når er det realistisk at det vil foreligge en politisk beslutning om innføring av tarmscreening i Norge?

– Det er det vanskelig for meg å uttale meg om, men departementet vil motta rapporten fra Helsedirektoratet til sommeren. Tidligst mulige vedtak om nasjonal utrulling vil skje i forbindelse med forhandlinger om statsbudsjettet for 2018.

Hvilken type screening vil det trolig bli?

– Det er ikke gitt hvilken screeningmetode som er best egnet i Norge. Det er mange hensyn å ta, spesielt den høye insidensen av tarmkreft, men også geografi og infrastruktur er annerledes i Norge enn i de fleste andre land. Fordi man ikke vet på forhånd hva som vil fungere best vil man velge å starte screeningprogrammet som et randomisert prosjekt, hvor man etter hvert kan finne «den beste metoden» for Norge. Slik det ser ut nå vil man trolig starte med tre ulike metoder, dvs. fecaltest med FIT, sigmoidoskopi og coloskopi.

Hva er din rolle i dette arbeidet?

– Jeg har siden 2010 vært medlem av styret for pilotprosjektet og har derfor vært så heldig å være «hands on» på utvikling og gjennomføring av piloten. Styret er bredt sammensatt av fagfolk med ulik bakgrunn fra alle helseregioner og en representant fra brukergruppen. Pilotprosjektet vil fortsette til alle 140 000 er inkludert i 2018.



Jeg har siden 2010 vært medlem av styret for pilotprosjektet og har derfor vært så heldig å være ”hands on” på utvikling og gjennomføring av piloten.

Her er vedtaket:

I Møte 22.09.2016 besluttet Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten at det under gitte forutsetninger bør innføres et nasjonalt screeningprogram for tykk- og endetarmkreft i Norge. Rådet mener det er tilstrekkelig dokumentert at screening reduserer tarmkreftdødeligheten.

– Det er en forutsetning med tilstrekkelig kapasitet ved oppstart av programmet, som sikrer at andre pasienter med behov for undersøkelser og behandling ikke blir tilsidesatt. Det er derfor behov for å arbeide langsiktig og planmessig for å sikre en forsvarlig innføring.

– I kombinasjon med screeningprogrammet er det nødvendig å satse på andre befolkningsrettede forebyggende tiltak, slik som informasjon om sykdomssymptomer, livsstilsfaktorer med mer.

– Det foregår en stadig vekst i kunnskapen på området og det er behov for at screeningmetodene videreutvikles i takt med at det opparbeides ny kunnskap og erfaringer. Rådet anbefaler at det sammen med etableringen av et nasjonalt screeningprogram etableres rutiner for registrering av resultater i register, som kan danne grunnlag for en påfølgende forskningsprosess.

– Rådet anbefaler at Helsedirektoratet, i samarbeid med de regionale helseforetakene, Kreftregisteret og forskningsinstitusjoner, gis i oppdrag å videre vurdere hvilke metoder som er faglig fornuftig og forsvarlig å tilby i et program, hvor mange undersøkelser som skal tilbys, til hvilke aldersgrupper og hvordan en kan sikre en god utrulling som gir tilstrekkelig kapasitet og kvalitet på undersøkelsene. I og med at screeningprogrammer har en iboende fare for overdiagnostikk og medikalisering, stilles det store krav til den informasjonen som gis til befolkningen om tiltaket.

Annonce

Annonce

Nasjonale retningslinjer for kreftbehandling & Swarm-based medicine

«Eminence-based medicine» dvs. generelle anbefalinger på grunnlag av noen eksperters kliniske erfaringer er på vei ut. «Evidence-based medicine» (EBM) definert av David Sackett som ”the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients” skal vise veien frem.[1] Prof. Sacket etablerte den første avdeling for klinisk epidemiologi ved McMaster University, Ontario in Kanada 1967. EBM innebærer å forene den individuelle kliniske ekspertisen med den beste eksterne kliniske evidensen som systematisk forskning kan gi. Selv om det er et spenningsfelt mellom EBM og individuelle tilpasninger omfavnes prinsippene bak EBM generelt.



Av Jan Oldenburg, Avd for onkologi, Ahus, Lørenskog
jan.oldenburg@medisin.uio.no

«Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte.»

Setningen fra forordet til Helsedirektoratets

Nasjonale retningslinjer for kreftbehandling forankrer EBM i Norsk onkologi. Kvaliteten av anbefalingene er avhengig av innsatsen og kunnskap til de respektive ekspertgruppene. En forespørsel om å bidra til Nasjonale retningslinjer viser at vedkommende anses som kunnskapsrik, faglig oppdatert og i stand til å formidle akademisk innhold på en forståelig måte – en hedersbetegnelse altså. Teoretisk bør forespurte fagfolk reagere med entusiasme på et slikt hederstegn som gir muligheter til direkte å kunne bidra til EBM. I praksis er responsen ofte noe lunken siden oppdraget kan oppfattes som en ekstra belastning uten verken akademisk uttelling eller finansiell kompensasjon.

Undertegnede er medlem av faggruppene som gir anbefaling for behandling av testikkelkreft for både ESMO (European Society of Medical Oncology) og EAU (European Association of Urology). [2,3] EAU sine anbefalinger fremstår som såpass kvalitetssikret at de blir støttet av ASCO (American Society of Clinical Oncology). Retningslinjene gjennomarbeides jevnlig av internasjonale eksperter samt såkalte «associates» oftest yngre kolleger i spesialisering innen urologi med god arbeidskapasitet som vil bidra til EBM innenfor

EAU guidelines. Arbeidet er tidkrevende men gir uttelling i form av internasjonale kontakter, prestisjetunge publikasjoner samt en grundig innføring i metodene som behøves for å sile ut evidensen fra relevante publikasjoner. Undertegnede ble med på et slikt treningskurs med innføring til GRADE systemet. Se: <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665072.html> / <https://ietd.epistemonikos.org> -bildet fra sistnevnte:

Enhver relevant artikkel vurderes av to kolleger i henhold til anført system. I tilfelle diskrepans kommer en tredje spesielt erfaren ekspert inn, som etter grundig diskusjon gir en endelig vurdering.



Retningslinjene fra ESMO og EAU krever derimot en fagfelle-vurdering. Bare det å besvare de ofte tallrike referee kommentarene kan koste mer tid enn det som brukes på oppdateringen av Norske uroonkologiske retningslinjer ilet år.

NUCG har i 2015 stilt seg bak EAU guidelines som betyr at man anerkjenner og støtter dem.

GRADE systemet er noe komplekst og blir neppe brukt utenom en formell gjennomgang av litteraturen. PICO systemet derimot bør være kjent for kritisk tenkende onkologer.

P - opulation/pasienter

I - ntervention

C - ontroll/Comparator

O - bservation/Outcome

Det kan være en god øvelse å formulere kliniske problemstillinger i henhold til PICO-strukturen slik at man får frem en hypotese som kan testes. For eksempel hypotesen bak SPCG 15: Er den 10 års kreft-spesifikke overlevelsen (outcome) blant pasienter med lokalavansert prostatakreft (pasienter) bedre etter prostatektomi (Intervensjon) enn etter radikal strålebehandling med hormonbehandling (Comparator)? se <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102477> eller <http://www.spcginfo.org/>

Videre representerer PICO en hjelpsom struktur for diskusjon med pasienter og pårørende som ønsker behandling med «det siste gjennombrudd innen kreftforskning» ifølge noen til dels tvilsomme internett diskusjonsgrupper.

Hvordan blir så de Norske Nasjonale Retningslinjer til?

Ingen av de uro-onkologiske retningslinjer baseres på en såpass grundig evidensvurdering. Det er heller ikke lagt opp til en innføring i EBM for de utvalgte gruppemedlemmene. Betaling er uaktuelt. Mellomledere i klinikkene som også blir målt på budsjettbalanse kan føle at de ikke kan gi sine ansatte fri fra deres kliniske oppgaver for oppdatering – innsatsen generer dessverre ingen DRG poeng. Kanskje ville det hjelpe å kompensere sykehus for tapt arbeid?

En fagfelle vurdert publikasjon med vitenskapelig uttelling blir det heller ikke ut av innsatsen. For øvrig er det ikke sikkert

at dokumentene som ligger under: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer> hadde kommet gjennom en «peer-review». Retningslinjene fra ESMO og EAU krever derimot en fagfelle-vurdering. Bare det å besvare de ofte tallrike referee kommentarene kan koste mer tid enn det som brukes på oppdateringen av Norske uro-onkologiske retningslinjer ilet år.

Det er flere problemer – unnskyld – utfordringer med de Nasjonale anbefalingene hvorav manglende oppdatering kanskje er den største. For eksempel ble de aktuelle retningslinjene for behandling av prostatakreft ferdigstilt i 2012 som utgave 2. For tiden foreligger utgave nr. 7 av «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft» som kan tyde på en kontinuerlig oppdatering i tråd med forordet: *Innholdet i de nasjonale retningslinjer for prostatakreft vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakreft er publisert 27. mars 2015.*

Fagpersonene som nevnes på samme side bestrider å ha bidratt til en oppdatering siden 2012.

Heldigvis finnes det alternative kilder til oppdatert informasjon enn de delvis utdaterte retningslinjene. Kreftleger generelt synes å følge godt med på utviklingen av kreftbehandling som befinner seg i en akselerert fase. Det er derfor spesielt viktig at det gis anledning til deltakelse i internasjonale kongresser, regionale samlinger og i det minste oppdateringsmøtene i regi av NOF og Dagen Medisin.

Selv om flere og flere studier publiseres mangler det fortsatt mye evidens for hvordan kreft skal behandles optimalt. Intervensjonen i det store flertallet av onkologiske studier består av farmakoterapi med fokus på målrettet behandling samt immunterapi. Det er dessverre mangel på studier om kirurgi, strålebehandling og palliasjon. Det er nesten ikke til å tro at man fortsatt ikke har god evidens for om pasienter med høy risiko lokalavansert prostatakreft primært bør strålebehandles eller opereres! SPCG 15-studien randomiserer slike pasienter til enten kirurgi eller strålebehandling men rekrutterer tregere enn antatt.

Det kan være områder innen medisin hvor man aldri vil få nivå I evidens, dvs. randomiserte studier. Fallskjerm studien illustrerer poenget når forfatterne argumenterer med at det ikke finnes god evidens for bruk av fallskjerm ved fall fra stor høyde – bare sunn fornuft og «case reports».[4] Eksempelet tydeliggjør at vi ikke vil få omfattende god evidensgrunnlag for våre handlinger.

Økt interaksjon og kommunikasjon blant helsepersonell baner veien for «swarm-based medicine» hvor enkelte leger påvirker med sine valg svermens retning - definert som den kollektive oppførselen av desentrale, selv-organiserte systemer.[5] En innovasjon eller praksisendring blir kommunisert fra svermens medlemmer som kan være leger, sykehus, medisinske selskaper, grupper som skriver retningslinjene etc. og bidrar dermed at svermen følger utviklingen. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) har eksempelvis implementert NCCN Trends, et survey-basert data- og analyse

verktøy som innhenter informasjon fra over 200.000 kliniker for å undersøke forståelsen -og etablering av nye behandlingsformer.[6] Forstillingen om å være en del av onkologiens sverm som beveger seg takket være internett-fora, eVotes o.l. mer reaktiv enn noen gang tidligere virker appellerende. Informasjon spres fra et individ til det neste ofte ubevisst: vår egen dans påvirker resten av bikuben.[7] Forhåpentligvis finner oppdaterte Nasjonale Retningslinjer sin rette plass både innen evidens- og sverm basert medisin.

Referanser

[1] David Sackett, William Rosenberg, Muir Gray, Brian Haynes & Scott Richardson. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't* [internet]. BMJ; 13 January 1996 [cited 23 May 2013]. Available from: <http://www.bmj.com/content/312/7023/71>
 [2] Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group, Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125-32. doi: 10.1093/annoncl

mdt304. PMID: 24078656
 [3] Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J; Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *European Association of Urology. Eur Urol.* 2015 Dec;68(6):1054-68. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044.
 [4] Smith GC, Pell JP. *Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials.* BMJ 2003 Dec 20;327(7429):1459-1461
 [5] Beni G, Wang J. *Swarm intelligence in cellular robotic systems.* 1989 Jun 30 Presented at: NATO Advanced Workshop on Robots and Biological Systems; June 26–30, 1989; Tuscany, Italy.
 [6] National Comprehensive Cancer Network. 2013. NCCN Trends: Surveys and Data URL: http://www.nccn.org/network/business_insights/trends_surveys/default.aspx [WebCite Cache]
 [7] Putora PM1, Oldenburg J. *Swarm-based medicine.* J Med Internet Res. 2013 Sep 19;15(9):e207. doi: 10.2196/jmir.2452.

This article was written for Zócalo Public Square and reprinted with their permission.

How doctors die

It’s not like the rest of us, but it should be

This hard-hitting blogpost by Ken Murray, a retired Los Angeles family doctor, helped open up discussions about why doctors routinely administer treatments to dying patients that they would adamantly refuse for themselves.

Av Ken Murray, MD

Years ago, Charlie, a highly respected orthopaedist and a mentor of mine, found a lump in his stomach. He had a surgeon explore the area, and the diagnosis was pancreatic cancer. This surgeon was one of the best in the country. He had even invented a new procedure for this exact cancer that could triple a patient’s five-year-survival odds – from 5% to 15% – albeit with a poor quality of life.

Charlie was uninterested. He went home the next day, closed his practice, and never set foot in a hospital again. He focused on spending time with family and feeling as good as possible. Several months later, he died at home. He got no chemotherapy, radiation, or surgical treatment. Medicare didn’t spend much on him.

It’s not a frequent topic of discussion, but doctors die, too. And they don’t die like the rest of us. What’s unusual about them is not how much treatment they get compared to most Americans, but how little. For all the time they spend fending off the deaths of others, they tend to be fairly serene when faced with death themselves. They know exactly what is going to happen, they know the choices, and they generally have access to any sort of medical care they could want. But they go gently.

Of course, doctors don’t want to die; they want to live. But they know enough about modern medicine to know its limits. And they know enough about death to know what all people fear most: dying in pain, and dying alone. They’ve talked about this with their families. They want to be sure, when the time comes, that no heroic measures will happen – that they will never experience, during their last moments on earth, someone breaking

Of course, doctors don’t want to die; they want to live. But they know enough about modern medicine to know its limits.

their ribs in an attempt to resuscitate them with cardiopulmonary resuscitation (that’s what happens if CPR is done right).

Almost all medical professionals have seen what we call “futile care” being performed on people. That’s when doctors bring the cutting edge of technology to bear on a grievously ill person near the end of life. The patient will get cut open, perforated with tubes, hooked up to machines, and assaulted with drugs.

All of this occurs in the Intensive Care Unit at a cost of tens of thousands of dollars a day. What it buys is misery we would not inflict on a terrorist. I cannot count the number of times fellow physicians have told me, in words that vary only slightly, “Promise me if you find me like this that you’ll kill me.” They mean it. Some medical personnel wear medallions stamped “NO CODE” to tell physicians not to perform CPR on them. I have even seen it as a tattoo.

To administer medical care that makes people suffer is anguishing. Physicians are trained to gather information without revealing any of their own feelings, but in private, among fellow doctors, they’ll vent. “How can anyone do that to their family members?” they’ll ask. I suspect it’s one reason physicians have higher rates of alcohol abuse and depression than professionals in most other fields.

I know it’s one reason I stopped participating in hospital care for the last 10 years of my practice. How has it come to this – that doctors administer so much care that they wouldn’t want for themselves? The simple, or not-so-simple, answer is this: patients, doctors, and the system.

To see how patients play a role, imagine a scenario in which someone has lost consciousness and been admitted to an emergency room. As is so often the case, no one has made a plan for this situation, and shocked and scared family members find themselves caught up in a maze of choices. They’re overwhelmed. When doctors ask if they want “everything” done, they answer yes. Then the nightmare begins. Sometimes, a family really means “do everything,” but often they just mean “do everything that’s reasonable.” The problem is

that they may not know what’s reasonable, nor, in their confusion and sorrow, will they ask about it or hear what a physician may be telling them. For their part, doctors told to do “everything” will do it, whether it is reasonable or not.

The above scenario is a common one. Feeding into the problem are unrealistic expectations of what doctors can accomplish. Many people think of CPR as a reliable lifesaver when, in fact, the results are usually poor. I’ve had hundreds of people brought to me in the emergency room after getting CPR. Exactly one, a healthy man who’d had no heart troubles (for those who want specifics, he had a ‘tension pneumothorax’), walked out of the hospital.

If a patient suffers from severe illness, old age, or a terminal disease, the odds of a good outcome from CPR are infinitesimal, while the odds of suffering are overwhelming. Poor knowledge and misguided expectations lead to a lot of bad decisions.

But of course it’s not just patients making these things happen. Doctors play an enabling role, too. The trouble is that even doctors who hate to administer futile care must find a way to address the wishes of patients and families. Imagine, once again, the emergency room with those grieving, possibly hysterical, family members. They do not know the doctor. Establishing trust and confidence under such circumstances is a very delicate thing. People are prepared to think the doctor is acting out of base motives, trying to save time, or money, or effort, especially if the doctor is advising against further treatment.

Some doctors are stronger communicators than others, and some doctors are more adamant, but the pressures they all face are similar. When I faced circumstances involving end-of-life choices, I adopted the approach of laying out only the options that I thought were reasonable (as I would in any situation) as early in the process as possible. When patients or families brought up unreasonable choices, I would discuss the issue in layman’s terms that portrayed the downsides clearly. If patients or families still insisted on treatments I considered pointless or harmful, I would offer to transfer their care to another doctor or hospital.



Should I have been more forceful at times? I know that some of those transfers still haunt me. One of the patients of whom I was most fond was an attorney from a famous political family. She had severe diabetes and terrible circulation, and, at one point, she developed a painful sore on her foot. Knowing the hazards of hospitals, I did everything I could to keep her from resorting to surgery. Still, she sought out outside experts with whom I had no relationship.

Not knowing as much about her as I did, they decided to perform bypass surgery on her chronically clogged blood vessels in both legs. This didn’t restore her circulation, and the surgical wounds wouldn’t heal. Her feet became gangrenous, and she endured bilateral leg amputations. Two weeks later, in the famous medical center in which all this had occurred, she died.

It’s easy to find fault with both doctors and patients in such stories, but in many ways all the parties are simply victims of a larger system that encourages excessive treatment. In some unfortunate cases,



When I faced circumstances involving end-of-life choices, I adopted the approach of laying out only the options that I thought were reasonable (as I would in any situation) as early in the process as possible.

doctors use the fee-for-service model to do everything they can, no matter how pointless, to make money. More commonly, though, doctors are fearful of litigation and do whatever they’re asked, with little feedback, to avoid getting in trouble.

Even when the right preparations have been made, the system can still swallow people up. One of my patients was a man named Jack, a 78-year-old who had been ill for years and undergone about 15 major surgical procedures. He explained to me that he never, under any circumstances, wanted to be placed on life support machines again.

One Saturday, however, Jack suffered a massive stroke and got admitted to the emergency room unconscious, without his wife. Doctors did everything possible to resuscitate him and put him on life support in the ICU. This was Jack’s worst nightmare. When I arrived at the hospital and took over Jack’s care, I spoke to his wife and to hospital staff, bringing in my office notes with his care preferences. Then I turned off the life support machines and sat with him. He died two hours later.

Even with all his wishes documented, Jack hadn’t died as he’d hoped. The system had intervened. One of the nurses, I later found out, even reported my unplugging of Jack to the authorities as a possible homicide. Nothing came of it, of course; Jack’s wishes had been spelled out explicitly, and he’d left the paperwork to prove it.

But the prospect of a police investigation is terrifying for any physician. I could far more easily have left Jack on life support against his stated wishes, prolonging his life, and his suffering, a few more weeks. I would even have made a little more money, and Medicare would have ended up with an additional \$500,000 bill. It’s no wonder many doctors err on the side of overtreatment.

But doctors still don’t over-treat themselves. They see the consequences of this constantly. Almost anyone can find a way to die in peace at home, and pain can be managed better than ever. Hospice care, which focuses on providing terminally ill patients with comfort and dignity rather than on futile cures, provides most people with much better final days.

Amazingly, studies have found that people placed in hospice care often live longer than people with the same disease who are seeking active cures. I was struck to hear on the radio recently that the famous reporter Tom Wicker had “died peacefully at home, surrounded by his family.” Such stories are, thankfully, increasingly common.

Several years ago, my older cousin Torch (born at home by the light of a flashlight – or torch) had a seizure that turned out to be the result of lung cancer that had gone to his brain. I arranged for him to see various specialists, and we learned that with aggressive treatment of his condition, including three to five hospital visits a week for chemotherapy, he would live perhaps four months.

Ultimately, Torch decided against any treatment and simply took pills for brain swelling. He moved in with me.

We spent the next eight months doing a bunch of things that he enjoyed, having fun together like we hadn’t had in decades. We went to Disneyland, his first time. We’d hang out at home. Torch was a sports nut, and he was very happy to watch sports and eat my cooking. He even gained a bit of weight, eating his favourite foods rather than hospital foods. He had no serious pain, and he remained high-spirited.

One day, he didn’t wake up. He spent the next three days in a coma-like sleep and then died. The cost of his medical care for those eight months, for the one drug he was taking, was about \$20.

Torch was no doctor, but he knew he wanted a life of quality, not just quantity. Don’t most of us? If there is a state of the art of end-of-life care, it is this: death with dignity. As for me, my physician has my choices. They were easy to make, as they are for most physicians. There will be no heroics, and I will go gentle into that good night. Like my mentor Charlie. Like my cousin Torch. Like my fellow doctors.

Ken Murray is a retired family doctor and was Clinical Assistant Professor of Family Medicine at the University of South Carolina.

Annonse

Annonce

Annonce

Årets Onkolog 2017



NOF inviterer til nominering Årets Onkolog 2017

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 2017 og består av kunst til en verdi av 10.000 kr pluss diplom.

Fristen for innmelding er 01.10.2017.

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



Annonse

B ØKONOMI
ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo



Annonse