

**Om partikler, antipartikler og
Positron Emisjons-Tomografi**

s. 8

**Immunterapi i behandling av
malignt melanom og håndtering
av bivirkninger**

s. 16

Når Hippokrates går på helsa løs

s. 30

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening 2 • 2017

Årgang 15



ANNONSE

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening



Forsidebildet er tatt av Åsmund Flobak

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

Eva Hofsl i
Spesialist i onkologi St. Olavs Hospital,
førstemananuensis NTNU
eva.hofsl i@ntnu.no

Erlend Tenden Øverbø
Lege i spesialisering i onkologi, Radiumhospitalet,
Oslo universitetssykehus
erlendtenden@gmail.com

REDAKSJONSMEDLEMMER
Kathrine F. Vandraas
Lege i spesialisering i onkologi, Radiumhospitalet,
Oslo universitetssykehus
katvan@ous-hf.no

Åsmund Flobak
Lege i spesialisering i onkologi, St. Olavs Hospital,
postdoc NTNU
asmund.flobak@ntnu.no

STYRET I NORSK ONKOLOGISK FORENING
Stein Sundstrøm, leder St. Olavs Hospital (Helse Midt)
Arne Berg, nestleder Drammen (Helse Sørøst)
Åse Vikesdal Svilosen, Sekretær SUS (Helse Vest)
Astrid Dalhaug, økonomi ansv. (Helse Nord)
Åslaug Helland, DNR OUS (Helse Sørøst)

SPESIALITETSKOMITÉEN I ONKOLOGI
Ingvild Mjaaland, SUS
Jarle Karlsen, St. Olavs Hospital
Olav Yri, OUS
Olav Toai Duc Nguyen, (YLF representant), HUS
Thomas Kilvør, (YLF representant), UNN
Nina Kongshaug, St. Olavs Hospital
Olav Engebråten, OUS
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
Prof. Steinar Aamdal

Norsk onkologisk forening ble stiftet i 1986
Antall medlemmer: 537

Innlegg bes sendt elektronisk i word-format
til rene.helvoirt@sshf.no

LAYOUT, PRODUKSJON OG ANNONSESALG
Cox Oslo AS
Kongensgate 6, 0153 Oslo
E-post: ragnar.madsen@cox.no
Tlf. 92 84 84 02

Innhold

Redaktørens spalte	4
Lederen har ordet	7

Klinikk	
Om partikler, antipartikler og Positron EmisjonsTomografi (PET)	8
Immunterapi i behandling av malignt melanom og håndtering av bivirkninger	16
Strålebehandling ved hjernemetastaser – en historisk oversikt	18
Nye spesialister i onkologi	26

Psykisk helse	
Når Hippokrates går på helsa løs	30
Finnes det håp i håpløsheten	34

Onkohistorisk spalte	
Onko-terapeutiske milepæler	38

Forskning, disputas og priser	
«Hjernemetastaser i Norge» - presentasjon av et flersidig forskningsprosjekt	44
Mutasjoner, arv og miljø	46
Ultralyd-mediert levering av nanomedisin – med bedre behandling av kreft og sykdommer i hjernen som mål	50
Ny studie ved metastatisk colorectal cancer (mCRC): METIMMOX: Colorectal Cancer METastasis – Shaping Anti-Tumor IMMunity by OXaliplatin	52
Doktorgrader	56

Utdanning, møter og konferanser	
Møterapport: 18th World Conference on Lung Cancer	70
9th World Congress of Melanoma, Brisbane 2017	76
Hilsen fra Onkologisk Forum	82
PALLIATIV FORSKNING I SØKELYSET: «7th International Seminar of the PRC and EAPC RN” Oslo 5.–7. oktober 2017	84

Bokanmeldelse	
Kampen for håpet skrevet av Vibeke Lohne	86

Leserbrev og intervjuer	
LIVET SOM ONKOLOG: Olbjørn Klepp - Gammelonkologen	90
En sosial darwinisme	98

Nytt fra NOF	102
--------------	-----

ANNONSE

Kjære kolleger!

Velkommen til 2017's andre utgave.

Først og fremst vil vi formidle at Stephanie Geisler, hovedredaktør og en sann pioner innen Onkonytt's historie, dessverre har forlatt redaksjonen. Vi vil takke henne for en formidabel innsats gjennom de 5 årene hun har gått i bresjen for å utgi det som har blitt et av de fineste fagbladene innen norsk medisin. Du kan lese mer om Stephanie på side 61. Stephanie ble utnevnt som årets Onkolog, både for sin rolle som allsidig kliniker, og spesielt også for sin iherdige innsats for Onkonytt gjennom årene som har gått. Tusen takk for innsatsen Stephanie - du vil bli savnet! Ellers fortsetter vi forøvrig med samme redaksjonsstab.

Vi har i denne utgaven et bredt spekter av artikler som favner mange områder innen onkologi. Blant annet kan dere lese en oversiktsartikkel om PET, et dypdykk innen immunterapi samt en spennende artikkel om nanomedisin. Som vanlig i årets andre utgave har vi en rapport fra OF og beskrivelse og intervju av henholdsvis Årets Unge Forsker og mottager av Kong Olavs Vs kreftforskningspris. I tillegg er det møterapporter fra flere andre konferanser og oversikt over nylige disputaser. Vi viderefører Onkohistorisk spalte og dere vil også finne spennende innlegg om "hjernemetastase-prosjektet" og en artikkel om onkologisk forskning som handler om "mutasjoner, arv og miljø".

I Onkonytt utgave nummer 1, 2017 startet vi med en fast spalte som heter "Livet som Onkolog". Først ut var Jan Folkvard Evensen og i denne utgaven har vi intervjuet Olbjørn Klepp. Noe som er svært interessant er at begge fikk spørsmål om hva de ville anbefale nyutdannede onkologer. Begge beskrev viktigheten av å ta vare på egen helse, spesielt den mentale, ettersom onkologi tidvis kan være et krevende felt med dystre prognoser og krevende samtaler med pasienter i krise. Både Dr Evensen og Dr Klepp anbefaler oss at vi prøver å "ikke ta med jobb hjem" og at vi har et liv også utenfor jobb. Men hva hvis det feiler? Finnes det ett nettverk? Er det noen vi kan henvende oss til dersom vi selv påfører oss psykiske plager som følge av våre krevende

arbeidsoppgaver? Vår "grave-reporter" Kathrine Vandraas har vært i kontakt med Villa Sana som tilbyr hjelp til leger med psykiske plager og eksistensielle problemer. Dere kan lese hennes spennende artikkel på side 30.

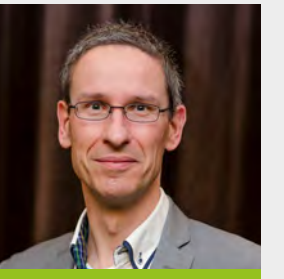
Ellers er det gledelig å nevne at 2017 har vært et rekordår med tanke på nye spesialister i vårt fagfelt. Hele 35 spesialistgodkjenninger i onkologi ble gitt, noe som er flere enn i 2015 og 2016 tilsammen og det desidert høyeste antallet på ett år noensinne. Av de 35 er det fire menn og 31 kvinner.

Redaksjonen prøver å oppnå en god balanse mellom annonser fra industrien og faglig innhold. Annonseinntektene finansierer Onkonytt og støtter opp under undervisningsaktivitetene for våre leger i spesialisering, 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 tidligere 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's lesere få en lett tilgjengelig oppdatering om det nyeste på forsknings- og behandlingsfronten. Ordningen ble av økonomiske årsaker midlertidig stoppet i 2016. Det er en gledelig nyhet at reisestipend ordningen fra NOF nå gjeninnføres. Vi anbefaler at mange søker på stipend og at dere igjen skriver gode referater til Onkonytt slik at vi alle kan gagne en slik ordning. Se annonsen fra NOF på side 102.

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.

Da gjenstår det bare å ønske dere et riktig godt nytt år!

Hilsen,
Redaksjonen i Onkonytt



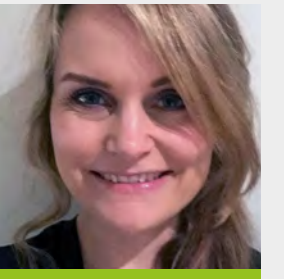
René van Helvoirt



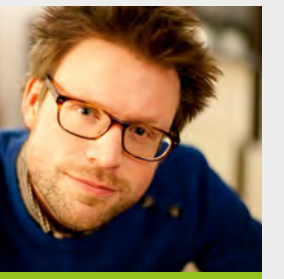
Eva Hofslis



**Erlend Tenden
Øverbø**



**Kathrine Flørenes
Vandraas**



Åsmund Flobakk

Kjære kollega!

Riktige prioriteringer? Alle leger og kanskje onkologer spesielt, blir daglig utfordret på rett prioritering og riktig behandling til våre pasienter. For pasienter med et kurativt potensiale spares det ikke på ressurser. For pasienter i palliativ fase skal ressursbruken speile effekten. Norge har lang tradisjon på kriterier for prioritering i helsevesenet. Lønning I (NOU* 1987:23) og Lønning II (NOU 1997:18) var viktige. I disse NOU'er ble 1) alvorlighet, 2) nytten av tiltaket og 3) krav om kostnadseffektivitet, nedfelt. Disse prioriteringskriteriene var til å forstå. Blant annet ble ikke alder lagt inn som avgjørende faktor, kun dersom alder ble vurdert som indikator på forventet effekt. I «gamle dager» på Radiumhospitalet på 70-tallet var det enkelt, pasienter over 70-75 år ble nedprioritert og fikk ikke tilbud om behandling.

Utviklingen innen onkologi de siste 2-3 dekadere har vært fantastisk. Pasienter i palliativ fase kan få flere år ekstra levetid med god livskvalitet med nye medisiner. Men ofte til en høy kostnad. Og i mange tilfelle til en for høy kostnad, vurdert ut fra kost-nytte analyser ved SLV og Beslutningsforum. Dette er utfordrende. Hvor mye kan fellesskapet tillate seg å betale for et ekstra leveår? I helsevesenet i alle vestlige land ser man et gap mellom totale ressurser og behov for helsetjenester. Dette var bakgrunn for en ny prioriteringsmelding, NOU 2014:12, «Åpent og rettferdig – prioriteringer i helsevesenet», det såkalte Norheim utvalget. Utvalget foreslo følgende kriterier: 1) helsegevinst-kriteriet, 2) ressurs-kriteriet, og 3) helsetaps-kriteriet. I dette forslaget er nytte- og kostnadseffektivitet erstattet med helsegevinst-kriteriet. Økt helsegevinst vil tilsi økt prioritet. Ressurskriteriet tar hensyn til hvor mye ressurser som behøves for et spesifikt tiltak. Et tiltak får høyere prioritet desto mindre ressurser et tiltak krever. Helsetapskriteriet er vanskeligere, men ble foreslått på individnivå som tapte gode leveår fra et referansenivå, anslått til 80 år.

I Norheim utvalget ble alvorlighet erstattet av helsetaps-kriteriet. Alvorlighet har de

fleste en forståelse av, mens helsetap er mer ullent. Etter høringer ble alvorlighet tatt tilbake og helsetaps-kriteriet forlatt. Et nytt utvalg, Magnusson-utvalget, kom med rapporten «På ramme alvor» i oktober 2015. I denne ble absolutt prognosetap ansett som beste mål for alvorlighet. Forventet effekt av behandlingen relatert mot forventet levetid ved tidspunkt for sykdom. Dermed blir ikke høy alder diskvalifiserende for å bli prioritert.

Disse to utredninger er fulgt opp med Stortingsmelding 34, 2015-16, «Verdier i pasientens helsetjeneste», som grovt sett viderefører anbefalingene i Norheim- og Magnusson-rapportene. I et overordnet nivå kan disse kriterier forstås, men anvendt på individ nivå, blir det vanskeligere. Som følge av Stortingsmeldingen har Helsedirektoratet satt i gang et prosjekt der «kliniske fagmiljøer skal utarbeide et rammeverk for drøfting i klinikken av hvordan kriteriene for prioritering bør vurderes samlet». RHF'ene og NOF/Dnlf er invitert inn i dette arbeidet.

Hvordan prioriterer vi på individnivå? Er vi alltid bevisst gevinst versus kostnad og bivirkninger ved start palliativ behandling? Ja, jeg tror de fleste av oss er det. Men om et formelt «rammeverk for drøfting i klinikken» vil endre våre beslutninger og prioriteringer i hverdagen, har jeg ikke så stor tro på. Prioriteringer i hverdagen ender opp med hva vi mener er det beste for den enkelte pasient der og da. Kjemonaive og behandlingsnaive pasienter vil vi tilby behandling gitt rimelig allmenntilstand. Men når det er snakk om tredje-, fjerde- eller femte linje behandling bør vi tenke oss om. Den «vanskelige samtalen» er vanskelig og ubehagelig å gjennomføre, både for spesialist med mange år på baken og fersk eller erfaren LiS. Onkologer er som andre leger individualister og kan ha divergerende meninger om behandlingsindikasjon og behandlingsaggressivitet. Men det er viktig å skape arenaer innad i avdelingen for diskusjon, faglig supervisjon og trygghet. Den hverdagen mange av oss opplever med ekstremt produksjonskrav og travelhet, gjør



at de trygge rammer er skjøre. Den beste måten å skape trygge rammer, er å få mer og bedre «mester-svenn» tid. Overføring av kunnskap og fornuftige holdninger til LiS'er vil være det beste utgangspunkt for riktige prioriteringer. Og det krever, så langt jeg evner å se, flere onkologer i hverdagen. Men å be om ressurser er et fy-ord i byråkratiet. Fra byråkrater er mantraet at vi skal jobbe smartere.

NOF sammen med Spesialitetskomiteen i Onkologi utarbeidet en rapport om nåværende og fremtidige behov 10 år fram i tid for onkologer, avsendt juni 2017 til HOD, HDir og Dnlf. Vi dokumenterer der at behovet er stort, i dag og fremover, og at utdanningskapasiteten bør dobles. Responsen er liten, men onkologi er definert som et fag som har «strategisk oppmerksomhet» innenfor spesialisthelsetjenesten. Og det er noe. Men fra HOD og HDir sin side delegeres behovet ned til RHF'ene som har et «sørge for ansvar» for forsvarlig drift av spesialiteten innen sitt foretaksområde. Og da vet vi hvordan det blir. Det må være lov å hevde at onkologifaget i Norge er presset og krever mer ressurser.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk Onkologisk Forening*

* Norges offentlige utredninger (NOU) er en fellesbetegnelse på statlige rapporter som har som formål å presentere og drøfte kunnskapsgrunnlaget og mulige handlingsvalg eller strategier for utvikling og iverksetting av offentlige tiltak for løsning av samfunnsmessige problemer og utfordringer.



Astrid Dalhaug

Jeg er oppvokst i Bodø, studerte i Tromsø og flytta tilbake til Bodø. Har jobba innen allmennmedisin og indremedisin, og starta så i onkologien våren-05. Ble nylig ferdig onkolog, det tok mange år da jeg har kombinert legejobben med å være avd. leder/kst.avd overlege. Jeg har bi-stilling ved UIT, Norges arktiske universitet som universitetslektor II med hovedansvar for 6.års studentene sin undervisning innen kreft og palliasjon.

Jeg er veldig stolt av det vi har fått til i Avd. for kreft og lindrende behandling, og jeg jobber sammen med masse flotte og dyktige folk i Nordlandssykehuset. Har tidligere vært mange år i styringsgruppa i Norsk bryst cancer gruppe og sitter nå i styringsgruppa til Norsk neuroendokrin tumor gruppe.

Gift med min kjære Hans Martin og er mamma/fostermor til 3 unge damer på 18,19 og 21 år. Jeg er glad i å gå på tur og holde meg i form bl.a. som helårs-sykelist til og fra jobb. Finner roen i helgene i sjøhuset vårt i Løpshavn.

Jeg er veldig glad i fagområdet mitt og ser nå fram til å lære mer og bidra inn i NOF.



Åse Viksedal Svilosen

Jeg heter Åse Vikesdal Svilosen, kommer fra ei lita bygd som heter Bjerkreim utenfor Stavanger. Jeg studerte medisin i Bergen, og flyttet tilbake til Stavanger etter endt turnustjeneste.

Etter noen år på kirurgisk avdeling og så i allmennpraksis, fant jeg ut at onkologi var faget. Startet ved onkologisk avdeling i Stavanger i 2012. Ferdig spesialist nå i høst.

Utenom jobb tilbringer jeg stort sett tiden med mann og barn. Vi har tre barn på 8, 6 og 2 år, så det er sjelden kjedelig hjemme på oss. Hvis jeg skulle få litt tid for meg selv liker jeg å trene og være med venner.

Ellers brukes en stor del av fritida til utendørsaktiviteter både på sjøen og til fjells.

Jeg ser fram til å lære mer om onkologifaget, samt bli kjent med miljøet på tvers av sykehus som en del av styret i NOF.



Aslaug Helland

Jeg studerte medisin i Oslo, og var studentstipendiat mellom "preklinikken " og "klinikken". Da var jeg på avdeling for genetikk hos Anne-Lise Børresen-Dale, og det var veldig spennende!

Etter fullført turnus, gjorde jeg ferdig min PhD i samme gruppe, og jeg har etter det fortsatt med forskning ved siden av klinikk. Jeg er gift og har 3 barn, og vi var hele familien i California, der jeg var på et forskningsopphold (Stanford) i ett år. Det var veldig bra, og vi hadde lyst til å reise ut igjen!

Derfor ble det 4 år senere et forskningsopphold i Melbourne, Australia. Også et utbytterikt år, med forskning og turer!

Er glad i å reise, og bruker mye tid på forskningsprosjektene.

Om partikler, antipartikler og Positron EmisjonsTomografi (PET)



Et av de større gjennombrudd i fysikken var oppdagelsen av elektronet i 1897. Ved nøyaktige å måle hvordan katodestråler ble avbøyd i elektriske og magnetiske felt kunne JJ Thomson (1856-1940) bestemme forholdet mellom katodestrålenes elektriske ladning (e) og masse (m). Forholdet tilsa at katodestrålene besto av svært små partikler i atomær skala. Han kalte dem korpuskler. De fikk siden navnet elektroner.

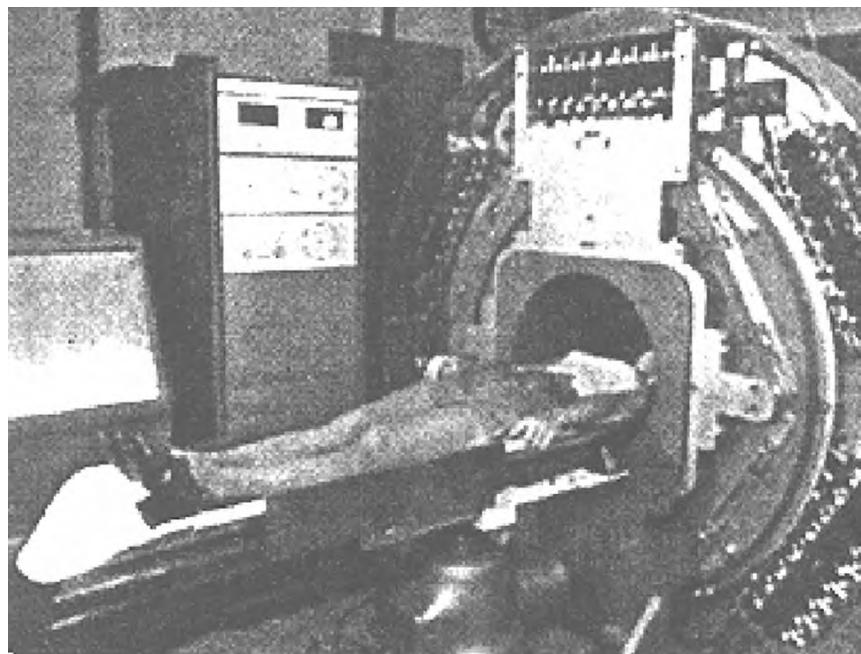
Jan Folkvard Evensen, Cand. real., dr. med. Onkolog

På slutten av 1800 tallet rådet den klassiske fysikk. Ved hjelp av Newtons mekanikk, Maxwells elektromagnetisme og termodynamikk mente man å kunne gi en fullstendig beskrivelse av naturen. Det var imidlertid en del eksperimentelle observasjoner som ikke lot seg forklare med klassisk fysikk. Først og fremst gjaldt det stråling fra sorte legemer. I 1900 løste Max Planck (1858-1947) problemet ved å kvantisere energien. I atomær skala er ikke energien en kontinuerlig størrelse, den kan bare anta diskrete verdier. Dette kalles kvantisering.

I de påfølgende 25-30 år formuleres kvantemekanikken (1). Kvantemekanikk er en matematisk formalisme utviklet for håndtering av problemene i mikrokosmos. På atomært nivå oppfører naturen seg helt annerledes fra måten vi er vant til å tenke på. Fysikken er ikke lenger deterministisk, men stokastisk. Dvs. vi kan bare angi sannsynlighet for begivenheter som kan inntreffe. Kvantemekanikken har vært et uunnværlig verktøy for å forstå naturen og ligger til grunn for store deler av nåværende og fremtidige teknologi.

Sentralt i arbeidet med kvantemekanikken sto Werner Heisenberg (1901-1976) og Erwin Schrödinger (1887-1961). De kom til målet ad noe forskjellig vei, Heisenberg med matrisemekanikk, Schrödinger med

bølgemekanikk. Schrödingers tilnærming til kvantemekanikken var nok den mest fruktbare. Det hadde å gjøre med lys. Lys var lenge ansett som bølgebevegelse; mange lysfenomener lot seg best forklare ved å betrakte lys som bølgebevegelse, for eksempel interferens. Ikke minst støttet Maxwells likninger opp om lys som bølgebevegelse (2).



En av de første PET instrumentene

På begynnelsen av 1900 tallet, ble bølgeteorien alvorlig utfordret ved Plancks kvanteteori og Einsteins forklaring av den fotoelektriske effekt, lys måtte ha partikkelnatur. Partiklene fikk senere navnet fotoner. Newton (1642-1727) var også av den oppfatning at lys var korpuskler. Kan lys være begge deler? Ja, men aldri begge deler i en og samme situasjon.

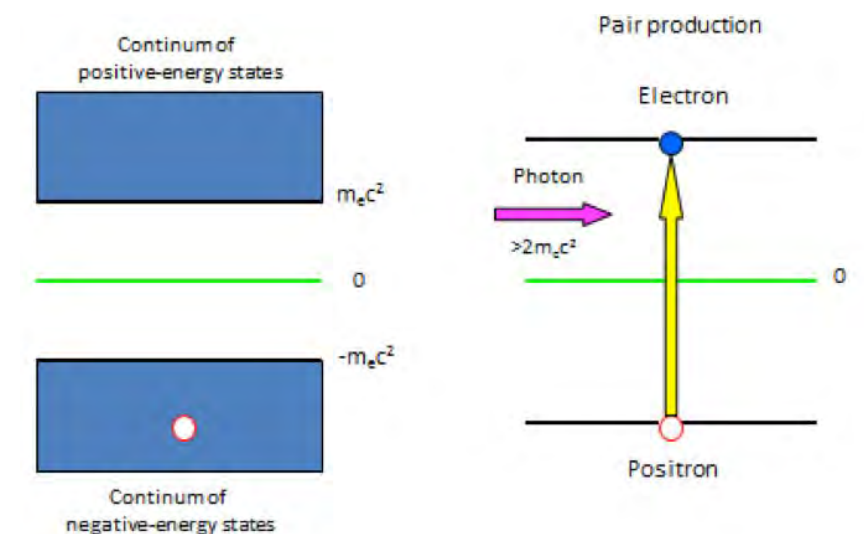


På begynnelsen av 1900 tallet, ble bølgeteorien alvorlig utfordret ved Plancks kvanteteori og Einsteins forklaring av den fotoelektriske effekt, lys måtte ha partikkelnatur.

Avhengig av hvilke fenomener man skal forklare kan lys sees på som bølgebevegelse eller partikler (jfr. Bohrs komplementaritetsprinsipp (2)). Komplementaritetsprinsippet møter vi i et valg mellom to standpunkter, som - selv om de er innbyrdes motstridene - likevel hver for seg kan rettferdiggjøres. De er nødvendige for en komplett beskrivelse. Dette er så nært vi kan komme en definisjon av komplementaritetsprinsippet (3).

Bølger kan altså oppføre seg som partikler, og i 1924 kom Louis de Broglie (1892-1987) på den revolusjonerende ide at partikler, som f. eks. elektroner, kan uttrykke bølgeliknende egenskaper. Dette ga Schrödingers ideen om likningen som senere har båret hans navn, Schrödinger likningen som beskriver elektronets bevegelse (1).

Den opprinnelige Schrödinger likning var ikke i samsvar med relativitetsteorien, den kunne ikke brukes på partikler med relativistiske hastigheter, dvs. hastigheter nær lyshastigheten. Flere fysikere forsøkte å finne frem til en kvantemekanikk som kunne håndtere relativistiske effekter og i 1928 lyktes det Paul Adrien Maurice Dirac (1902-1984) å løse den relativistiske Schrödinger likning for elektronet (Dirac likningen). Dette var en av de største bedrifter i tjuende århundrets vitenskap, og var den første indikasjon på eksistensen av antipartikler/antimaterie. Det mest



Figur 1: Venstre side - Mulige energinivåer for elektronet iht. Diracs teori. Nederste energi nivå, fra negativ hvileenergi ($-m_e c^2$) til $-\infty$, kalles "Dirac sea". Vakanser (hull) i Dirac "sjøen" svarer til positroner. Høyre side - pardannelse. Et foton løfter et elektron fra Dirac sjøen, og det dannes et electron/positron par.

påfallende ved løsningen var at elektronet kunne ha både positiv og negativ energi. Dette avstedkom tolkningsproblemer. Dirac konkluderte med at det for elektronet fantes et kontinuum av positive og negative energitilstander (Dirac sea). Elektronet kunne anta energi fra hvileenergi ($m_e c^2$) til ∞ og fra negativ hvileenergi ($-m_e c^2$) til $-\infty$, men ingen mellomliggende energi (m_e er elektronets hvilemasse (Fig. 1)).

Et foton med energi $> 2m_e c^2$ ($> 2 \times$ elektronets hvileenergi) vil da kunne løfte et elektron fra en negativ til en positiv energitilstand. Dette etterlater et hull i det negative energikontinuum. Vakansen manifesterer seg som et *positron*, en partikkel med samme masse som elektronet, men med positiv ladning, *elektronets antipartikkel*. Ved dette dannes altså to partikler, et elektron og et positron. Dette er hva vi kaller *pardannelse*,



Carl D. Anderson (1905-1991) påviste positronet i kosmisk stråling i 1932.



Andrej Sakharov

en av tre viktige mekanismer vi kjenner fra stråleterapien. De andre er fotoelektrisk effekt og Compton spredning.

Carl D. Anderson (1905-1991) påviste positronet i kosmisk stråling i 1932.

Det er intet mystisk ved antipartikler, man kunne godt kalt partikler antipartikler, og vice versa. Det som er litt mystisk

er at universet tilsynelatende består utelukkende av materie, ingen antimaterie. Ut fra hva man vet om symmetri ville man forvente like mye av hver. De første sekunder etter Big Bang var forholdene ekstreme, man antar at det er her ubalansen (symmetribrudd) har oppstått. Andrej Sakharov (1921-1989), den sovjetiske hydrogenbombens far, har gitt betydelige bidrag i forsøk på å oppklare universets

baryon asymmetri, men problemet anses fremdeles ikke helt løst. I 1968 vakte Sakharov oppsikt ved å sende ut et stort samfunnskritisk skrift, *Tanker om fremskritt, fredelig sameksistens og intellektuell frihet*, som resulterte i at han ble avsatt fra sin forskerstilling. I 1970 dannet han sammen med to andre vitenskapsmenn en upolitisk menneskerettighetskomité, og for sin innsats ble han tildelt Nobels fredspris 1975. Prisen ble mottatt av hans hustru Jelena Bonner, da han selv ikke fikk lov til å reise til Oslo.

Det motsatte av pardannelse er *materie annihilasjon*. Det skjer når en partikkel kolliderer med sin antipartikkel. Partiklene opphører å eksistere og omdannes til energi i form av gammastråling. Når dette skjer med et elektron-positron par dannes to antiparallele (motsatt rettet) gamma kvant med energi 511 keV (= elektronets hvileenergi (Fig. 2)). Gammakvantene har motsatt retning slik at momentet bevares. Det er nettopp dette som er grunnlaget for PET. PET utnytter det faktum at samtidig deteksjon av to motsatt rettede gammakvant definerer en linje hvorpå punktet for annihilasjon ligger. Fig. 3 viser et såkalt Feynman diagram av en positron-elektron annihilasjon. I et Feynman diagram fremstilles positronet som et elektron som beveger seg bakover i tid. Antipartikler er partikler som beveger seg bakover i tid.

En norsk fysiker, Aadne Ore (1916 - 1980), ble internasjonalt kjent for sitt arbeid med et kjerneløst atom bestående av et elektron og et positron, det så kalte positronium. Han beskriver det kjerneløse atomet på flg. måte: "Atomet er en slags submikroskopisk dobbeltstjerne, hvor de to partnere, et elektron og et positron, hvirvler om hverandre i en kortvarig dødsdans som



I et Feynman diagram fremstilles positronet som et elektron som beveger seg bakover i tid.

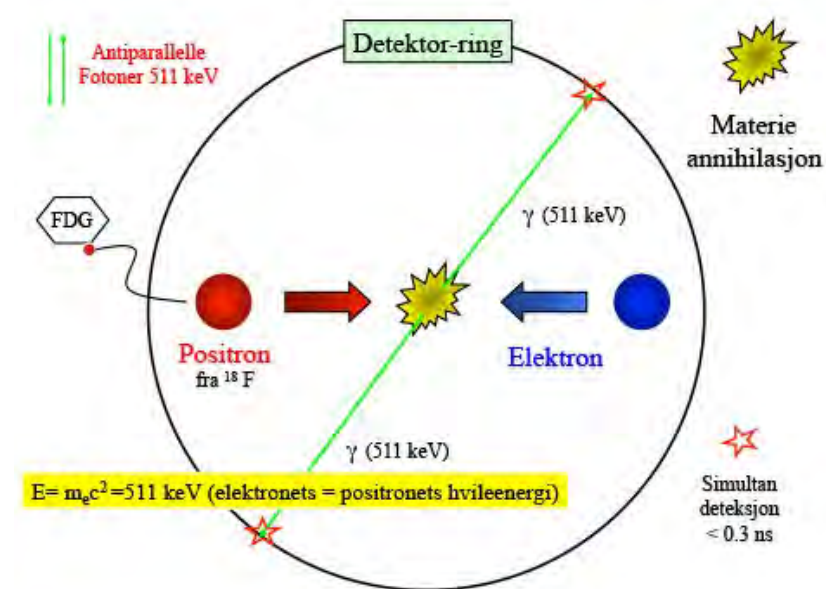
ender med materiell tilintetgjørelse og et bluss av elektromagnetisk stråling". Det er dette blusset som gir grunnlag for PET diagnostikken.

Utviklingen av PET spenner over mange dekader, med bidrag fra mange spesialiteter. Positron annihilasjonsstråling for avbildning av hjernesvulster ble tatt i bruk så tidlig som i 1950. Det første kliniske PET instrumentet kom i 1952. Etter hvert fulgte trinnvis utvikling av selve scanneren, fra oppopperende roterende detektorer til ringdetektorer. Den første PET tomograf bygges av Michael E Phelps i 1973 (4).

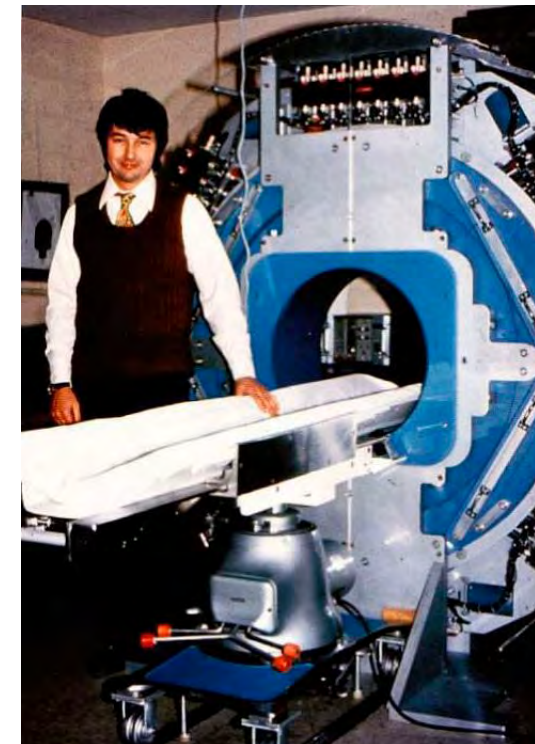
Selve PET scanneren består av en ring scintillasjonstellere som omslutter pasienten (Fig. 2). Fotonene fra positron-elektron

annihilasjonen registreres ved samtidighet (tidsforskjell < 0.3 nanosekund $= 0.3 \times 10^{-9}$ sekund). På den rette linjen mellom de to samtidige "eventer" ligger selve annihilasjonspunktet. Ved å registrere titusener av samtidige hendelser er det mulig å kartlegge radioaktivitetens, og derved tracerens lokalisasjon og utbredelse. Dette gjøres ved å regne seg tilbake til fordelingen av annihilasjonspunktene. Det blir på en måte det inverse problem av hva man står over for i CT, hvor fotonene går utenfra og inn i stedet for innenfra og ut. Dette finnes det matematiske algoritmer for (5).

Ved PET anvendes nøytronfattige positron emitterende isotoper, de mest aktuelle er ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O og ^{18}F . Disse dannes ved proton/deuteron bombardement av hhv.



Figur 2: PET skanner med ringformet scintillasjonsteller. Merk at selve annihilasjonen ligger på den rette linje mellom to samtidige (tidsforskjell < 0.3 ns) hendelser på scintillasjons ringen.

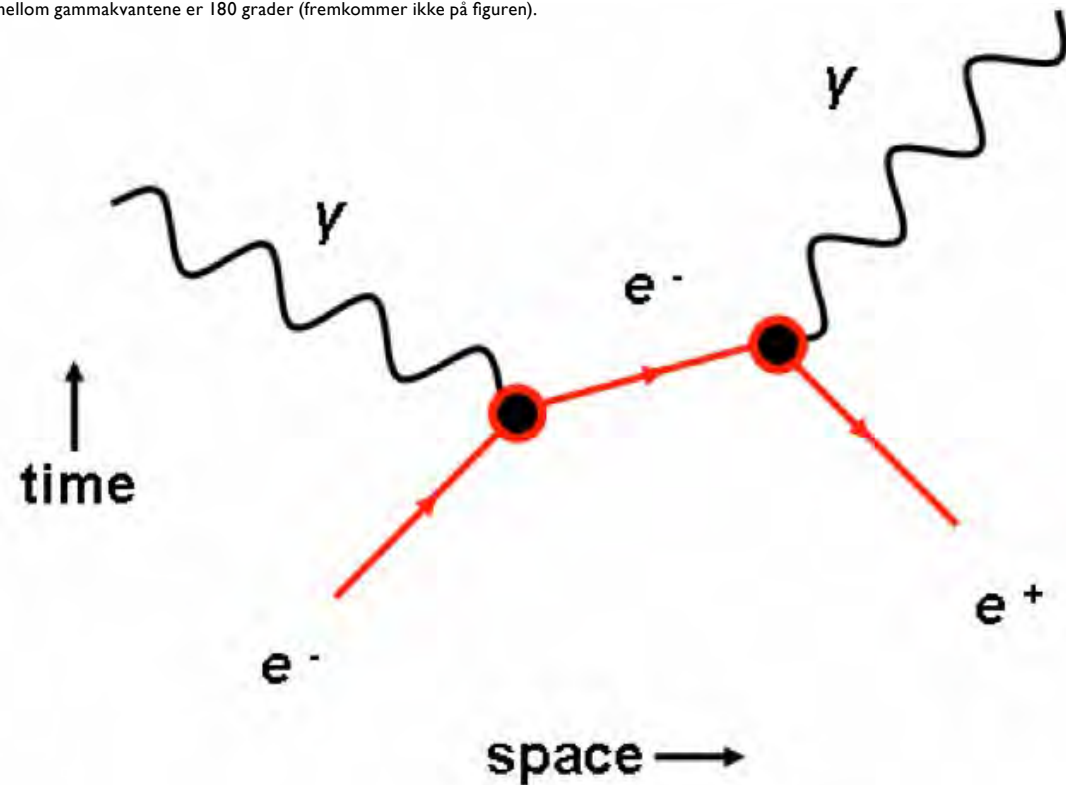


Michael Edward Phelps

^{14}N , ^{16}O , ^{14}N og ^{20}Ne . De aktuelle nuklider har meget kort halveringstid (2-110 min) og må underkastes kjemiske reaksjoner før de er medisinsk anvendbare. Dette må foregå i løpet av 2 til 3 halveringstider. I praksis vil det si at de aktive nuklider må dannes umiddelbart før bruk, helst på stedet. Dette gjøres ved hjelp av syklotroneriverte protoner og deuteroner. Syklotronen (6) inngår derfor som en nødvendig del av et PET laboratorium. Nyere utvikling med supraledeende magneter har gjort syklotronene mindre og lettere å integrere i et PET senter (7).

I begynnelsen av 1990 årene vurderte man ved Radiumhospitalet å etablere et PET - senter. Et slikt senter består av selve PET-scanneren, en syklotron for generering av radioaktive nuklider og en "hot-lab" for

Figur 3: Feynman diagram for elektron-positron annihilasjon. Merk at positronet (e^+) beveger seg bakover i tid. Vinkelen mellom gammakvantene er 180 grader (fremkommer ikke på figuren).



kjemisk håndtering av de syklotrongenererte nuklider. I samarbeid med fysiker Vidar Jetne utredet jeg i den anledning muligheten av å anvende syklotronen til nøytronbestråling av kreft. Merutgiftene på begynnelsen av 1990-årene ved anskaffelse av en syklotron for nøytronbestråling (infrastruktur inkl.) i forhold til en PET-syklotron, utgjorde 5 lineærakseleratorer. Vi konkluderte derfor med ikke å gå for nøytronbestråling. Konklusjonen ville blitt den samme i dag (8). PET senteret kom først i 2006. Før det hadde vi en "fattigmanns PET". Nuklidene ble generert med syklotronen på Fysisk Institutt, UiO, Blindern. Derfra sendt til Kjeller for kjemisk håndtering, og så til Radiumhospitalet. Det hadde neppe latt seg gjøre med andre nuklider enn ^{18}F (se under).

Oven nevnte nuklider blir bl.a. brukt til å studere dopamin opptak (^{11}C), blodfløde og myocardial perfusjon (^{13}N), cerebralt blodfløde (^{15}O) og glukose metabolisme

og cellulær proliferasjon (^{18}F) (9). For at nuklidene skal kunne brukes i diagnostisk sammenheng må de koples til en dertil egnet "vektor". Det er nettopp dette som skjer på "hot-labben". Her skal bare nevnes den mest aktuelle i onkologisk sammenheng, nemlig ^{18}F -FDG. Figur 4 viser, med de respektive hastighets konstanter ($k_1 - k_4$), mekanismen for hvordan ^{18}F -FDG lokaliseres i glukose metaboliserende celler. k_1 og k_2 er relatert til FDG transport over kapillær/celle membran, hhv. inn og ut. Etter intracellulær transport fosforyleres ^{18}F -FDG til å gi ^{18}F -FDG-6-fosfat. k_3 er hastighetskonstanten for fosforylering, k_4 for defosforylering. ^{18}F -FDG-6-fosfat er en ukjent analog av glukose-6-fosfat som ikke gjenkjennes av enzymet glukose-6-fosfatase, hvorfor den ikke tas videre i glukose fosforylerings sykelen. Den "trappes" intracellulært. ^{18}F -FDG opptak i kreftceller korrelerer med veksthastighet og en indikator for malignitet (9, 10).

FDG opptak i svulster angis gjerne som Standard Uptake Value eller SUV. SUV beregnes gjerne etter formelen $\text{SUV} = (c/D)$ bw, hvor c er aktivitet i tumor som målt av PET skanneren (Bq/ml), D er den injiserte dose (Bq) og bw kroppsvekt i gram. SUV er en noe omdiskutert parameter med mange mulige feilkilder. Det er derfor viktig at undersøkelsen gjøres etter standardiserte protokoller (11).

$K = k_1 k_3 / (k_2 + k_3)$ kalles opptaks konstanten. Den er proporsjonal med SUV hvis $k_3 > 0$. PET avbilder funksjon og gir lite til ingen anatomisk informasjon. Avstanden et positron avlegger før annihilasjon er avgjørende for bildeoppløsning. Nuklider som avgir lavenergetiske positroner gir bedre oppløsning enn nuklider som avgir høyenergetiske positroner. ^{18}F er i så måte optimal med β -energi på 0.242 MeV og veilengde på i underkant av 1 mm. I tillegg har ^{18}F relativt lang halveringstid, 109.8 minutter (9). Det er gunstig mtp. kjemien

^{18}F må underkastes før bruk. Anatomisk informasjon får vi ved å «serie kople» en CT skanner med PET skanneren, såkalt PET/CT.

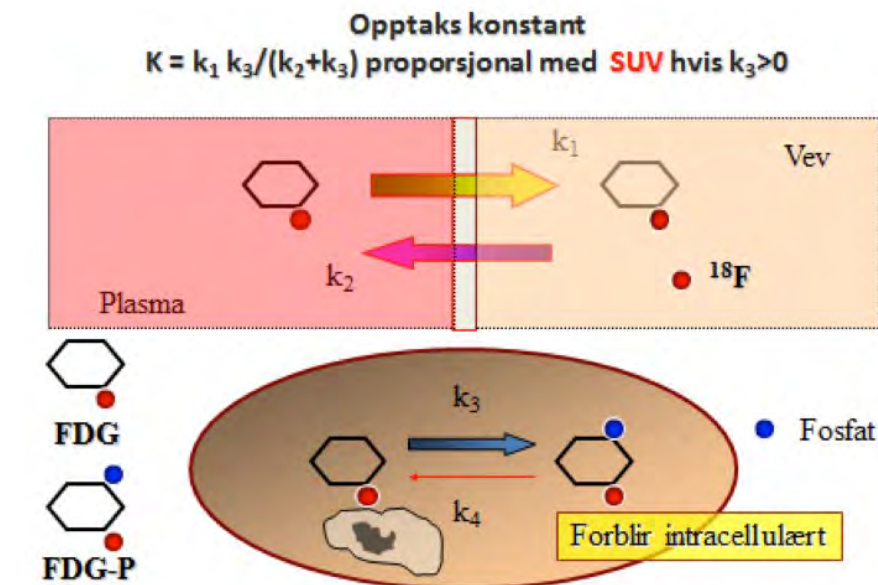
Ved hode/hals-seksjonen på Radiumhospitalet tok vi i bruk PET/CT for inntegning av målvolum i 2007. Vi føler at vi har hatt god nytte av metoden ved planlegging av stråleterapi. Våre erfaringer så langt er i overensstemmelse med litteraturen. Per i dag foreligger imidlertid ingen internasjonalt aksepterte retningslinjer for inntegning av målvolum på grunnlag av ^{18}F -FDG PET/CT. Det gjenstår mye klinisk rettet forskning før metoden kan tas rutinemessig i bruk. I enda større grad gjelder det "dose painting" med andre tracere. Her er det mange variabler som må optimaliseres før metoden kan tas i klinisk bruk. Det er imidlertid stor forskningsaktivitet i feltet, noe som bidrar til at vi gradvis står på tryggere grunn (12, 13).

Einar Dale og medarbeider gjorde nylig opp vår erfaring med PET/CT i utredning av pasienter med lymfeknutemetastase(r) på hals fra ukjent origo. Man fant en deteksjons rate på ca. 7 %, noe som er langt mindre enn de 30 % som ofte er rapportert i litteraturen. Noe av forklaringen på dette kan være forbedring av andre diagnostiske metoder, hvorav panendoskopi er den viktigste (14).

Avslutningsvis, for å sette det hele i perspektiv - så godt som alle fysikere nevnt over har fått Nobelprisen i fysikk: JJ Thomson 1906; M Planck 1918; A Einstein 1921; N Bohr 1922; A Compton 1927; L de Broglie 1929; W Heisenberg 1932; E Schrödinger og PAM Dirac 1933; C Anderson 1936; R Feynman 1965. A Sakharov fikk som nevnt Nobels fredspris i 1975.

Referanser:

1. Gamov G: *Thirty year that shook physics. The Story of Quantum Theory*. Anchor Books, Doubleday & Company, Inc., Garden City, NY, 1966
2. Evensen JF: *International Year of Light 2015 and PDT*. Onknytt 2015; 2: 96-100
3. Olsen H: Niels Bohr – Fysikk og komplimentaritet. *Fra Fysikkens Verden* 2000; 3: 73-78
4. Brownell G: *A History of Positron Imaging. Presentation in Celebration of the 50th Year of Services of the Author to the Massachusetts General Hospital* (1999)
5. Daniel G, Dominikus N: *The inverse problem of emission tomography. Inverse Problems* 18 (2002) 1435–1460
6. Evensen JF: *Akseleratorfysikk*. Onknytt 2015; 1: 18-23
7. Evensen JF: *Helsebringende protoner*. *Fra Fysikkens Verden* 2011; 1: 6-12
8. Evensen JF, Jetne V: *Helsebringende nøytroner?* Onknytt 2012; 1: 22-26
9. Dowsett DJ, Kenny PA, Johnston RE: *The Physics of Diagnostic Imaging, Second edition*, Hodder Arnold 2006
10. Huang S-C: *Anatomy of SUV*. *Nuclear Medicine and Biology* 2000; 27: 643-646
11. Weber WA: *Quantitative analysis of PET studies*. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 96: 308-310
12. Evensen JF, Bogsrud TV, Eilertsen K: *PET/CT i utredning og behandling av kreft i hode/hals-regionen*. *BestPractice* Nr. 8; September 2012: 7-11
13. Skretting A, Evensen JF, Løndalen AM, Bogsrud TV, Glomset OK, Eilertsen K: *A gel tumour phantom for assessment of the accuracy of manual and automatic delineation of gross tumour volume from FDG-PET/CT*. *Acta Oncol.* 2012; 52 (3), 636-44
14. Dale E, Moan JM, Osnes TA, Bogsrud TV: *Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown origin: the diagnostic value of FDG PET/CT and clinical outcome*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017 Feb; 274 (2): 1015-1019.



Figur 4: To-kompartiment modell for opptak av FDG. Opptaks konstanten er den ensrettede hastighets konstant som omfatter både netto inn transport og «trapping» av tracer. Den er proporsjonal med SUV hvis $k_3 > 0$

Immunterapi i behandling av malignt melanom og håndtering av bivirkninger

Immunterapi har medført et paradigmeskifte i kreftbehandling de siste par årene. Med antistoffer mot cytotoksisk T-lymfocytt antigen- 4 (CTLA-4), programmed cell death-protein 1 (PD-1) eller dens ligand (PD-L1), potensieres kroppens eget immunforsvar i reaksjonen mot kreftceller. Behandlingen har vist seg meget effektiv mot en rekke kreftformer og er i Norge godkjent for behandlingen av malignt melanom, ikke-småcellet lungekreft, nyrekreft, hode-halskreft og Hodgkin’s lymfom¹. Indikasjonen for behandling av andre kreftformer er til metodevurdering hos Beslutningsforum i skrivende stund. Immun-relaterte bivirkninger oppstår som en konsekvens av nedsatt selv-toleranse forårsaket av manglende T-celle inhibering. Bivirkningene kan potensielt ramme alle organsystem, men bivirkninger i hud, GI-traktus, lever og endokrine organer har størst forekomst. Bivirkningene er generelt sett håndterbare, men kan i enkelte tilfeller være fatale. Denne artikkelen gir en generell oversikt over immunterapi ved malignt melanom og et forslag til og håndtering av noen av bivirkningene som kan oppstå.



Av Anna K. Winge-Main, Spesialist i onkologi, Overlege med fagansvar for malignt melanom ved Avdeling for kreftbehandling, Radiumhospitalet, OUS HF

Immunterapipreparater i bruk

Utenfor studier finnes det to godkjente PD-1 hemmer i Norge. Pembrolizumab (Keytruda®) doseres 2 mg/kg og gis som en 30 minutters infusjon hver 3. uke. Nivolumab (Opdivo®) doseres 3 mg/kg og gis som monoterapi, infundert over 60 minutter hver annen uke, eller dosert 1 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab, da infundert over 60 minutter hver 3. uke. Behandling med PD-1 hemmer gis i opp til to år avhengig av effekt og toleranse. CTLA-4 antistoffet Ipilimumab (Yervoy®) doseres 3 mg/kg, enten som monoterapi eller i kombinasjon med nivolumab, og gis som en infusjon over 90 minutter hver 3. uke, totalt 4 kurer avhengig av effekt og toleranse. Behandlingen gis ambulant på poliklinikk/ infusjonsenhet. Det er generelt lite akutte reaksjoner forbundet med behandlingen og det er ikke nødvendig med noen premedikasjon eller kvalmestillende. Ipilimumab ble godkjent som behandling av metastatisk melanom av FDA i 2011². Her til lands tok det litt lengre tid og vi kunne først bruke ipilimumab i studie setting. I IPI4-studien ble første pasient inkludert i januar 2014. Studien var en fase 4 studie der man ønsket mer kunnskap om effekt og bivirkninger av behandlingen. De første 100 pasientene ble raskt inkludert og studien ble utvidet med 50 pasienter til. Først 26.10.14 ble behandlingen godkjent til bruk fritt utenfor studier. Det er lett å glemme hvor revolusjonerende og etterlengtet denne nye behandlingen var. Vi hadde mellom 1975 og 2014 kun dakarbazin å tilby for våre pasienter med inoperabel stadium III eller IV melanom. Ipilimumab viste økt overlevelse³, ca. 20 % har effekt av behandlingen og effekten ser ut til å holde seg hos mange av pasientene, selv nå mer enn 10 år senere. Ipilimumab monoterapi brukes i dag ikke i førstelinjes behandling, da PD-1 hemmere har vist både bedre effekt og toleranse.

PD-1 hemmerne ble et drøyt år senere, 25.11.15, godkjent av Beslutningsforum til bruk for melanompasienter med inoperabel stadium III eller stadium IV melanom, og overtok dermed som mest brukte immunterapi i førstelinjehandling⁵. Ca. 46 %^{4,5} har effekt av behandlingen, og vi ser også her holdbar respons hos mange⁶, men vi har ikke like lang observasjonstid som hos ipilimumab-pasientene. Kombinasjonsbehandlingen med ipilimumab og nivolumab ble godkjent som *førstelinjehandling* hos pasienter med *avansert inoperabel* malignt melanom 09.06.17¹. Man oppnår en økt responsrate og lengre tids til progresjon ved å benytte kombinasjonen, men behandlingen er langt mer krevende da ca. 60 % av pasientene vil få en grad 3 eller 4 bivirkning⁷.

Ulempen med en T-celle aktivert immunrespons er at vi samtidig kan få en autoimmun-relatert inflammasjon i normalt vev. Som behandler må man gå ut i fra at ethvert vev kan bli inflammet og lete etter både kjente så vel som sjeldne bivirkninger. I nærmest alle kliniske studier graderes målte eller observerte bivirkninger i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, publisert av National Cancer Institute of the National Institutes of Health, USA⁸. CTCAE foreligger ikke på norsk. Bivirkninger eller toksisitet graderes som milde (Grade 1), moderate (Grade 2), alvorlige (Grade 3) eller livstruende (Grade 4) med spesifikke parametre i henhold til organsystemet involvert. Død (Grade 5) brukes i enkelte tilfeller for å beskrive dødelig toksisitet. CTCAE graderingen er et nyttig verktøy for å identifisere og behandle bivirkninger, og dekker de fleste bivirkninger som kan oppstå, kanskje bortsett fra hypofysedysfunksjon.

Generell håndtering av bivirkninger

Bivirkningshåndtering ved immunterapi er kompleks og med mange nyanser. I tabell 1 fremgår en generell beskrivelse av hvordan bivirkningene kan håndteres, og videre en gjennomgang av noen av de hyppigste bivirkningene og behandlingen av disse⁹. Man må imidlertid alltid vurdere hvert tilfelle individuelt.

Grad:	Behandling:	Videre behandling:
Grad 1 (Mild)	• Fortsette behandlingen • Behandle symptomer	• Dersom forverring behandle som grad 2 eller 3-4
Grad 2 (Moderat)	• Pause immunterapien • Behandle symptomer	• Dersom grad 0-1: gjenoppta immunterapibehandlingen. • Vurdere prednisolon 0,5 – 1 mg/kg/dag dersom ingen symptombedring etter 5-7dager.
Grad 3-4 (Alvorlig – Livstruende)	• Sykehusinnleggelse. • Seponere immunterapibehandlingen bortsett fra hos pasienter med hud- eller endokrine bivirkninger. • Starte med steroider: prednisolon 1-2 mg/ kg/ dag eller i.v. behandlingen med for eksempel dexamethason eller SoluMedrol.	• Fortsette med steroider til bivirkningen er grad 0-1. • Trappe ned steroider gradvis over minimum 4 uker. • Dersom ingen respons på steroider etter ca. 2 dager vurder sterkere immunsuppressiva.

Tabell 1; generelle prinsipper i håndtering av bivirkninger

Hud

Hudbivirkningene kan variere fra kløe og utslett til vitiligo, og de oppstår gjerne etter noen uker med behandling. Vitiligo behandles ikke, men observeres. Kun 1-3 % får grad 3-4 bivirkninger¹⁰, men Stevens Johnson Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og DRESS syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) er observert.

Grad 1 (Maculære/papulære forandringer < 10% av kroppsoverflate (KO) m/u kløe):	• Pasienten behandles symptomatisk med antihistaminer for kløe, karbamid-holdige kremer og topikale steroider for utslett. • Kontinuere immunterapi.
Grad 2 (Maculære/papulære forandringer 10-30% av KO m/u assosierte symptomer):	• Vurder å gi prednisolon 0,5 -1 mg/kg i nedtrapping over 1-2 uker. • Gi antihistaminer mot kløe. • Pause i behandling til grad 1 og prednisolon dose ikke overstiger 10 mg/dag.
Grad 3 (Stor/generalisert erythodermi eller makulære/papulære/vesikulære forandringer > 30% KO og moderat påvirkning):	• Pasienten bør legges inn til behandling og utredning og man bør ha tilsyn av dermatolog samt ta hudbiopsi. • Prednisolon 1-2 mg/kg med nedtrapping over minimum 4 uker. • Pause i behandling til grad 1. Ved grad skal 4 bivirkning immunterapien seponeres permanent.

Diaré og kolitt

Diaré og kolitt er de vanligste symptomene fra GI-traktus. Magesmerter, kvalme samt nedsatt appetitt og vekttap kan også forekomme¹⁰. Det er rapportert fatale tilfeller med tarmperforasjon i flere studier. Man må derfor være obs på dette i de tilfellene hvor pasientene føler seg i god form, men «bare må hyppig på toalettet».

Grad 1 (økt avføring, men < 4 tarmtømminger per dag):	• Pasienten behandles symptomatisk med økt væskeinntak og evt. loperamid. • Kontinuere immunterapi.
Grad 2 (4 – 6 tarmtømminger per dag)	• Som grad 1, men vurdere prednisolon hvis ingen bedring etter ca. 5 dager. • Pause i behandling til grad 1 og prednisolon dose ikke overstiger 10 mg/dag.
Grad 3 (7 eller flere tarmtømminger per dag)	• Sykehus innleggelse. Utelukk annen etiologi og sørg for avføringsprøver. Vurder coloskopi. • Prednisolon 1-2 mg/kg eller i.v. ekvivalent. • Dersom ingen respons innen 1-2 dager gi infliximab 5 mg/kg i.v. og fortsett så med prednisolon 1-2 mg/kg/dag med nedtrapping over minimum 4 uker. Dersom fortsatt diare etter 2 uker bør infliximab gis på nytt. (Se Tabell 2).

Pneumonitt

Pneumonitt er noe mindre hyppig hos melanompasienter enn det som har blitt observert hos lungekreftpasienter, likevel er det rapportert fatale tilfeller også her. Ca. 2-7 % kan få pneumonitt og grad 3-4 hos ca. 1-2 %. Pneumonitt er vanligvis en ikke-infeksiøs lungeinflammasjon med interstitielle og alveolære infiltrater. Som oftest har pasientene symptomer i form av ikke-produktiv hoste, takypnoe, dyspnoe og fatigue. Det er alltid viktig å utelukke infeksiose- eller evt. kardiell årsak. Pasientene kan få interstitiell fibrose 6-9 måneder etter behandling.

Grad 1 (Asymptomatisk, kun radiologiske forandringer)	• Vurder å gi steroider og å ta en pause i behandlingen. Kontroller pasienten etter noen uker for å følge evt. utvikling.
Grad 2 (Symptomer, begrenser fysisk aktivitet. Medisinsk intervensjon nødvendig)	• Vurder innleggelse. Steroider anbefales 1-2 mg/kg/dag evt. i.v ekvivalent behandling. • Vurder pasienten hver 1-3 dager. Behandles i nedtrapping til symptomene forsvinner, minimum 4 uker. • Kan gjenoppta immunterapibehandlingen etter dette.
Grad 3 (Betydelige symptomer, begrenser mulighet for egen omsorg, behov for O2)	• Sykehusinnleggelse. Konferer med lungemedisinere. Vurder bronkoskopi med biopsi. • Behandle med SoluMedrol i høyere doser, f.eks 2 mg/kg/dag i.v. Pasienten re-vurderes hver dag. • Dersom manglende effekt vurder sterkere immunsuppressiv behandling og evt. antibiotika. Prednisolon deretter p.o. 1-2 mg/kg/dag nedtrappet over 4-6 uker. Immunterapi seponeres.

Nyre

Renale bivirkninger kan oppstå hos opp til 3-4 % av pasientene. Det vanligst observerte er forhøyet kreatinin og evt. avvikende GFR-verdier. Autoimmun og interstitiell nefritt diagnostiseres med nyrebiopsi. (ULN: Upper Limit Normal, dvs. øvre normale verdi)

Grad 1 (Kreatinin 1.5 – 2 x ULN)	• Fortsette immunterapi, men kontrollere med blodprøver ukentlig. • Be pasienten drikke rikelig væske.
Grad 2 (Kreatinin 2-3 x ULN)	• Utelukk andre årsaker til kreatininstigning. • Pause i immunterapibehandlingen. Vurder nyrebiopsi. • Prednisolon 1-2 mg/kg/dag, trappes ned over 4-6 uker. Kan gjenoppta immunterapibehandlingen etter dette.
Grad 3 (Kreatinin > 3 x ULN)	• Sykehusinnleggelse. Konferer med nefrolog. Vurder nyrebiopsi. • Behandle med prednisolon 1-2mg/kg/dag eller i.v. ekvivalent. Pasienten re-vurderes hver dag. • Dersom manglende effekt vurder sterkere immunsuppressiv behandling. Prednisolon p.o. 1-2 mg/kg/dag nedtrappet over 4-6 uker. • Immunterapi seponeres.

Lever

Hepatitt er som oftest asymptomatisk og oppdages med blodprøver. Ved leverbivirkninger ser man oftest forhøyet ASAT, ALAT, gamma-GT, ALP og/eller bilirubin. ASAT/ALAT og bilirubinverdiene er tatt med som eksempel under. Man bør alltid måle INR hos disse pasientene som et uttrykk for leverfunksjon. Stiger INR over 1.3 er det metabolsk leversvikt og man bør gi steroider uansett ALAT.

Grad 1 (ASAT/ALAT < 3 x ULN Bilirubin < 1.5 x ULN)	• Fortsette immunterapi, men kontrollere med blodprøver ukentlig.
Grad 2 (ASAT/ALAT 3-5 x ULN Bilirubin 1.5 -3.0 x ULN)	• Utelukk andre årsaker til leververdistigning. • Pause i immunterapibehandlingen. • Vurder leverbiopsi og evt. prednisolon 0.5-1 mg/kg/dag , trappes ned over 4 uker. • Kan gjenoppta immunterapibehandlingen etter dette.
Grad 3 (ASAT/ALAT > 5-20 x ULN Bilirubin > 3-10 x ULN)	• Sykehusinnleggelse. Konferer med indremedisiner. Vurder leverbiopsi. • Behandle med prednisolon 1-2mg/kg/dag eller i.v. ekvivalent. Pasienten re-vurderes hver dag. • Dersom manglende effekt vurder sterkere immunsuppressiv behandling. Prednisolon p.o. 1-2 mg/kg/dag nedtrappet over 4-6 uker. • Immunterapi seponeres.

Andre bivirkninger

Fatigue er den hyppigst rapporterte bivirkningen av immunterapi⁶, gjennomsnittlig opplever rundt 35 % av pasientene dette. Heldigvis er den sjelden mer alvorlig enn grad 2, men det er viktig å være klar over dette og å utelukke evt. andre underliggende årsaker.

Endokrine bivirkninger kan være stoffskifteforstyrrelser, som er observert hos opp mot 10% av PD-1 behandlede.¹¹ Hypothyroidisme må behandles med levaxin, men når substitusjon er igangsatt og pasienten er behandlet for sitt stoffskifteproblem er den ingen grunn til å stoppe immunterapien dersom den har god effekt på kreftsykdommen. Hyperthyroidisme er mindre vanlig og det er viktig å forsøke å finne underliggende årsak. Det kan være en forbigående hypertyroidisme som «brenner ut» til en hypothyroidisme og man bør være meget tilbakeholden med annet enn symptomatisk behandling. Før første behandling bør man måle TSH, FT4, FT3 og kortisol slik at man har et utgangspunkt for videre monitorering, og man bør kontrollere verdiene jevnlig. Andre endokrinopatii kan være: *Binyrebarksvikt*; med symptomer som tretthet, irritabilitet, magesmerter, kvalme, hypotensjon. Diabetes *mellitus*; med symptomer som økende tørste og vannlatning. Hypofysitt; som kan gi konstant hodepine med eller uten kvalme og evt. symptomer fra øyne, forekommer hyppigere hos pasienter behandlet med ipilimumab enn PD-1 hemmere. Endokrinopatii som oppstår bør behandles i samråd med en endokrinolog med erfaring fra immunterapibehandling.

Nevrologiske bivirkninger er relativt sjelden, men det er rapportert tilfeller av myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrom, Bells parese og på Radiumhospitalet har vi hatt pasienter med aseptisk meningitt og mononevritt i form av perifer facialisparsese. Nevrologiske bivirkninger bør behandles raskt nok og sterkt nok for å unngå forverring.

Man bør være klar over at sarcoidose kan oppstå under immunterapi. Myocarditt¹⁵ og pericarditt er sjelden, men kjente bivirkninger på checkpoint inhibitorer. Disse bivirkningene bør fanges opp og behandles raskt for å unngå fatale følger.

Steroideresistens

Det er viktig å starte behandlingen med immunsuppressiva raskt nok og sterkt nok da alvorlighetsgraden av bivirkninger raskt kan øke. Ved grad 3 eller 4 bivirkninger må man hele tiden vurdere om steroidene har effekt og dersom effekt uteblir etter 2 dager med behandling bør man starte med en sterkere behandling. Tabellen under viser de hyppigst brukte medikamentene.

Konklusjon

Behandlingen av malignt melanom er i dag dramatisk endret sammenliknet med kun 4 år tilbake. Våre pasienter lever lengre og til dels bedre grunnet de nye behandlingsmulighetene.¹² Siden juni 2017 kan vi også behandle våre pasienter med ipilimumab og nivolumab i kombinasjon som synes å gi enda bedre effekt. Behandlingen er meget krevende både for pasient og behandler. Det er ikke rapportert nye bivirkninger på kombinasjonen, men ettersom 59 %⁷ får grad 3 eller 4 bivirkninger bør man gå ut i fra at pasienten vil få en bivirkning. Hos disse pasientene bør man tolke alle nyoppståtte symptomer som en immunrelatert bivirkning inntil det motsatte er bevist. Behandling med kombinasjonen ipi + nivo bør kun igangsettes av leger med erfaring med immunterapi, helst med ipilimumab, da det er stor forskjell mellom dette og monoterapi med PD-1 hemmer, både hva gjelder alvorlighetsgrad og hyppighet av bivirkninger¹³.

Forslag til håndtering av bivirkninger er laget som en sammenfatning basert på danske, engelske og andre internasjonale retningslinjer og forslag til håndtering.

Medikament	Virkningsmekanisme
1. Steroider	Multiple effekter på T og B celler og fagocytter. Inhiberer transkripsjon av interleukiner, reduserer syntesen av cytokiner, inhiberer apoptosen av neutrofile og reduserer makrofagfunksjonen.
2. Infliximab (Remsima®/Remicade®)	Antistoff som inhiberer bindingen mellom det inflammatoriske cytokinet tumor necrosis factor alpha (TNF-α) og dens reseptor. Skal ikke brukes til pasienter med levertoksisitet og heller ikke hos pasienter med evt. perforasjon i buk. Forsiktighet ved neurotoksisitet
3. Mycophenylate mofetil (CellCept®)	Inhiberer inosine monofosfat dehydrogenase (IMPDH), et enzym involvert i nukleotidproduksjon, spesielt i aktiverte T-lymfocytter.
4. Tacrolimus (Prograf®)	Calcineurin inhibitor, begrenser transkripsjon av interleukin 2 (IL-2), involvert i T celle proliferasjon).

Tabell 2; virkningsmekanismer for immunsuppressiva

Referanser:

1. *www.nyemetoder.no*

2. *https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dafl*

3. *Hodi FS O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23*

4. *Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320–330*

5. *Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521–2532.*

6. *Schachter J, Ribas A, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicenter, randomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) Lancet. 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.*

7. *Wolchock JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma et al. N Engl J Med 2017; 377:1345-1356 October 5, 2017.*

8. *National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment & Diagnosis, CTCAE v4.0*

9. *https://www.felleskatalogen.no/medisin/opdivo-bristol-myers-squibb-598110*

10. *Eigentler TK, Hassel JC, Berking C et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy Cancer Treat Rev. 2016 Apr;45:7-18.*

11. *Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev 2016; 44: 51–60*

12. *Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma 1.J Clin Oncol. 2017 Dec 1;35(34):3815-3822.*

13. *Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated MelanomaN Engl J Med 2015; 373:23-34July 2, 2015*

14. *Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al: Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. N Engl J Med 375:1749-1755, 2016*

15. *Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma N Engl J Med 2010; 363:711-723August 19, 2010.*

Onkoytt 2 • 2017

20



gefitinib

AstraZeneca

AstraZeneca Norge AS, AstraZeneca Nordic-Baltic,
Postboks 6050 Etterstad, 0601 Oslo, Tel: 21 00 64 00, www.astrazeneca.no

NO-2749-05-17-ONC

Strålebehandling ved hjernemetastaser – en historisk oversikt



Av: Olav Erich Yri

Fram mot 1960-tallet

Den første større artikkelen om bruk av strålebehandling mot hjernemetastaser ble publisert av dr. Chao i 1954 (1). Antagelig er det fra denne artikkelen begrepet «total hjerne» har oppstått. Den er en retrospektiv analyse av 38 pasienter fra Memorial Hospital i New York (dagens Memorial Sloan Kettering Cancer Center) som fikk strålebehandling gjennom en 4-års periode på 50-tallet. De fleste pasientene hadde lungekreft. Behandlingen ble gitt mot hele hjernen i form av røntgenstråler med to motgående laterale felt. Begrunnelsen for å inkludere hele hjernen



Dr. Jen-Hung Chao, førsteforfatter på artikkelen «Roentgen-ray therapy of cerebral metastases» fra 1954. Kilde: <https://chicago.suntimes.com/>

som målvolym var antagelsen om at pasientene måtte forventes å ha flere lesjoner enn de som var mulig å avdekke med den tidens diagnostikk. For å forebygge økt intrakranielt trykk ble den daglige dosen gradvis økt fra 0,5-1 Gy de første dagene til 3,5-4 Gy (350 – 400 r) med en anbefalt totaldose på 30 Gy gitt over tre til fire uker. Omtrent seksti prosent av pasientene (24 av 38) ble beskrevet som respondere i form av bedring av initiale symptomer. Gjennomsnittlig overlevelse fra symptomdebut hos de som responderte var 8,2 måneder (basert på 14 pasienter) mot 4,6 måneder blant de som ikke responderte (basert på 12 pasienter). Artikkelen oppsummerer også det man da visste om insidens, symptomer og behandlinger av hjernemetastaser, og det er interessant å lese hva man antok om hjernemetastaser allerede da. Et eksempel er antagelsen om at kirurgi ved solitære lesjoner kan forlenge overlevelsen, noe som ikke ble vist i en randomisert klinisk studie før i 1990. Artikkelen siterer også enkelte tidligere publikasjoner hvor strålebehandling av hjernemetastaser er nevnt, bl.a. en artikkel fra 1931 som omtaler bruk av strålebehandling generelt mot metastaser fra brystkreft (2).

1960-1980

Utover 1960- og starten av 1970-tallet fulgte flere retrospektive rapporter om strålebehandling mot hjernemetastaser. I tillegg til en artikkel fra Yale (3) kom det ytterligere to rapporter fra Memorial Hospital i New York som beskrev erfaringene derfra i

tiden etter Chaos artikkel (4, 5). Nisce beskrev en stor kohort på 560 pasienter og gjorde også en form for «review» av de tre øvrige studiene, til sammen beskrev dette 924 pasienter (5). Omtrent 20 % av pasientene klarte ikke å fullføre planlagt behandling, og av de som fullførte, hadde 75 % effekt av behandlingen, tilsvarende omtrent halvparten av den totale pasientpopulasjonen. Ut fra disse funnene konkluderer Nisce at total hjerne gir god og meningsfull palliasjon, og denne konklusjonen ble antagelig førende for strålebehandling av hjernemetastaser i tiden fremover.

Samtidig med Nisches artikkel, og sogar i samme tidsskrift, publiserer Horton den første randomiserte studien om strålebehandling mot hjernemetastaser (6). Denne studien konkluderer ganske annerledes enn Nisce. Her ble 48 pasienter (hvorav 30 med lungekreft og syv med brystkreft) randomisert til behandling med enten strålebehandling i kombinasjon med steroider eller kun steroider. Strålebehandlingen ble gitt som total hjerne med 2 Gy fraksjoner til 40 Gy over fire uker kombinert med prednison 40 mg daglig. Etter strålebehandlingen var gjennomført ble pasientene randomisert til enten prednison 30 mg daglig eller placebo. De som bare fikk prednison ble behandlet med 40 mg daglig i fire uker, deretter trappet de ned dosen til 30 mg daglig frem til progresjon. Respons på behandling ble vurdert ut fra kliniske vurderinger. En forbedring i funksjonsstatus og i nevrologisk status på to trinn i en fire-trinns skala ble vurdert som respons.

Responsraten for kombinasjonsbehandling var 61 % mot 63 % for behandling med prednison alene. Angitt varighet av respons var noe lengre i kombinasjonsgruppen (13 versus 5 uker for lungekreft, 15 versus 8 uker for brystkreft). Overlevelse ble beregnet fra behandlingsstart og varierte fra tre dager til 53 uker. Median overlevelse for alle pasientene som fikk strålebehandling sammen med prednison var 14 uker mot 10 uker for de som kun fikk steroider. Forfatterens konklusjon var at kombinasjonsbehandlingen syntes å gi en viss fordel sammenliknet med prednison alene, men at den ikke rettferdiggjorde fire uker med strålebehandling.

Steroider ble i de initiale artiklene benyttet mest ved tegn på økt intrakranielt trykk under strålebehandling. Nisce skriver i sin artikkel at steroider på den tiden ble brukt rutinemessig ved hjernemetastaser ved Memorial Hospital, mens andre ikke så noen nytte av dette (7). En gjengs konklusjon synes å være at steroider gir en raskere symptomlindrende effekt enn strålebehandling alene men at den er kortvarig og ikke innvirker på overlevelse (8).

Mot 1990-tallet

Etter Hortons studie ble flere ulike fraksjoneringsregimer prøvd ut. Hensikten synes to-delt, på den ene siden å korte ned tiden pasienten må bruke på behandlingen, på den andre siden å finne regimer med bedre effekt enn de opprinnelig mest benyttede. Fra slutten av 1970-årene og frem mot starten av 1990-årene kom resultatene fra flere randomiserte studier. I disse studiene ble pasientene randomisert til behandling med total hjerne med ulike fraksjoneringsregimer, som for eksempel 10 Gy x 1, 40 Gy over 3 uker og 40 Gy over 4 uker. Ingen av studiene inneholdt randomisering til grupper uten strålebehandling. «Standard» fraksjonering var 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5 i de fleste studiene. Disse studiene er oppsummert i en Cochrane-analyse (9) som omfatter 39 studier med til sammen over ti tusen pasienter. Fra denne analysen kan vi oppsummere følgende:

- Ingen fraksjoneringsregimer har vist bedre effekt på overlevelse enn 3 Gy x 10, med en tendens til at 3 Gy x 10 ga noe bedre overlevelse enn regimer med lavere ekvivalent dose (dette ble kun vist for en studie med 12 Gy over to fraksjoner som eksperimentell arm)
- Studier som sammenliknet regimene 3 Gy x 10 og 4 Gy x 5 fant ingen forskjell i overlevelse
- For bedring i nevrologisk funksjon var

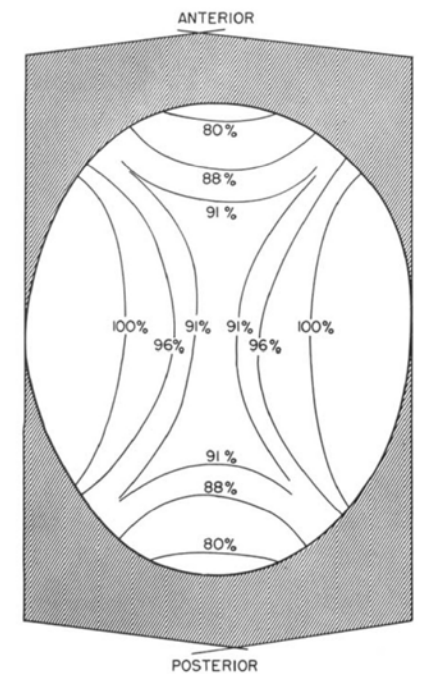
3 Gy x 10 signifikant mer effektivt enn regimer med lavere ekvivalent dose

- Fraksjoneringsregimer med høye enkeltdoser (10 Gy x 1 og 12 Gy over 2 fraksjoner) synes å gi økt forekomst av akutte bivirkninger som hodepine, kvalme/oppkast og nevrologiske symptomer (som kramper og utfall)
- Svært få studier inkluderte nevrokognitiv vurdering og ingen inkluderte målinger av livskvalitet. I én studie fant man at pasienter som ikke oppnådde stabil sykdom i hjernen etter strålebehandling hadde lavere score for nevrokognitiv funksjon etter tre måneder sammenliknet med de som oppnådde stabil sykdom

Den samme Cochrane-analysen oppsummerer også randomiserte studier hvor total hjerne har blitt kombinert med medikamenter som er antatt å virke strålesensitiserende eller med kjemoterapi. Studiene om bruk av strålesensitiserende medikamenter viste ingen effekt på overlevelse eller respons på hjernemetastaser. Én studie viste noe bedret livskvalitet ved tillegg av efaproxiral, mens én studie viste bedret nevrokognitiv funksjon i en subgruppe-analyse på pasienter med lungekreft ved tillegg av motexafin gadolinium. Vedrørende bruk av kjemoterapi i kombinasjon med strålebehandling sammenliknet noen av studiene strålebehandling med og uten tillegg av systemisk behandling mens andre sammenliknet systemisk behandling med og uten tillegg av strålebehandling. Studiene fant ingen forskjell i overlevelse. Flere av studiene viste økt responsrate ved kombinasjons-behandling men med en vesentlig økning i bivirkninger.

Etter 1990

Kirurgisk reseksjon eller stereotaktisk strålebehandling er aktuelle behandlingsmodaliteter for hjernemetastaser enten som alternativ til total hjerne eller brukt i kombinasjon med total hjerne. Kirurgisk behandling av hjernemetastaser er beskrevet siden tidlig på 1900-tallet (10) men litteraturen består av retrospektive rapporter helt frem til 1990 da den første randomiserte studien ble publisert (se nedenfor). På samme måte har stereotaktisk strålebehandling mot hjernemetastaser blitt beskrevet i mange retrospektive studier etter at Lars Leksell introduserte metoden i 1951 (11). Spesielt kom det flere slike studier utover 1980- og 1990-tallet da linac i økende grad ble tatt i bruk for slik behandling.



Figur 1. Illustrasjon fra Chaos artikkel om dosefordeling. Gjengitt med tillatelse fra (1).

I 1990 publiserer så Patchell sin hyppig siterte artikkel hvor han i en randomisert studie viser at kirurgisk reseksjon av solitære metastaser etterfulgt av strålebehandling med total hjerne gir økt overlevelse sammenliknet med strålebehandling alene (12). Etter det kom resultater fra flere randomiserte studier hvor ulike kombinasjoner av kirurgi, stereotaktisk strålebehandling og behandling med total hjerne ble sammenliknet. Disse studiene er oppsummert i behandlingsanbefalingene fra ASTRO publisert i 2012 (13) og fra EANO (European Association of Neuro-Oncology) publisert i 2017 (14). I tillegg er det i 2017 publisert ytterligere to artikler der pasienter etter kirurgisk reseksjon har blitt randomisert til stereotaktisk strålebehandling, total hjerne eller observasjon (15, 16). I det følgende gis en oppsummering av budskapet i disse publikasjonene.

- Kirurgisk reseksjon ved solitære metastaser kan forlenge overlevelsen hos pasienter som har forventet levetid over tre måneder.
- Etter kirurgisk reseksjon reduserer strålebehandling (uavhengig av om det er stereotaktisk eller total hjerne) risikoen for lokalt residiv, men dette øker ikke overlevelsen ytterligere
- Etter kirurgisk reseksjon er det kun total hjerne som reduserer risiko for såkalt distal progresjon, dvs. forekomst av nye lesjoner utenom de lesjonene som er behandlet kirurgisk, men dette øker ikke overlevelsen ytterligere

Kirurgisk reseksjon ved solitære metastaser kan forlenge overlevelsen hos pasienter som har forventet levetid over tre måneder.

- Stereotaktisk strålebehandling som alternativ til kirurgisk reseksjon ved olitære lesjoner har ikke blitt sammenliknet i en randomisert studie
- Hos pasienter der kirurgisk reseksjon ikke er aktuelt gir behandling med stereotaktisk strålebehandling like god overlevelse som total hjerne, men det er økt risiko for distal progresjon (se over) dersom stereotaktisk strålebehandling ikke kombineres med total hjerne
- Man kan unngå behovet for total hjerne hos en vesentlig andel av pasientene om man behandler initiale lesjoner med stereotaktisk strålebehandling og avventer eventuell progresjon under aktiv oppfølging
- Med tanke på nevrokognitiv funksjon og livskvalitet etter strålebehandling er det allerede tre måneder etter behandling en klar tendens til at total hjerne gir økt risiko for dårligere nevrokognitiv funksjon, spesielt for hukommelse, og lavere livskvalitet enn

stereotaktisk strålebehandling. Dette har ført til at ASTRO har gjort en såkalt «Choosing Wisely»-anbefaling (<http://www.choosingwisely.org>) om at total hjerne ikke bør gjøres rutinemessig etter stereotaktisk strålebehandling ved et begrenset antall hjernemetastaser (tilsvarende fire eller færre metastaser)

- En større, randomisert studie som inkluderte pasienter med hjernemetastaser fra ikke-småcellet lungekreft og som ikke var kandidater for kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling (QUARTZ-studien) viste ingen forskjell i effekt på overlevelse og livskvalitet mellom behandling med total hjerne i kombinasjon med steroider og steroider alene

Det er viktig å påpeke at studiene som er oppsummert over er svært heterogene i valg av endepunkter og pasientutvalg. Bare noen få inkluderte mer enn hundre pasienter. I tillegg har de aller fleste kun inkludert pasienter med

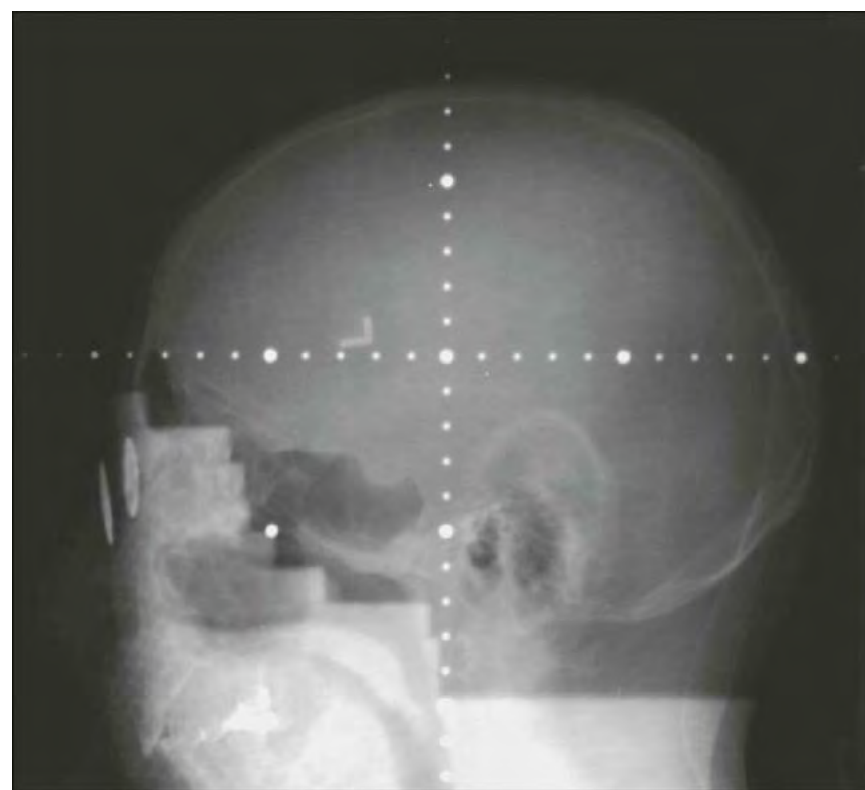
inntil fire hjernemetastaser. Således er det uavklart hvordan vi bør behandle pasienter som har flere enn fire hjernemetastaser ved diagnosetidspunkt. Flere sentra behandler i økende grad også disse pasientene med stereotaktisk strålebehandling. Selv om det pågår randomiserte studier foreligger med unntak av en prospektiv multisenterstudie kun retrospektive studier på denne pasientgruppen så langt. Det kan synes som totalvolumet av hjernemetastaser, og ikke totalantallet, er det som bør utgjøre begrensningen for å benytte stereotaktisk strålebehandling (17). Foreløpig vil total hjerne være det man velger for de fleste av disse pasientene.

Hva skjer fremover?

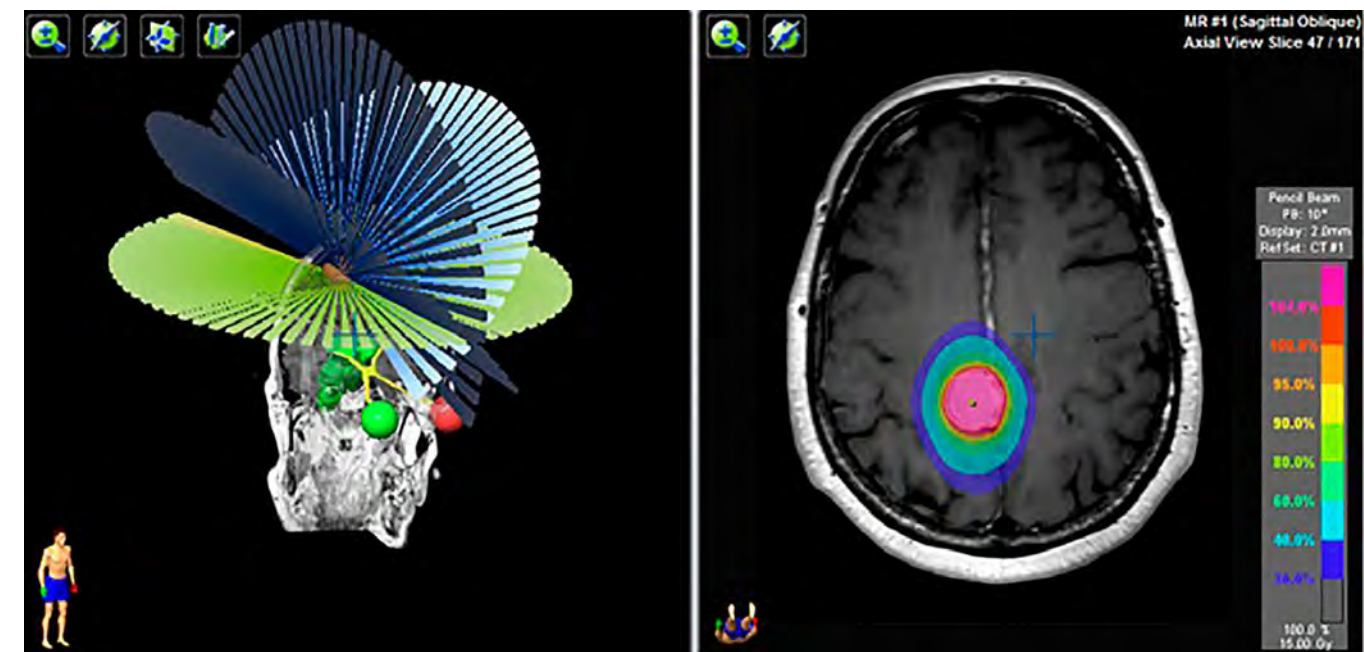
Behandling med total hjerne har i de senere årene vært omdiskutert, bla. fordi studier har vist økt risiko for kognitive bivirkninger og at QUARTZ-studien ikke viste noen fordeler av behandlingen. Det pågår studier der man ser på om såkalt hippocampus-besparende bestråling, altså der dosebelastningen til hippocampus reduseres betraktelig ved behandling, kan redusere kognitive bivirkninger av total hjerne. Som nevnt pågår det også studier på bruk av stereotaktisk strålebehandling som alternativ til total hjerne for pasienter med flere enn fire hjernemetastaser. Etter hvert har det også blitt introdusert flere medikamenter som viser effekt på hjernemetastaser, for eksempel EGFR – hemmere og immunterapi. Slike medikamenter vil antagelig få en viktig betydning i behandlingen av hjernemetastaser, men hvordan de kan eller skal kombineres med strålebehandling er uavklart.

Fra Horton til QUARTZ - to frem og ett tilbake?

Det er frem til nå altså utført kun to randomiserte kliniske studier der strålebehandling er sammenliknet med behandling med steroider alene, Hortons studie fra 1971 og QUARTZ-studien fra 2016. Mellom disse studiene har det gått nesten førtifem år. Konklusjonene fra de to studiene er påfallende like – man fant liten nytte av behandling med total hjerne hos de aktuelle pasientene. Betyr det at å behandle med total hjerne er meningsløst? Nei, men det kan bety at vi bør revidere indikasjonene våre



Figur 2. Gammelt simulatorbilde for strålebehandling av hele hjernen



Figur 3. Stereotaktisk strålebehandling av en hjernemetastase

for hvordan vi bruker denne behandlingen og at vi må vurdere nøyere hva slags behandling som er best egnet for hver enkelt pasient. Pasienter med kort forventet levetid (under tre måneder) bør kanskje ikke behandles med strålebehandling i det hele tatt. Det vil komme mye litteratur om behandling av hjernemetastaser i årene fremover og vi må antagelig forvente at kompleksiteten i valg av behandling vil øke.

Referanser:

1. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*. 1954;7(4):682-9.
2. Lenz M, Freid JR. Metastases to the Skeleton, Brain and Spinal Cord from Cancer of the Breast and the Effect of Radiotherapy. *Annals of surgery*. 1931;93(1):278-93.
3. Order SE, Hellman S, Von Essen CF, Kligerman MM. Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis. *Radiology*. 1968;91(1):149-53.
4. Chu FC, Hilaris BS. Value of radiation therapy in the management of intracranial metastases. *Cancer*. 1961;14:577-81.
5. Nisce LZ, Hilaris BS, Chu FC. A review of experience with irradiation of brain metastasis. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1971;111(2):329-33.
6. Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1971;111(2):334-6.
7. Hindo WA, DeTrana FA, 3rd, Lee MS, Hendrickson FR. Large dose increment irradiation in treatment of cerebral metastases. *Cancer*. 1970;26(1):138-41.
8. Hendrickson FR. The optimum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1977;2(1-2):165-8.
9. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(4):CD003869.
10. Grant FC. CONCERNING INTRACRANIAL MALIGNANT METASTASES: THEIR FREQUENCY AND THE VALUE OF SURGERY IN THEIR TREATMENT. *Annals of surgery*. 1926;84(5):635-46.
11. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1951;102(4):316-9.
12. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *The New England journal of medicine*. 1990;322(8):494-500.
13. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radio-therapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*. 2012;2(3):210-25.
14. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinbult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology*. 2017;19(2):162-74.
15. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017.
16. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017.
17. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):387-95.

Nye spesialister i onkologi:

Kjersti Øvrum Skipar

Renate Berget Galleberg

Kristin Toftaker Killingberg

Steinar Taksdal

Astrid Dalhaug

Silje Songe-Møller

Elin Hallan Naderi

Olav Toai Duc Nguyen

Anne Nadine Lorentzen

Maria Nyre Vigmostad

Marthe Østgaard Mohn

Marita Jacobsen

Arne Westgaard

Inger Marie Sandvik

Mersiha Selimovic Spahovic

Åse Vikesdal Svilosen

Corina Emilia Idu

Ingeborg Berge Vestøl

Elin Aamdal

Camilla Norbakk Sævereide

Sigmund Brabrand

Kristine Øverås Aasebø

Janne Beathe Kjersem

Åsa Kristina Öjlert

Sara Cecilie Wilhelmsen Solheim

Elin Leknes Saint-Sollieux

Katharina Erna Hildegard Bender

Kjersti Lia



Norsk onkologisk
forening

DEN NORSKE LÆGEFORENING

Gratulerer!



ANNONSE

Onkonytt 2 • 2017

26

Når Hippokrates går på helsa løs



Sjelden kurere, ofte lindre, alltid trøste er et mantra vi kjenner godt. Så var det kanskje ikke Hippokrates som sa det, men uansett opphavsmann så er meningsbyrden for onkologer særlig stor. Vi jobber i skjæringspunktet mellom liv og død, blant mennesker i livskrise og lidelsen kan være stor. Det er unntakstilstand for pasienten og de pårørende, for oss er det hverdag. Hva gjør det med oss?

Av Kathrine F. Vandraas, Lege i spesialisering, Radiumhospitalet

En kollega fortalte at hun hadde vært på kino. Det hadde vært en forferdelig trist og tragisk film der små barn hadde omkommet i en husbrann. Mot slutten av filmen så min kollega rundt seg og observerte at det ikke var et øye tørt, alle satt og gråt, berørt av de sterke inntrykkene. Selv hadde hun ingen følelsesmessig reaksjon. Har jeg blitt kynisk?, spurte hun sine kollegaer rundt lunsjbordet. Mange kan nok kjenne seg igjen. Det skal mer til før vi blir berørt, og punktet for hva vi berøres av flyttes nok med årene. En nødvendig overlevelsesmekanisme, eller et skritt mot kynisme? Noen klarer å balansere en hel karriere mellom å være en god, empatisk lege, og samtidig ikke miste kjølen for eget følelsesliv. Kravene som stilles til oss er høye – arbeidsmengden øker, kompleksiteten i det kliniske arbeidet øker, det samme gjør mengde papirarbeid – mens følelsen av medbestemmelse og kontroll på egen arbeidssituasjon kanskje uteblir. Man kan føle seg som en brikke i et stort maskineri. For mange blir arbeidshverdagen, og balansen mot privatlivet, på et eller annet tidspunkt vanskelig. Onkologer løper større risiko for såkalt ”compassion fatigue” og utbrenthet enn andre arbeidsgrupper

og andre medisinske spesialiteter, noe som ofte kobles til det spesielt utfordrende emosjonelle aspektet ved arbeidet vårt (1).

Compassion fatigue, som på norsk har blitt oversatt til empatiutmattelse, karakteriseres i litteraturen ofte av to dimensjoner; både at man er ”too tired to care” og at man i et forsøk på å beskytte seg selv ikke lenger klarer å vise empati for sine pasienter i like stor grad som tidligere (2). Utbrenthet, et begrep introdusert i midten av 70-årene av psykolog Herbert Frudenberger (3), er en tilstand kjennetegnet av fysisk og emosjonell utmattelse, kynisme og depersonalisering – altså en følelse av manglende engasjement eller likegyldighet i møte med pasienter, og

følelse av faglig utilstrekkelighet (4). Dette oppstår over tid når arbeidet, i kombinasjon med utfordringer utenfor jobb, overstiger mestringsevnen. Prosessen er gradvis og progressiv. Utbrenthet og compassion fatigue er overlappende begreper, men et viktig skille synes å være at man kan oppleve utbrenthet uten å være direkte involvert i andres smerte og lidelse, mens compassion fatigue er direkte knyttet til nettopp dette. Prevalensen av utbrenthet blant onkologer synes å ha økt dramatisk siste tiår. I en stor amerikansk studie, oppgav over 60% av de spurte legene symptomer på utbrenthet, og følelse av frustrasjon, emosjonell utmattelse og mangel på arbeidstilfredshet, var vanligst (5). I 2014 oppgav 45% av alle medlemmene



Å vedlikeholde evne til empati i løpet av en yrkeskarriere kan altså være utfordrende.



i ASCO at de hadde opplevd emosjonell utmattelse og depersonaliseringssymptomer (6). I Europa varierer prevalensen av symptomer på utbrenthet fra 50% til nesten 80% i utvalgte publikasjoner (7).

Hvor empatisk er du?

Empati, evnen til å forstå og dele andres følelser, er en essensiell klinisk ferdighet. Det er vist at legens evne til empati går hånd i hånd med pasientens tilfredshet, men det er også vist å være positivt for den utøvende legens helse og profesjonelle tilfredstilte (8). Dette er lett å kjenne seg igjen i; den følelsen man får når man er til nytte for en annen, når man møtes på et emosjonelt plan, den er berikende. Når man undersøker hvor empatiske onkologer faktisk er i møte med pasienter, kan det virke som mange velger å distansere seg. For eksempel i en studie der man analyserte samtaler mellom onkologer og pasienter med lungekreft, så man at i situasjoner der pasienten gav åpenbare emosjonelle tegn eller signaler, responderte legen med empatiske utsagn eller atferd kun i 10% av tilfellene (8). Det vanligste var å skifte til et biomedisinsk spørsmål eller utsagn.

Velger man å bli onkolog er man jo stort sett i stand til å utvise empati, så hvorfor man velger å ikke gjøre det, kan skyldes at man mangler kognitivt og emosjonelt overskudd til å gjøre det. Arbeidsmengde og tidspress øker også risikoen for at man distanserer seg fordi man vet det krevende å gå inn i det. Paradokset er at for å kunne sitte igjen med det positive utbyttet av en vanskelig samtale, synes det nødvendig at vi utviser en viss grad av empati. På denne måten skapes en ond sirkel. Forskning tyder også på at med økende erfaring, øker risikoen for at man blir ”desensitisert” for andres smerte. Eldre leger oppfatter for eksempel lavere grad av lidelse når de vurderer pasienter sammenlignet med mindre erfarne leger (8). Å vedlikeholde evne til empati i løpet av en yrkeskarriere kan altså være utfordrende.

Det er identifisert flere risikofaktorer for utbrenthet, både aspekter ved arbeidsplassen og ved individet. Høyt arbeidspress, mye og krevende direkte pasientkontakt over lang tid, høye prestasjonskrav, tidspress, lav grad av forutsigbarhet og autonomi er alle kjennetegn ved organisasjoner der arbeidstakere løper risiko for utbrenthet

(9). I onkologi trekkes særlig kontinuerlig eksponering for alvorlig sykdom og død frem som ytterligere potensielle stressorer (9). Mangel på sosial støtte og veiledning på jobb er også viktige risikofaktorer. En personlighetstype karakterisert av høy grad av samvittighet og arbeidsmoral, alexitymi (manglende evne til å snakke om følelser) og psykologisk sårbarhet, er også forbundet med økt risiko for utbrenthet. Utbrente leger har høyere risiko for å gjøre feil og tilby dårligere pasientbehandling enn friske leger. Risikoen for sykefravær, somatisk og psykisk sykdom og langvarig sykemelding øker (9).

Vi ber om hjelp

Aldri før har så mange leger benyttet seg av rådgivningstilbudet ved Villa Sana. ”Om det er fordi flere faktisk har behov for det eller om leger har blitt flinkere til å ta egen helse på alvor, vet vi ikke”, sier Tron Svagård, som er daglig leder. Men behovet er åpenbart stort. Over 3000 leger har deltatt på kurs og rådgivning siden oppstarten i 1998, og så langt i 2017 har 260 leger vært her, enten alene eller sammen med partner. Etterspørsel etter parkursene er økende. «De som kommer hit har over lengre tid hatt

« Det er en misforstått tanke hos den enkelte at symptomer på utbrenthet skal håndteres alene, bare ved å jobbe mer og hardere.

det slitsomt”, sier Svagård. ”Vi foretrekker begrepet ”slitne” leger, fremfor ”utbrente” leger – sistnevnte virker så endelig; vi mener derimot det er et stort potensiale for å få det bedre. Tilbudet her er ikke behandling eller terapi, det er et rådgivnings- og kurstilbud. I dette ligger et fokus på helse fremfor sykdom. Hit trenger man ikke henvisning, man kan bare ringe, og det er ingen journalføring. Her er det fokus på helsebringende tiltak», forteller han.

Tilbudet ved Villa Sana kom etter at man på 70- og 80-tallet merket et økende behov for ressurser og kunnskap knyttet til legers egenomsorg. Leger ventet for lenge og hadde høyere terskel for å be om hjelp enn andre yrkesgrupper. I regi av Legeforeningen ble kollegatilbudet Lege for Lege utviklet, og etter hvert kom behovet også for et fysisk sted å komme til. Fordi Modum Bad hadde hatt mye helsepersonell til behandling tidligere, ble dette et naturlig sted å legge dette tilbudet. Konklusjonen ble et prøveprosjekt over 3 år, og et helt nytt bygg, lagt til et skjermet stykke jord et stykke unna resten av Modum Bad, som ble kalt Villa Sana. Siden har tilbudet og etterspørselen vokst, og fra 2008 har Villa Sana hatt løpende avtale om fortsatt drift.

Så hva er grunnen til at leger kommer hit? I følge Svagård er det ofte kombinasjonen av en slitsom arbeidshverdag og forhold i privatlivet som samlet sett blir for mye for den enkelte å stå i – ofte er det en hendelse hjemme innenfor det siste året som utløser kontakten. Tilsynssaker på jobb er langt sjeldnere årsaken, faktisk tilskrives det færre enn 10% av henvendelsene. Depresjonssymptomer og følelse av omsorgstretthet er det mange som har. Balansen mellom livet hjemme og på jobb, også kalt «home-work-interface», anerkjennes i økende grad når det kommer

til å å forebygge slitne leger. Å forebygge ”jobb-hjem-stress” er et viktig fokus område. Villa Sana har et pågående Phd arbeid med nettopp dette som tema.

Så hvordan kan man vite om man bør vurdere et opphold her? Hva er faresignalene vi bør være oppmerksomme på? I følge Svagård er det noen ting som går igjen. ”Vi ser at mange bruker mer og mer fritid på jobbrelaterte ting, og at det blir en slags grenseløshet mellom livet på jobb og livet hjemme. Ofte går dette hånd i hånd med emosjonelle endringer, kanskje særlig økende irritabilitet, at man for eksempel er mer sint på barnalpartner enn før. Negative tanker og følelser kan gjøre seg gjeldende, man kan gå inn i en depressiv modus, med gledesløshet

og konsentrasjonsvansker – og man begynner kanskje å lure på; klarer jeg ikke jobben min lenger? Mange opplever tretthet, men sliter samtidig med søvnvansker. Noen tyr til selvmedisinering og rus. For mange kan det bli en spiral med isolasjon, mistriksel og ensomhet”.

På Villa Sana består en typisk dag av undervisning, samtale, stressmestring og fysisk aktivitet. Når partner er med er det fokus på relasjonen, og ikke bare den enkelte; ”jeg”, ”du” og ”vi”, med hovedfokus på ”vi”. Temaene for samtaler kan være avstand/nærhet, kommunikasjon, utroskap og tillitsproblemer. Par kan komme på rådgivningsdager eller ukeskurs, der to hele dager er satt av til kommunikasjonstrening. Når legen kommer alene, er det viktig å



Tron Svagård, daglig leder ved Villa sana.

kartlegge hva som er viktig for den enkelte å snakke om nå, og forsøke å finne mer hensiktsmessige mestringsstrategier knyttet til disse utfordringer. Dette kan for eksempel være å søke sosial støtte i større grad, dele mer, endre konkrete rutiner, og å droppe unngåelse, ønsketenking og selvanklagelse. Det er også viktig å øke kunnskapen om hjelpetilbud man har på jobb, og hvilke kanaler man kan bruke for å ta opp vanskelige forhold på arbeidsplassen. Det kan være kollegastøtte, enten på jobb eller en eksternt – slik som Legeforeningens helsetjenestetilbud Lege-for-Lege, som nå består av 140 leger som hjelper kollegaer med psykisk eller somatisk sykdom. Tar man kontakt her får man tilbud om tre gratis samtaler. Andre viktige kanaler er tillitsvalgt og verneombud.

Så spørsmålet er jo da om det virker? På Villa Sana angir de fleste at forventningene til oppholdet har blitt innfridd, og at de føler seg bedre rustet til å klargjøre vanskelig forhold i eget liv og yrkeshverdag, og håndtere livssituasjonen sin på en bedre måte etter endt kurs. Doktorgradsarbeidet til Karin Rø som utforsket nettopp effekten av rådgivningstilbudet her, nådde samme konklusjon, og observerte lavere grad av depresjon, utbrenthet og jobbstress blant leger etter endt kurs sammenlignet med ved behandlingsstart (10). Fra nyttår startes et nytt Phd prosjekt opp som kvantitativt og kvalitativt vil undersøke hvordan det går med legene som kommer hit, sett over tid, og hva det er som hjelper.

Men hva kan vi gjøre for å forebygge at vi blir så slitne at både jobb og privatliv blir skadelidende? Nøkkelen, tror Svagård, er å ha flere bein å stå på – ”vern om egeninteresser, ikke la ”yrkeskallet” vippe over. Bli flinkere til å bruke kollegaer, tillitsvalgt apparat, verneombud, tilbud i regi av Legeforeningen når dere har behov. Også er det de generelle tingene knyttet til arbeidsplassen – kanskje er 90% er gitt av de rammene vi jobber under, men 10% kan vi gjøre noe med selv. Vi må konsentrere oss om de 10%, det er energilekkasje å ha fokus på de 90% vi uansett ikke kan endre. Jeg tror det var derfor streiken om stillingsvern engasjerte så mange- vi følte at en av de få tingene vi fremdeles har en viss råderett over selv var truet. Jo mindre

medbestemmelse og autonomi man har over egen hverdag, jo mer stressinduserende er det”.

Veien videre

Konsekvensen av compassion fatigue og utbrenthet avhenger av hva den enkelte arbeidstaker og arbeidsplassen gjør når symptomene utvikler seg. Interessant nok er ikke ivaretagelse av egen mental helse noe vi undervises i i løpet av medisinstudiet eller spesialiseringen. Tvert i mot ser vi kanskje rundt oss på jobb og tenker at dette takler tilsynelatende alle veldig godt så dette burde jeg også mestre. Det burde vi kanskje endret på – for det å gjenkjenne symptomer og tidlig intervensere i en slik negativ spiral kan reversere syndromet utbrenthet. Alle vil vi oppleve å føle oss frustrert, uengasjert, oppgitt og irritabel på jobb, men spørsmålet er hvor ofte det skjer, hvor dyptgående og dominerende disse følelsene blir, og hva vi gjør når vi merker at det begynner å bli slitsomt. Å ha gode kollegaer rundt seg som man snu seg til, men som også selv spør når de ser at man sliter, kan tjene som en ventil for å lufte ”lidelsestrykket”. Sosial støtte vet vi forebygger utbrenthet. Å fremme en åpenhetskultur i et kollegium er viktig slik at terskelen holdes lav for å snakke om disse tingene, dette gjelder i særlig grad for yngre kollegaer som har høyere risiko for å ”ta med seg jobben hjem”. Det er en misforstått tanke hos den enkelte at symptomer på utbrenthet skal håndteres alene, bare ved å jobbe mer og hardere. Denne utfordringen gjelder kanskje spesielt store kreftavdelinger der kravet til profesjonalitet, til prestasjon og akademiske kvalifikasjoner er så høyt at det kan oppleves som at det ikke er rom for ”svakheter”. Å vedlikeholde egen evne til empati, og å finne en balanse mellom å identifisere seg med og sette seg inn i andres følelser og lidelse, uten å slite seg selv ut eller bli distansert og kynisk, er en utfordring hver enkelt må løse som best man kan. Balanse mellom arbeidsliv og privatliv, som Tron Svagård og forsker Karin Rø trekker frem, står igjen som en nøkkel.

Tilbake til min dyktige kollega som lurte på om hun hadde blitt kynisk. Noen dager senere hadde jeg mulighet til å bli med henne i en poliklinisk konsultasjon med en ung pasient med uheldredelig kreftsykdom. Pasienten hadde små barn som hun nå

skulle dø fra og situasjonen var håpløs og tragisk. Min kollega var varm, omsorgsfull, empatisk – og hun virket oppriktig berørt. Da konsultasjonen var ferdig snakket vi om pasienten noen minutter før vi sa god helg og gikk hvert til vårt. Jeg tenkte at hvis mitt emosjonelle kompass var som hennes etter 30 år som onkolog så skulle jeg være fornøyd. Så får det bare være at jeg slutter å gråte på kino med årene.

Referanser:

1. Kleiner S Wallace JE. Oncologist burnout and compassion fatigue: investigating time pressure at work as a predictor and the mediating role of work-family conflict. BMC Health Serv Res. 2017 Sep 11;17(1):639.
2. Back AL, Deignan PF, Potter PA. Compassion, compassion fatigue, and burnout: key insights for oncology professionals. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:e454-9. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e454.
3. Freudenberger HJ. Staff burn-out. J Soc Issues. 1974; 30: 159-165
4. Schaufell WB, Leiter MP, Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice. Career Dev Int. 2009; 14 :204-220
5. Allegra CJ, Hall R, Yothers G. Prevalence of burnout in the U.S oncology community: results of a 2003 survey. J Oncol Pract. 2005; 1: 140-147
6. Shanafelt TD, Gradishar WJ, Kosty M, et al. Burnout and career satisfaction among US oncologists. J Clin Oncol. 2014; 32: 678-686
7. Blanchard P, Truchot D, Albiges-Sauvin L, et al. Prevalence and causes of burnout amongst oncology residents: a comprehensive nationwide cross sectional study. Eur J Cancer. 2010; 46: 2708-2715
8. Gleichgerricht E, Decety J. The relationship between different facets of empathy, pain perception and compassion fatigue among physicians. Front Behav Neurosci. 2014; 8: 243.
9. rufelli DC, Bensi CG, Garcia JB, et al. Burnout in cancer professionals: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl). 2008; 17: 524-531
10. Rø KEI, Gude T, Tyssen R, Aasland OG. Counselling for burnout in Norwegian doctors: one year cohort study. BMJ. 2008 Nov 11;337:a2004. doi: 10.1136/bmj.a2004.

Finnes det håp i håpløsheten?



Av Vibeke Lohne, professor i akutt sykepleie ved Høgskolen i Oslo og Akershus

Innledningsvis et tankekors:

Det er ikke nødvendigvis en styrke å kunne mye om håp. Selv har jeg en dr grad i håp. Likevel strevet

jeg daglig med håpet da min mann ble diagnostisert med Glioblastom grad IV. Liv og lære går ikke alltid hånd i hånd. I denne fasen av livet fikk jeg selv erfare det pasientene hadde formidlet til meg - hvor vanskelig det var å håpe. Vår sønn Markus på 18 år var kanskje den som satte håpet best i perspektiv. Markus håpet at pappa skulle bli frisk. I virkeligheten håpet han på et mirakel. Noen måneder etter at mannen min døde sa Markus det slik: «Jeg tror ikke at det var verre for meg å miste pappa enn det var for dere. Men siden jeg håpet hele tiden, så slapp jeg å gå og grue meg»... (1)

Hva er håp? Håpet har et innhold og en retning. Håpet er fremtidsrettet og har et positivt innhold for den som håper. Håp har 2 aspekter: Håp er et substantiv (et håp) som rommer håpets innhold (altså det vi håper på). Samtidig er håp et verb (å håpe/ jeg håper), som omfatter håp som prosess og håpets betydning gjennom sykdom og lidelse, med andre ord hvordan det å håpe oppleves og erfares av pasienter og pårørende.

Enkelte diagnoser er en dødsdom. Når håpløsheten kommer snikende blir det vanskelig å håpe. Men hva er håp? Og hvorfor håp? Og hvorfor er det så vanskelig å håpe når man trenger håpet aller mest?

Hvorfor håp?

I følge forskning er håp et sentralt og viktig tema for både pasienter og pårørende. Forskning viser at håp oppstår ved sykdom og lidelse (2). Samtidig viser forskning at håpet lindrer lidelse: Mennesker som håper har det derfor bedre enn mennesker som ikke håper (3). Slik får håp stor betydning når sykdom og lidelse uventet rammer kropp og sjel.

Håp har i utgangspunktet 2 dimensjoner: det generelle håpet og det kontekstuelle håpet (4). Det generelle håpet er det som vi til daglig omgir oss med uten at vi tenker over det. Det er dette håpet som gjør at vi

puster, spiser og trener og tar vare på helsen vår (5). Det generelle håpet gir vi liten oppmerksomhet, vi tar det nærmest for gitt, dag for dag, mens vi planlegger fremtiden som om livet er stabilt og uendelig. Men plutselig banker skjebnen på døren, og vi blir stående målløse i døråpningen: Da raser tankene av sted og livet er med ett blitt skremmende og kaotisk. På et øyeblikk mister man tilliten til livet og tryggheten i livet. Da vekkes det kontekstuelle håpet; håpet om en morgendag, håpet om en trygghet i utryggheten – håpet om å få den normale hverdagen tilbake igjen, den som man i alle år har tatt for gitt (6)....

Hvorfor er det så vanskelig å håpe når man trenger håpet aller mest?

Når den stille katastrofen uventet rammer en familie blir fremtiden med ett forvandlet til et mareritt. Livet man levde er over. Man håper på mer tid sammen, samtidig som dagene er blitt utfordrende, dramatiske, mørke og skremmende. Lengsler og savn blir til håpets kilde. Man lengter tilbake til livet man levde før katastrofen; sykdommen, sorgen og frykten. I samtaler med pasienter har jeg lært at frykten og uvissheten kaster lange skygger over håpet (7). Man tør ikke håpe fordi man frykter flere skuffelser, de mørke og skremmende spøkelsene som dukker opp i de søvnløse nettene. Alvorlig sykdom bringer frykt. Diagnosene graver seg innover i bevisstheten og endevender alt det man hittil har tatt for gitt. Diagnosen blir en uvenn som ubedt inviterer seg selv inn i de aller innerste kammer.



Hvordan oppstår håpet?

I følge en kjent professor i sykepleie, Katie Eriksson (3), starter håpet som en ide eller en forestilling. Man aner vagt en vei fremover, men veien er uklar og retningen er diffus. Etter hvert som tiden går trer ønsker frem. Ønsker har, som håpet, både et innhold og en retning. Men ønsker er uforpliktende og flyktige. Ønsker er premature håp. Etter hvert som ønsker finner veien mot bevisstheten starter bevisstheten en evig søken etter kunnskap om behandling og nye muligheter. En sentral mulighet er livreddende medisiner, mirakelkurer på resept. Eller operasjoner, eller stråleterapi. Hva som helst, så lenge det er håp, selv om den medisinske behandlingen også kan

ha store bivirkninger. Men kunnskap om behandling alene er ikke nok. Bevisstheten må innom viljen før det kan kalles et håp. I viljen ligger energien og retningen fremover, ikke bare hva som finnes av muligheter, men hvilke muligheter man vil satse på. I viljen ligger trangten og lysten til livet. I viljen ligger kraften til å holde ut. Viljen er håpets kraft. Og troen er håpets sannsynlighet. Slik oppstår tre-enigheten tro, håp og vilje. Håpet er mulighetenes kunst (5).

Håpet har ulike uttrykk, alt ettersom hva man rammes av. Dersom man må gjennom en organdonasjon har man flere muligheter: håp om helbredelse eller fortsatt venting - eller død. Ryggmargsskadde lever med ørsmå håp om fysisk fremgang. Motorisk og sensorisk fremgang skjer gradvis og

uventet og det bunnløse håpet er å kunne gå igjen. Kreftpasienters håp går i rykk og napp: regelmessige kontroller utfordrer skjebnen jevnlig. Gode tilbakemeldinger styrker håpet, mens dårlige nyheter kjører håpet, tryggheten og tilliten i grøften. Man lever i et skyggeland som aldri tar slutt (8).. For enkelte pasienter er det vanskeligere å finne håp enn det er for andre. Det kan skyldes sykdommens karakter, men også personligheten, eller store skuffelser tidlig i livet. Noen har på en måte allerede gitt opp (9).

Hva truer håpet?

I en intervjustudie av pårørende til alvorlig syke pasienter kom det frem at helsepersonell sine håp betyr mye (10). Ingen kan «gi» et annet menneske håp.

« Helsepersonell som har jobbet lenge blant alvorlig syke og døende pasienter har kanskje mistet håpet på vegne av pasientene.

Håpet må man finne og godkjenne selv. Men helsepersonell kan rive håpet fra pasientene ved å bruke tankeløse ord og uttrykk om kortsiktige og brutale prognoser. Mange i helsevesenet er redde for å skape falske håp. Men hva er falske håp? Håpet er jo pr definisjon knyttet inn mot fremtiden. Og om fremtiden vet vi ingen ting med sikkerhet (11). Så hvordan kan håpet være falsk, når fremtiden alltid er uvisst?

Helsepersonell som har jobbet lenge blant alvorlig syke og døende pasienter har kanskje mistet håpet på vegne av pasientene. De har allerede mistet for mange pasienter – og etter hvert også mistet troen på håpet. Dersom leger og sykepleiere ikke håper på vegne av pasientene er det vanskelig å skjerme eller understøtte pasienters håp. I tunge stunder er håpet det eneste pasienter har. Eller ikke har. Da kan helsepersonell utgjøre et viktig vikarierende håp ved å lytte til pasientens tanker og følelser mens man sammen leter etter små lyspunkter.

For pasienter og pårørende går livet opp og ned, i takt med sykdom og behandling. Sykdommer og (økning av) ubehagelige symptomer svekker håpet, mens all fremgang stimulerer håpet. Noen håp går i oppfyllelse mens andre håp viser seg etter hvert å være grunnløse og urealistiske. Men mennesker som håper har det bedre enn mennesker som ikke håper. Så når man mister et håp må man finne et nytt: I Aesops fabel reven rognebærene sirkler reven uavbrutt rundt rognebærtreet. Der henger rognebærene store og saftige, røde og fristende. Men de henger akkurat litt for høyt. Revens vilje er rettet mot rognebærene og reven tar løpefart... og rekker nesten opp. Men det er ikke nok. Etter utallige forsøk gir tilslutt reven opp med følgende konklusjon: «Høyt henger de og sure er de!» Reven har mistet håpet. Samtidig

devaluerer reven rognebærene og degraderer håpet. Rognebærene er ikke bare uoppnåelige, de er i tillegg sure. Håpet har mistet sin verdi, og verden blir mørkere og gledesløs. Håpløsheten er på vei (12).

Hvordan kan helsepersonell styrke og verne om pasienters og pårørendes håp?

Hvor ofte spør vi egentlig pasienter om hva de håper på? Håpets kilder er lengsler og savn (13) og kan spores i ønsker, dagdrømmer eller drømmer om natten (14). Når man er syk så er drømmeland ofte et lykkeland, mens man ufrivillig våkner opp til hverdagens mareritt. I samtaler om håp er det viktig å lytte til det pasienter og pårørende er opptatt av. Håp og glede hører sammen (3). Å snakke om lystbetonte temaer, om gode minner og om meningsfulle relasjoner kan være starten på et nytt håp. Vi kan ikke dele ut håp i ørsmå pillerglass. Men det er mye håp i medisiner og i behandling.

«Hva skal håpet inneholde?» spurte en mann etter en alvorlig ulykke. «er det håpet om å bli bra – eller er det håp om å ha det bra?» (13). Spørsmålet er paradoksalt nok svært relevant når man rammes av alvorlig sykdom og skade. Mange pasienter kan ikke bli bedre eller bra. Det finnes likefullt alltid et håp om å ha det bra, et håp om noen timers smertefrihet eller et håp om et liv etter døden. Håpet er alltid fremtidsrettet, men det trenger ikke å ligge langt frem i tid. Når livet går mot slutten blir fremtiden kortere. Likevel kan håpe bli sterkere og viktigere. Så lenge det er liv er det håp.

Pasienter og pårørende trenger håp så de slipper grue seg. Vi kan ikke styre livene våre, men vi kan trene på å fokusere på positive opplevelser og perspektiver. Håp i seg selv produserer glede, uavhengig av hvorvidt håpet går i oppfyllelse eller ikke (15).

Referanser:

- 1) Lohne, V. (2016). *The battle for hoping. (Kampen for håpet): Vigmostad & Bjørke, (234 p).*
- 2) Nowotny, M. (1991). *Every tomorrow, a vision of hope. Journal of Psychosocial Oncology, 9, 117-127.*
- 3) Eriksson, K. (1986). *Vårdteknologi (The caring technology). Stockholm: Norstedts Förlag AB.*
- 4) Dufault, K., & Martocchio, B. C. (1985). *Symposium on compassionate care and the dying experience. Hope: its spheres and dimensions. The Nursing Clinics of North America, 20 (2), 379-391.*
- 5) Lynch, W.F. (1974) *Images of Hope. Imagination as healer of the hopeless. London. University of Notre Dame Press.*
- 6) Morse, M., & M, Johnson, L.J. (1991). *The illness experience, USA: Sage Publisher.*
- 7) Lohne, V., & Severinsson, E. (2004 a). *Hope and despair: the awakening of hope following acute spinal cord injury-an interpretative study. International Journal of Nursing Studies, 41(8), 881-890.*
- 8) Morse, J. M., & Doberneck, B. (1995). *Delineating the concept of hope. IMAGE: Journal of Nursing Scholarship, 27 (4), 277-285.*
- 9) Kim, D.S., Kim, H.S., Schwartz-Barcott, D. & Zucker, D. (2006). *The nature of hope in hospitalized chronically ill patients. International Journal of Nursing Studies, 43,5, 547-556.*
- 10) Valle, M., & Lohne, V. *Experiences of Hope and Meaning of Hope in Family Members of seriously ill Coma Patients in ICU, (submitted to Journal of Clinical Nursing).*
- 11) Lohne, V. (2001). *Hope in patients with spinal cord injury: a literature review related to nursing. Journal of Neuroscience Nursing, 33 (6), 317-325.*
- 12) Stotland, E. (1969) *The Psychology of Hope. San Fransico. Jossey-Bass.*
- 13) Lohne, V (2006). *The Power of Hope. Developing a conceptual model based on patients' experiences of hope during the first year following spinal cord injury. Thesis, Faculty of Medicine, University of Oslo.*
- 14) Travelbee, J. (1971). *Interpersonal Aspects of Nursing. Philadelphia. F.A.Davies.*
- 15) Lohne, V *The pursuit of hope: hope and hoping in different nursing contexts. (submitted to Journal of Advanced Nursing).*

ANNONSE

Onko-terapeutiske milepæler



Jeanne Louise Calment ble født 21 februar i 1875. Hun innehar, følge Guinness Rekordbok, verdensrekorden i antall leveår. Året etter hun ble født ble Tolstoy's *Anna Karenina* publisert og Alexander Bell patenterte telefonen. Fru Calment (hun giftet seg med en slektning med samme etternavn) var også vitne til konstruksjonen av Eiffeltårnet i Paris- byggingen ble startet 14 år etter hun ble født. Historien forteller at hun var glad i vin og sjokolade og hun røykte sigaretter fra hun var 21 år. Hun sluttet da hun var 117. Fru Calment ble 122 år gammel og forble, så langt man vet, kreftfri hele sitt liv.

Noe som er interessant er at Jeanne Louis, sannsynligvis uten at hun brydde seg så mye om det, var vitne til hele utviklingen av den kreftbehandlingen vi har å tilby i dag (foruten om immunterapi).

Av Erlend Tenden Øverbø, konst.overlege OUS

Man kan vel således påstå at kreft-behandlingen totalt sett er nokså "ny" i et historisk perspektiv, i alle fall om man sammenligner onkologisk behandling med for eksempel generell kirurgi.

I teksten under har jeg listet opp årstallene for noen av de viktigste milepælene innen onkologisk behandling. Kirurgi som kreftbehandling, i forskjellige varianter, har vært praktisert i mange hundre år, men først etter anestesiens fremtreden i andre halvdel

av 1800-tallet, ble kirurgi en etablert del av kreftbehandlingen. Strålebehandling ble en terapeutisk opsjon etter at røntgen-strålene ble oppdaget- og var gjennom hele forrige århundre i stadig utvikling. Medikamentell onkologisk behandling ble introdusert i form av kjemoterapi i tiårene etter 2.verdenskrig. De siste 20 årene har vi sett utviklingen av mer individuelt tilpasset og målrettet behandling i form av "targeted therapy" og nå senest "immunterapien". Bortimot har all behandling altså oppstått

i løpet av en (dog nokså lang) levealder- og man kan undre seg over hvordan kreft-behandlingen vil se ut- en levealder fra nå.

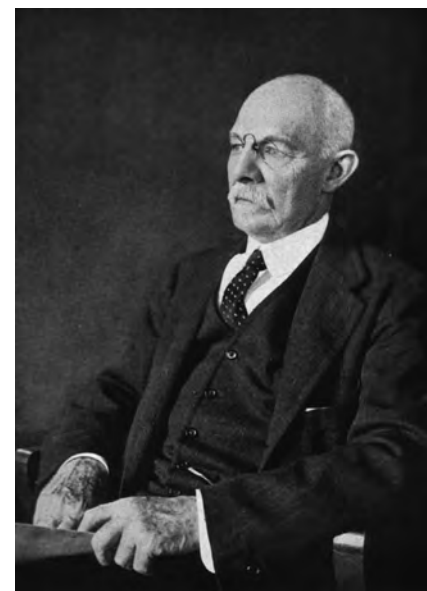
Det bemerkes at årstallene baseres på når behandlingen ble introdusert internasjonalt - først og fremst i USA- og at implementeringen i behandlingen i Norge varierer.

I tillegg har som oftest utviklingen innen kirurgi vært mest fremtredende innenfor behandlingen av brystkreft.



Jeanne Louise Calment
21 Ferbruary 1875 – 4 August 1997
122 years, 164 days

Jeanne Louise Calment, verdens eldste person



Kirurg William Halsted, introduserte radikal mastektomi.

1882:

Radikal mastektomi introdusert

William Halsted utfører den første radikale mastektomi for å behandle brystkreft. Denne kirurgiske prosedyren forblir standardoperasjonen for brystkreft til siste halvdel av det 20. århundre.

1895:

Wilhelm Röntgen oppdager røntgenbilder.

Det første røntgenbildet er et bilde av hans kones hender.

1898:

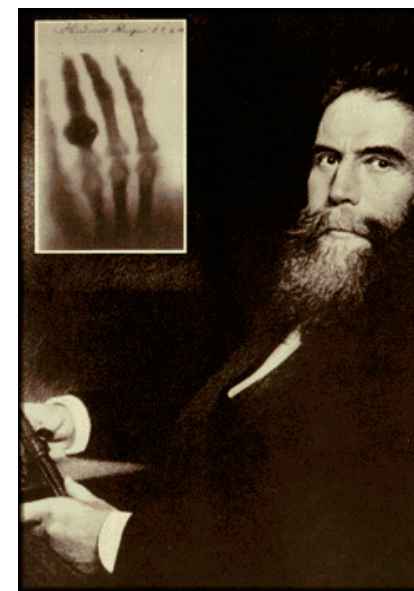
Radium & Polonium

Marie og Pierre Curie oppdager de radio-aktive elementene radium og polonium. Innen få år starter man med bruk av radium i kreftbehandling.

1903:

Den første bruken av stråle-behandling for å kurere kreft

S.W. Goldberg og Efim London beskriver bruken av radium til å behandle to pasienter med basalellekarsinom i huden. Sykdommen ble kurert hos begge pasientene.



Wilhelm Conrad Röntgen, mannen bak X-strålene.

1932:

Modifisert radikal mastektomi for brystkreft

David H. Patey utvikler "modifisert radikal mastektomi" for behandlingen av brystkreft. Denne kirurgiske prosedyren er mindre defigurerende enn radikal mastektomi og erstatter den som standard kirurgisk behandling for brystkreft.

1937:

The National Cancer Institute (NCI)

Lovgivning signert av president Franklin D. Roosevelt etablerer National Cancer Institute (NCI).

1937:

Brystbevarende kirurgi etterfulgt av stråling introdusert i behandlingen av brystkreft

1941:

Hormonterapi

Charles Huggins oppdager at fjerning av testiklene for å redusere testosteronproduksjon, eller administrering av østrogen, forårsaker regresjon av prostatatumores. Slike hormonelle manipulasjoner - mer kjent som

hormonbehandling - fortsetter å være en "grunnpilar" for prostatakreftbehandling.

1947:

Kjemoterapi introdusert I: Antimetabolitter

Sidney Farber viser at behandling med antimetabolitten aminopterin, et derivat av folsyre, induserer midlertidige remisjoner hos barn med akutt leukemi. Antimetabolittiske stoffer er strukturelt lik de substanser som trengs for viktige cellulære prosesser, som DNA-syntese, og forårsaker celledød ved å blokkere disse prosessene. For nærmere informasjon, se Onkonytt nr 2 2016 "Kjemoterapiens historie".

1949:

Kjemoterapi introdusert II: Sennepsgass

Food and Drug Administration (FDA) godkjenner sennepsgass-derivatet mechlorethamin for behandling av kreft. Foranledningen for oppdagelsen var bombeattentatet i Bari i Italia (se Onkonytt nr 2 2016 "Kjemoterapiens historie"). Sennepsgass-derivater tilhører en klasse med stoffer som kalles alkyliseringsmidler, som dreper celler ved å kjemisk modifisere deres DNA.



Charles Huggins, hormonterapiens "gudfar".



Strålebehandling ble en terapeutisk opsjon etter at røntgenstrålene ble oppdaget- og var gjennom hele forrige århundre i stadig utvikling.

1953:

Den første medikamentelle kurasjon av en human solid tumor

Roy Hertz og Min Chiu Li oppnår den første medikamentelle kurasjon av en human solid tumor når de bruker stoffet metotreksat til å behandle en pasient med choriokarsinom.

1958:

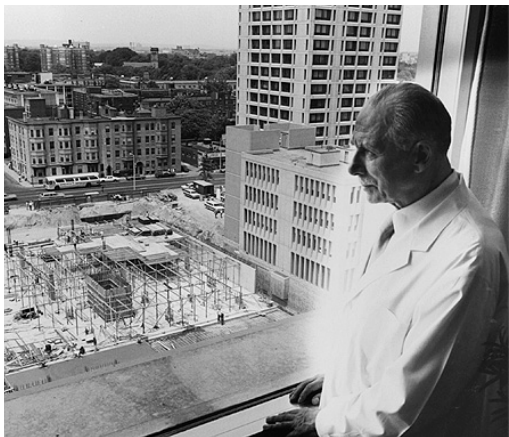
Kombinasjoner av kjemoterapi

NCI-forskerne Emil Frei og Emil Freireich demonstrerer at kombinasjon av kjemoterapi med bl.a. stoffene 6-merkaptopurin og metotreksat kan gi remisjon og forlenge overlevelse hos barn og voksne med akutt leukemi.

1971:

The National Cancer Act

Den 23. desember signerer president Richard M. Nixon den nasjonale kreftloven, som tillater NCI-direktøren å koordinere alle aktiviteter i det nasjonale kreftprogrammet, etablere nasjonale kreftforskningsentre og etablere nasjonale kreftkontrollprogrammer.



Patolog Sidney Farber, en av kjemoterapiens fremste pionerer

1978:

Tamoxifen

FDA godkjenner tamoxifen, et antiøstrogen som opprinnelig ble utviklet som en prevensjonsbehandling, for behandling av brystkreft. Tamoxifen representerer den første av en klasse medisiner, kjent som selektive østrogenreseptormodulatorer, som skal godkjennes for kreftbehandling.

1985:

Brystbevarende kirurgi

Resultater fra en klinisk studie som støttes av NCI, viser at kvinner med tidlig brystkreft som ble behandlet med brystbevarende kirurgi (lumpektomi) etterfulgt av helbrystbestråling, hadde tilsvarende nivåer av overlevelse og sykdomsfri overlevelse som kvinner som var behandlet med mastektomi alene.

1996:

Anastrozole

FDA godkjenner anastrozol for behandling av østrogenreseptor-positiv avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner. Anastrozol er den første aromatasehemmeren (et stoff som blokkerer produksjonen av østrogen i kroppen) som blir godkjent for kreftbehandling.

1997:

Rituximab

FDA godkjenner rituximab, et monoklonalt antistoff, til behandling av pasienter med behandlingsresistent, lav-gradig eller follikulært B-celle non-Hodgkin lymfom (NHL). Rituximab er senere godkjent som en innledende behandling for disse typene av NHL, samt for diffus storcellet B-celle lymfom og kronisk lymfocytisk leukemi.

1998:

Trastuzumab

FDA godkjenner trastuzumab, et monoklonalt antistoff som retter seg mot kreftceller som "overproduserer" proteinet HER2, for behandling av kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft. Trastuzumab er senere godkjent for adjuvant behandling av kvinner med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium.

2001:

Imatinib

Resultatene av en klinisk studie viser at stoffet imatinib, som er rettet mot et unikt protein produsert av Philadelphia-kromosomet, er effektivt mot kronisk myelogen leukemi (KML). Senere er det også vist å være effektivt i behandlingen av gastrointestinale stromale svulster (GIST).

2011:

Ipilimumab

FDA godkjenner bruken av ipilimumab, et monoklonalt antistoff, til behandling av inoperabel eller metastatisk malignt melanom. Ipilimumab stimulerer immunsystemet til å angripe kreftceller ved å fjerne en "brems" som normalt sett kontrollerer intensiteten av immunresponsen.

2014:

Pembrolizumab

FDA godkjenner pembrolizumab for behandling av avansert malignt melanom. Dette monoklonale antistoffet blokkerer aktiviteten til et protein kalt PD1 på immunceller, noe som øker styrken av immunrespons mot kreftceller.

Kilder:

1. <http://www.guinnessworldrecords.com/world-records/oldest-person>
2. <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones>
3. "Kjemoterapiens historie"
Onkonytt nr 2 2016

ANNONSE

«Hjernemetastaser i Norge» - presentasjon av et flersidig forskningsprosjekt

Å få påvist hjernemetastaser oppleves ofte som en svært dramatisk hendelse for kreftpasienter. For behandlende lege kan det være utfordrende å velge hvilken behandling som bør gis. Internasjonale behandlingsanbefalinger for hjernemetastaser er til dels vage og basert på relativt få studier av høy kvalitet (1, 2).

Av Olav Erich Yri og Marianne Lislud Smebye,
Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus



I et forsøk på å øke kunnskapsgrunnlaget for hvordan pasienter med hjernemetastaser bør behandles har vi introdusert forskningsprosjektet «Brain Metastases in Norway – Improved Classification and Treatment». Målet er å bedre behandlingstilbudet til pasienter som får påvist hjernemetastaser i Norge ved å utarbeide klassifiseringsverktøy og behandlingsanbefalinger. Prosjektet består av totalt syv delprosjekter som spenner fra basalbiologisk forskning på biopsi-materiale til helseøkonomiske beregninger. Her presenteres

Prospektiv kohortstudie

Det første delprosjektet er en prospektiv kohortstudie. Denne studien inneholder ingen intervensjon, men skal beskrive behandlingsforløpene til de enkelte pasientene og registrere opplysninger fra utredning, oppfølging og behandling. Målet er å inkludere så mange som mulig av pasientene som får påvist hjernemetastaser over en tidsperiode over to til tre år. Alle pasienter som får påvist hjernemetastaser fra solide svulster i denne tidsperioden kan inkluderes så lenge de kan avgi informert samtykke. Dette gjelder uavhengig av hvilken behandling de mottar, også om de ikke skal ha aktiv behandling. Vi er spesielt interessert i informasjon om pasienter som ikke får strålebehandling, for denne gruppen er lite studert tidligere. På denne måten håper vi å få data som vil gi oss større innsikt i pasientgruppen og som kan danne grunnlag for videre studier.

Tidligere kliniske studier har vist at det er liten forskjell i total overlevelse mellom behandlingsalternativene for pasienter med hjernemetastaser. Dette er en av grunnene til at det er viktig å ha pasientperspektivet inkludert i vurdering av effekt i kliniske studier. En sentral del av den prospektive kohortstudien vil derfor være

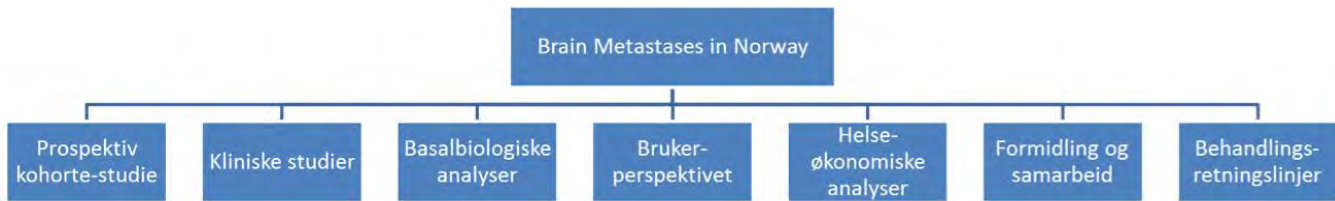
innsamling av pasientrapporterte data, også kjent som PROMS («patient reported outcome measures»). Dette vil skje ved hjelp av spørreskjemaer som sendes til pasientene med jevne mellomrom.

Vi vil da benytte et standardisert spørreskjema for kreftpasienter fra EORTC, QLQ-C30, kombinert med tilleggsmodulen QLQ-BN20. BN er en forkortelse for Brain Neoplasms, og dette skjemaet består av 20 spørsmål. Tilleggsmodulen er opprinnelig utviklet for pasienter med primære hjernesvulster, men benyttes ofte i studier som inkluderer pasienter med hjernemetastaser. Vi vil også benytte EQ-5D, som blant annet kan anvendes i helseøkonomiske beregninger.

Dette delprosjektet er REK-godkjent, og vi er i gang med pilot-studie ved Oslo universitetssykehus. Planen videre er å starte «full-skala»-inkludering ved Oslo universitetssykehus rett over nyttår og ved øvrige sykehus i Helse Sør-Øst og Helse Midt i løpet av 2018. Delprosjektet ledes av Olav Erich Yri, postdoc ved Avdeling for kreftbehandling ved Oslo universitetssykehus.

Brukerperspektivet

I delprosjektet om brukerperspektiv vil vi intervju pasienter om hvordan de opplevde å få påvist hjernemetastaser og om hvordan sykdommen og behandlingen påvirker deres livskvalitet. Det meste av tidligere forskning som har vært gjort på dette har basert seg på spørreskjemaer til pasienter i kliniske studier. Metodologisk er det krevende å studere denne pasientgruppen ved hjelp av spørreskjemaer. Det finnes ulike spørreskjemaer som benyttes til dette formålet, men det er ingen som er spesifikt utarbeidet for pasienter med hjernemetastaser. Som nevnt over benyttes ofte EORTC QLQ-BN20, som er en modul utviklet av EORTC basert på data fra pasienter med primære hjernesvulster. Å fylle ut spørreskjema kan være utfordrende for pasienter med hjernemetastaser siden mange av dem etter hvert opplever fallende kognitiv og fysisk funksjon og vil ikke lenger kunne fylle ut et slikt skjema. Dette fører til at studier ofte har store problemer med såkalte «missing data». Tolkningen av de data man faktisk får inn fra spørreskjema, er også vanskelig. Hvor stor skal en endring på en



Figur 1. Oversikt over prosjektet «Brain Metastases in Norway – Improved Classification and Treatment» med delprosjekter

skala være før det er klinisk relevant? Denne vurderingen krever mer enn p-verdier.

Vi planlegger å følge en gruppe pasienter over tid med flere semi-strukturerte intervjuer. Ved å snakke med pasientene vil vi forsøke å finne ut hvordan det å bli diagnostisert med hjernemetastaser oppleves, hvordan det endrer seg og hvordan vi best kan fange opp variasjoner i symptomer og livskvalitet under sykdomsforløpet. Dette er nyttig bakgrunnskunnskap for å kunne vurdere i hvilken grad spørreskjemaer fanger opp det pasientene opplever som vesentlig. Resultatene vil også ses opp mot PROMS fra spørreskjemaene i kohortstudien. Delprosjektet ledes av Marianne Lislud Smebye, postdoc ved Avdeling for kreftbehandling ved Oslo universitetssykehus.

Kliniske studier

Dette delprosjektet inneholder forslag til kliniske studier av de ulike behandlingsalternativene for pasienter med hjernemetastaser. For at antallet pasienter skal bli stort nok, må slike studier mest sannsynlig gjøres som multisenterstudier. Nøyaktig hvilke problemstillinger studiene skal fokusere på er ikke endelig besluttet. En potensiell problemstilling er å sammenligne stereotaktisk strålebehandling og kirurgisk reseksjon ved solitære metastaser. Andre interessante problemstillinger er bruk av stereotaktisk strålebehandling ved multiple (flere enn fire) metastaser og bruk av strålebehandling i kombinasjon med målrettet behandling som BRAF-hemmere og EGFR-hemmere. Delprosjektet ledes av professor Ole Solheim ved Nevrokirurgisk avdeling ved St Olavs hospital og planleggingen av dette delprosjektet vil pågå videre utover 2018.

Basalbiologiske analyser

Hvorfor har noen kreftformer større tendens til å spre seg til hjernen enn andre? For å få bedre innsikt i forskjellige cellulære og molekylære prosesser i utviklingen av hjernemetastaser vil et av delprosjektene innhente biopsi-materiale fra pasienter som blir operert for hjernemetastaser. Ved hjelp av ulike basalbiologiske metoder håper vi å finne grunnlag for tumormarkører for risiko for utvikling av hjernemetastaser og for prognose. Det kan også avdekkes potensielle terapi-muligheter. Det er allerede gjort analyser på tilsvarende biopsimateriale i forbindelse med andre studier, først og fremst på melanomer, ved professor Gunhild Mælandsmo sin gruppe ved Institutt for kreftforskning ved Oslo universitetssykehus. Professor Mælandsmo er også leder av dette delprosjektet.

Helseøkonomiske analyser

I dette delprosjektet vil vi bruke data innhentet fra de øvrige delprosjektene for å gjøre helseøkonomiske beregninger over kostnadene diagnostikk og behandling av hjernemetastaser medfører for pasienten, pårørende, helsevesenet og samfunnet. Data fra Norsk

Pasientregister vil også benyttes til dette formålet. Førsteamanuensis Hans Olav Melberg ved Avdeling for helseledelse og helseøkonomi ved Universitetet i Oslo leder dette delprosjektet.

Formidling, samarbeid og utarbeidelse av behandlingsretningslinjer

Prosjektets overordnede mål er å utarbeide forslag til nasjonale behandlingsretningslinjer og utforme en strategi for implementering av retningslinjene. Forslag til behandlingsretningslinjer vil basere seg på resultatene som oppnås i prosjektet og øvrige, internasjonale behandlingsanbefalinger. For å sikre implementering av behandlingsretningslinjene blir det viktig at de ulike fagmiljøene involveres i arbeidet med å utforme dem og at resultatene prosjektet oppnår blir godt formidlet til fagmiljøene. Det er derfor viktig for prosjektet å tilrettelegge for godt samarbeid både nasjonalt og internasjonalt. Utarbeiding av et standardisert pasientforløp («clinical care pathway», CCP) kan være en mulig strategi for å sikre implementering av behandlingsretningslinjene.

Det er også et mål for prosjektet å utarbeide et klassifiseringssystem som er relevant og brukervennlig i klinisk praksis og som kan gi støtte klinikerne i valg av behandling for den enkelte pasient. Det er fra tidligere publisert ulike klassifiseringssystemer som kan benyttes til å anslå pasientenes prognose etter at de har fått påvist hjernemetastaser (3), men de er i liten grad validerte og benyttes lite i klinisk praksis. Arbeidet med disse delprosjektene ledes av Olav Erich Yri og overlege Anne Kari Knudsen ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

Ta gjerne kontakt!

Dersom du ønsker ytterligere informasjon om prosjektet, kan du kontakte: Olav Erich Yri (olavy@ous-hf.no) eller Marianne Lislud Smebye (mlisle@ous-hf.no).

Referanser

1. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2012;2(3):210-25.
2. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology*. 2017;19(2):162-74.
3. Zindler JD, Rodrigues G, Haasbeek CJ, De Haan PF, Meijer OW, Slotman BJ, et al. The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;106(3):370-4.

Mutasjoner, arv og miljø

Hvorfor har høye mennesker større sjanse for å få kreft enn lave mennesker? Hvorfor har vi mer basalcellekarsinom enn malignt melanom, når begge kreftformer er knyttet til UV-bestråling? Og hvorfor får mennesker med medfødt kreftfremmende mutasjon i APC-genet oftere tykktarmskreft enn tynntarmskreft, når medfødte mutasjoner sitter i alle celler i kroppen? Jeg vil i denne artikkelen presentere to arbeider av Cristian Tomasetti og Bert Vogelstein m.fl., publisert i 2015 og 2017, og som diskuterer unøyaktigheter under kopiering av arvematerialet som en kilde til kreftfremkallende mutasjoner^{1,2}. Til forskjell fra arv og miljø, som representerer «ytre» faktorer som disponerer for kreftutvikling, så er unøyaktigheter under kopiering av arvemateriale en iboende egenskap ved all DNA-replikasjon - og ikke bare årsak til sykdom men også selve kilden til livet som frembrakt ved evolusjon.

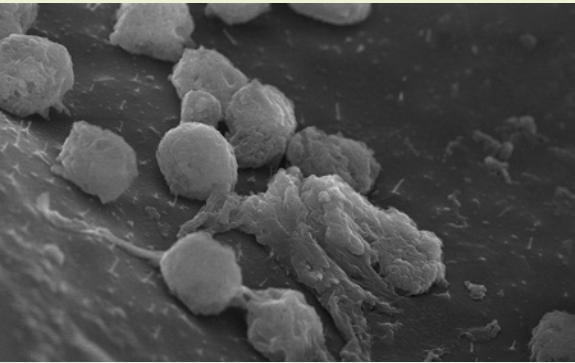


Av Åsmund Flobak, lege i spesialisering i onkologi, St. Olavs hospital, Trondheim, postdoc NTNU

Vår søken etter å bekjempe kreft har en lang historie, se for eksempel 'kjemoterapiens historie' i Onkonytt 2016 nummer 2. Vår søken etter å forstå årsaken til kreft har en minst like lang historie, i håp om å finne effektiv behandling når årsak er kjent.

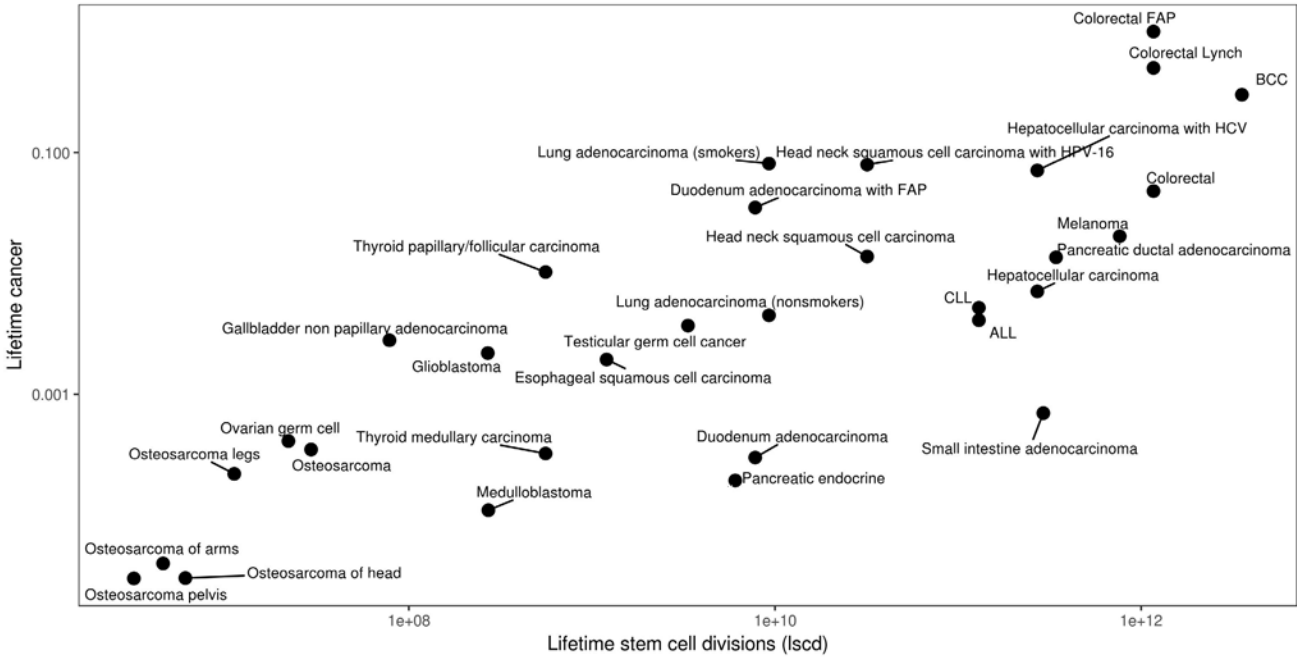
Det er allment akseptert at arv og miljø kan disponere for kreft. Men ikke bare arv og miljø, også andre forhold er vist å disponere for kreft, som kroppshøyde. Hos kvinner er det vist at for kreft samlet er relativ risiko 1.16 for hver 10 cm ekstra høyde³, men med store variasjoner mellom kreftdiagnosene, og for eksempel langt mindre sammenheng mellom høyde og kreft ved kjent ytre faktor som røyking ved lungekreft. En logisk forklaring på denne observasjonen kan simpelthen være at flere celler betyr større totalrisiko for kreft, dersom det er slik at hver celle har en tilnærmet lik og iboende risiko for å bli en kreftcelle. (En annen historie er at denne sammenhengen mellom kroppsstørrelse og kreftrisiko ikke gjelder på tvers av arter⁴).

Bert Vogelstein og medarbeidere har i to artikler vist en sammenheng mellom antall stamcelledelinger som trengs for å lage et vev, og risikoen for kreft som utgår fra dette vevet. Ved hver stamcelledeling vil arvematerialet (DNA) kopieres, og ved hver slik kopiering er det en viss risiko for at små feil introduseres i DNA-sekvensen, som i så fall vil arves videre til alle kommende datterceller (anslagsvis cirka 3 mutasjoner per stamcelledeling). Vogelstein deler inn stamcelledelingen i to hovedfaser for hvert organ: 1) vevsdannelsen, hvor noen få celler i fosterlivet gir opphav til alle celler i det ferdige organet, og 2) vevshomeostasen, hvor stamceller kontinuerlig deler seg for å erstatte tapte celler. For større organer kan bidraget til antall stamcelledelinger være betydelig fra den første fasen, for eksempel lever sammenlignet med binyrer. For vev med høyere omsetning av celler vil bidraget til antall stamcelledelinger være betydelig fra den andre fasen, for eksempel tykktarmsepitel versus ørebruskceller. Vogelstein beregner antall stamcelledelinger som å bestå av summen av antall stamcelledelinger som trengs fra



Elektronmikroskopisk bilde av stamceller (Åsmund Flobak)

Antall stamcelledelinger per vev per menneske betegnes lifetime stem cell divisions (lscd) og angis ut fra antall stamceller (s) og antall stamcellegenerasjoner (d) gjennom 80 år. Dersom det antas at en stamcelle deler seg og gir opphav til to datterceller, som igjen kan gi opphav til fire nye datterceller, som igjen kan gi opphav til åtte nye datterceller, så vil antall stamcelledelinger (og DNA-replikasjoner) under vevsdannende fase være $2+4+8+16+...+s$, hvor s altså er antall observerte stamceller i det endelige organet. Summen av denne geometriske rekken av tall blir lik $2s-2$, dvs det dobbelte antall stamceller i endelig vev minus 2. Etter at vevet er dannet går organet over i vevshomeostasefasen, og her vil antall stamcelledelinger være lik antall stamceller (s) multiplisert med antall stamcellegenerasjoner (d) gjennom hele livet, $s \times d$. Totalt antall stamcelledelinger per vev blir således summen av antall stamcelledelinger i den første og andre fasen: $lscd = 2s - 2 + s \times d = s(d+2) - 2$ (se figur 2).



Figur 1: Livstidsrisiko for kreft mot antall stamcelledelinger i vevet.

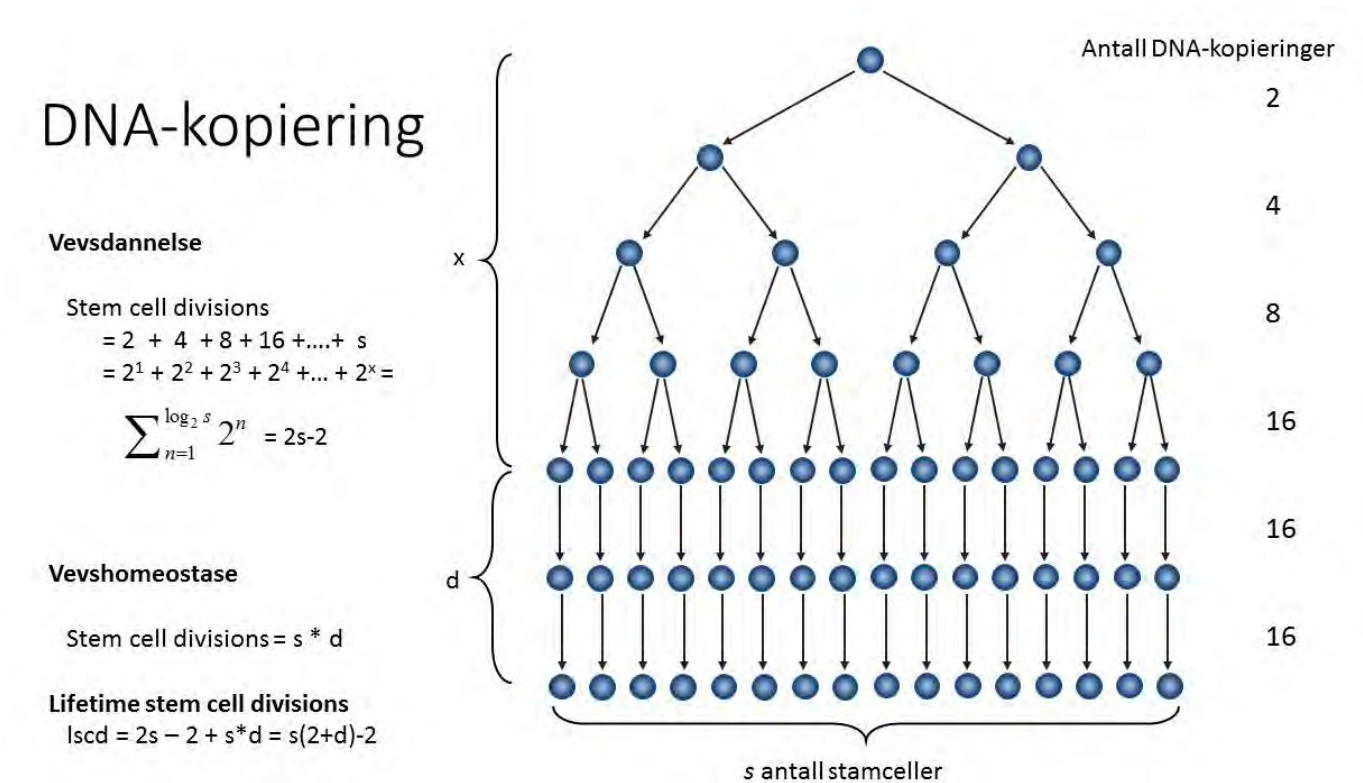
den første fasen (vevsdannelse) og den andre fasen (vevshomeostase), og beregner antall stamcelledelinger ut fra observert antall stamceller i det endelige vevet, sammenholdt med data på hvor ofte stamceller fornyes under vevshomeostasen i forskjellige vev.

Vogelstein har videre innhentet livstidsrisiko for kreft fra epidemiologiske databaser^{5,6}. Figur 1 viser hvordan livstidsrisiko for 31 vevs- og subtyper av kreft korrelerer med antall stamcelledelinger *lscd*. Som det ses av figuren er det et relativt godt samsvar mellom de to variablene med Pearson korrelasjonskoeffisient 0,80, som er en god korrelasjon gitt alle forenklinger og mangelfulle data som ligger til grunn for analysen. Dette betyr at av de tre faktorene som bidrar til kreftmutasjoner (arv, miljø, tilfeldighet), så er sannsynligvis tilfeldige feil under DNA-kopiering en vesentlig del av bildet, faktisk vil en Pearson korrelasjonskoeffisient på 0,8 indikere at cirka 2/3 av alle kreftfremmende mutasjoner skyldes tilfeldighet. Det er imidlertid vesentlig å merke seg at dette ikke betyr at 2/3 av kreftforekomst skyldes tilfeldighet - for å utvikle kreft trengs flere kreftfremmende drivermutasjoner (engelsk: driver mutations) som sammen gir kreftsykdom. Det eksakte antall mutasjoner som trengs er ikke kjent, og varierer sannsynligvis fra kreftform til kreftform, og fra pasient til pasient, men er anslått til å være cirka 3 (lavere for flere hematologiske kreftformer). Tenkt eksempel: Hvis en pasient akkumulerer 2 kreftfremmende mutasjoner gjennom et langt liv på basis av feilkopiering av DNA og 1 kreftfremmende mutasjon fra et mutagen i miljøet så kan en kreftform som krever 3 kreftfremmende mutasjoner unngås ved å unngå miljøeksponeringen, siden de 2 mutasjonene som skyldes iboende egenskaper ved DNA-kopiering ikke alene ville være tilstrekkelig for å utvikle kreft.

Som det ses av figur 1 er det også slik at noen kreftformer i mindre grad kan "forklares" ut fra antall stamcelledelinger, og det er nærliggende å tenke at for disse kreftformene vil arv og/eller miljø

være vesentlige deler av årsaken til kreftsykdommen. For eksempel ses det av figuren at for lungekreft så vil den gruppen pasienter som røyker ha en høyere forekomst av kreft enn den gruppen av pasienter som ikke røyker, noe som er lett å forstå siden tobakksrøyk er et mutagent stoff. Videre ses det at for kreftformer med kjent genetisk disposisjon for kreft, som for pasienter med tykktarmskreft og familiær adenomatøs polypose (mutasjon i APC-genet), så er kreftforekomsten mye høyere enn for pasienter uten en slik genetisk faktor.

Pearson korrelasjonskoeffisient sier hvor stor andel av variasjonen i en variabel som kan "forklares" ut fra variasjonen i en annen variabel, og en verdi på 0 indikerer intet samsvar, mens en verdi på 1 tilsvarer perfekt samsvar, og en verdi på -1 tilsvarer perfekt samsvar men med negativt fortegn. En sammenheng i figuren som går fra nedre venstre til øvre høyre kvadrant gir positiv Pearson korrelasjon, mens dersom sammenhengen hadde gått fra øvre venstre til nedre høyre kvadrant ville Pearson korrelasjon vært negativ. Hva som er en god korrelasjon er forskjellig fra fagfelt til fagfelt, grovt sett vil det f.eks. i partikkelfysikk eksperimentene kunne være korrelasjoner tett mot 1 (eller -1), mens i biologiske forsøk kan verdier fra 0,5 anses akseptable. Kvadratet av korrelasjonskoeffisienten er et mål på hvor stor andel av variansen i y-aksen som forklares ut fra variansen langs x-aksen, dvs hvor sikkert kan man vite y-koordinaten for et punkt dersom man kjenner kun x-koordinaten (for to uavhengige variabler vil kjennskap til x-koordinaten ikke bidra til gjetning om y-koordinaten).



Figur 2: Antall DNA-kopier laget under vevsdannende og vevshomeostatisk fase. Hver figur i pilen representerer én DNA-replikasjon. Antall DNA-replikasjoner under vevsdannende fase kan enkelt beregnes hvis en kjenner antall stamceller i det endelige vevet (s). Antall DNA-replikasjoner under vevshomeostatisk fase vil være lik antall stamceller multiplisert med antall delinger per celle per livstid. Summen av antall stamcelledelinger fra vevsdannende og vevshomeostatisk fase vil være lscd = s(2+d)-2.

ANNONSE

Artikkelen fra 2015 ble blant annet kritisert for kun å se på en amerikansk populasjon, men samme korrelasjon 0,80 (95 % -intervall: 0,67-0,84) ble gjenfunnet når data for 69 land ble vurdert og publisert i 2017. I 2017-publikasjonen gikk forskerne videre og forsøkte ved hjelp av epidemiologiske data og sekvensering av tumor-DNA å kvantifisere bidragene fra arv versus miljø versus replikasjonsfeil. For de fleste kreftformer finner forskerne at feil under DNA-replikasjon er hovedårsak til kreftfremmende mutasjoner, med viktige unntak som lunge-, øsofagus-, hode-hals, føflekk- og ventrikkel-cancer.

Så hvilke konklusjoner kan trekkes fra funnene i disse to artiklene? Arbeidet kan blant annet bidra til å identifisere for hvilke kreftformer ytre faktorer (arv og/eller miljø) spiller en rolle, samt gi et tak for hvor stor effekt man kan forvente av for eksempel livstilsintervensjon. Forfatterne argumenterer også for at selv om primærforebygging av kreft er vesentlig for alle kreftformer med kjent ytre, ikke-arvelig faktor, så vil sekundærforebygging være vesentlig for både arvelig og "tilfeldighetsdrevet" kreft, hovedsakelig i form av tidlig diagnose etter oppstått kreftsykdom for å muliggjøre rask behandling.

Referanser

1. Tomasetti, C., & Vogelstein, B. (2015). Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science (New York, N.Y.)*, 347(6217), 78–81. doi:10.1126/science.1260825
2. Tomasetti, C., Li, L., & Vogelstein, B. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science (New York, N.Y.)*, 355(6331), 1330–1334. doi:10.1126/science.aaf9011
3. Green, J., Cairns, B. J., Casabonne, D., Wright, F. L., Reeves, G., & Beral, V. (2011). Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *The Lancet Oncology*, 12(8), 785–794. doi:10.1016/S1470-2045(11)70154-1
4. Abegglen, L. M., Caulin, A. F., Chan, A., Lee, K., Robinson, R., Campbell, M. S., ... Schiffman, J. D. (2015). Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans. *Jama*, 314(17), 1–11. doi:10.1001/jama.2015.13134
5. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; [www.seer.cancer.gov](http://seer.cancer.gov).
6. International Agency for Research on Cancer (IARC) (<http://ci5.iarc.fr/CIS-X/Pages/download.aspx>)

Ultralyd-mediert levering av nanomedisin – med bedre behandling av kreft og sykdommer i hjernen som mål



Av Sofie Snipstad, sivilingeniør,
Postdoc, Institutt for fysikk, NTNU
Forsker, SINTEF Biotechnologi og nanomedisin

Tradisjonell kreftbehandling

Til tross for store fremskritt innen kreftforskning de siste tiårene, er kreft fortsatt en ledende dødsårsak og en tredjedel av alle nordmenn vil oppleve å bli kreftsyke. En utfordring i behandling med cellegift er at cellegiften sprer seg til hele kroppen og skader de friske cellene, og svært lite når frem til svulsten. Dette fører til en rekke bivirkninger både under og etter behandlingen. Vi jobber derfor med å levere mer cellegift til svulsten, og mindre til resten av kroppen. Da kan vi potensielt redusere dosen cellegift som pasienten får, og dermed få færre bivirkninger, men likevel god effekt av behandlingen. Det vi gjør, er å kapsle cellegiften inn i nanopartikler.

Kan nanomedisin hjelpe?

Disse nanopartiklene kan sprøytes inn i blodet. I motsetning til cellegiften, er nanopartiklene så store at de ikke slipper ut av blodårene i de fleste typer friskt vev. I svulsten derimot, har blodårene porøse vegger, slik at nanopartiklene lekker ut. På den måten har vi et målsøkende transportmiddel som frakter medisinen til

de syke cellene. Men nanopartiklene når bare ut til de cellene som ligger nærmest blodårene. For at medisinen som er kapslet inn i nanopartiklene skal være effektiv, er det viktig at den når ut til hele svulsten. Derfor trenger nanopartiklene vår hjelp for å nå helt fram. Nanopartiklene vi bruker er utviklet her i Trondheim av SINTEF, og de er helt spesielle, fordi de kan danne små bobler. Nanopartiklene i vann blandes da med protein og gassen perfluoropropan, og kraftig omrøring fører til at nanopartiklene legger seg som et skall rundt overflaten på gassboblene som dannes i løsningen¹, som illustrert i figur 1.

Ultralyd øker leveringen

Disse boblene sprøyter vi inn i blodet, og svulsten behandles med ultralyd. Når boblene ankommer svulsten vil ultralydbølgene få boblene til å vibrere og etterhvert sprekke, slik at nanopartiklene løsner og skytes ut fra boblene. Disse vibrasjonene og strømmingene vil massere blodårene og vevet, og danne enda flere porer i blodårevæggen. På denne måten dytter vi nanopartiklene ut av blodårene

og lenger ut i kreftvevet, som vist i figur 2, og får dermed levert mer nanopartikler til svulsten. Deretter blir nanopartiklene tatt opp i kreftcellene, der de løser seg opp slik at cellegiften frigjøres inne i cellen.

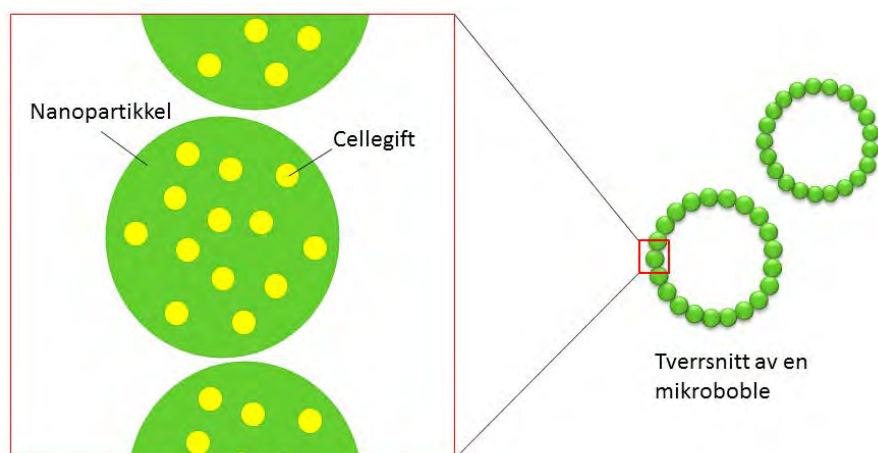
Kurerer kreft i mus

I en preklinisk pilotstudie ble mus med subkutane svulster av en trippel negativ brystkreft cellelinje behandlet med bobler med cellegift og ultralyd en gang per uke i to uker. Svulster som ikke fikk noen behandling vokste kontinuerlig. I mus som ble behandlet med bobler med cellegift var veksten redusert, og størrelsen på svulstene var stabil over flere uker før de begynte å vokse igjen. Med bruk av ultralyd i tillegg til bobler med cellegift så vi at veksten stoppet opp, svulstene forsvant og kom ikke tilbake i løpet av 100 dager etter behandlingen². Resultatene er vist i figur 3.

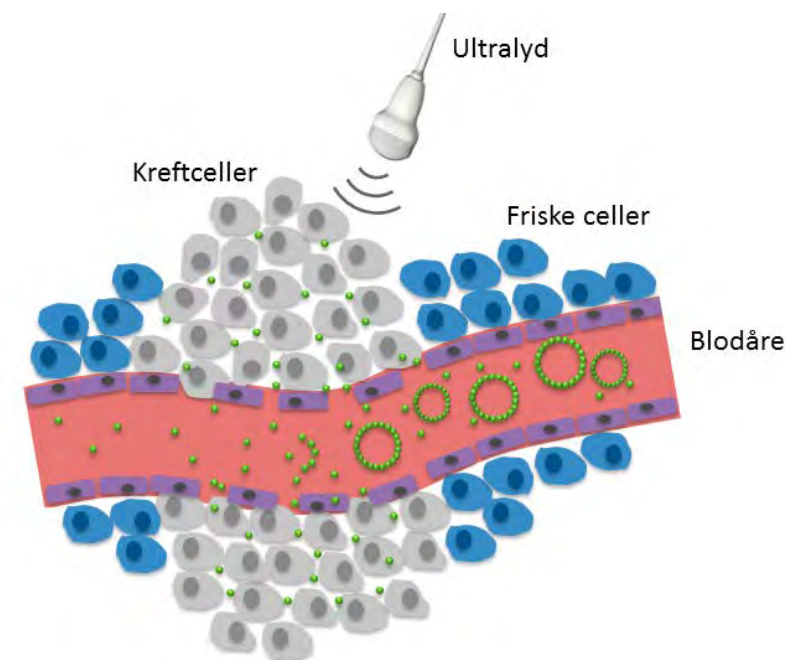
Også for sykdommer i hjernen

Med et slikt system trenger man ikke å begrense seg til å levere en medisin av gangen. Antagelig kan man også levere kombinasjoner av ulike medisiner, som man vet vil virke godt sammen. I tillegg kan dette brukes til ulike typer kreft, fordi ultralyden kan brukes lokalt akkurat der det trengs. Det åpner også for et annet spennende bruksområde for mikroboblene, nemlig sykdommer i hjernen. Hjernens blodårenettverk er ganske så ulikt fra det i svulster. Hjernen er godt beskyttet fra alle stoffer i blodet ved hjelp av blod-hjerne barrieren, og slipper kun inn akkurat det hjernecellene våre trenger. På grunn av

Figur 1: Skjematisk illustrasjon av nanopartiklene som inneholder cellegift, og som danner små mikrobobler med gass. Nanopartiklene er ca 150 nm i diameter, og mikroboblene ca 2-3 µm.



Figur 2: Øverst: Skjematisk illustrasjon som viser hvordan mikroboblene ankommer svulsten. Der blir de knust av ultralyden, slik at nanopartiklene dyttes ut i vevet til kreftcellene. På denne måten kan vi transportere cellegift mer effektivt til svulsten. Nederst: mikroskopibilder (fra mus) som viser blodårer i rødt og nanopartikler i grønt, fra en svulst som ikke er behandlet med ultralyd (A) og en som har blitt behandlet med ultralyd (B)². Scale bar er 50 µm.

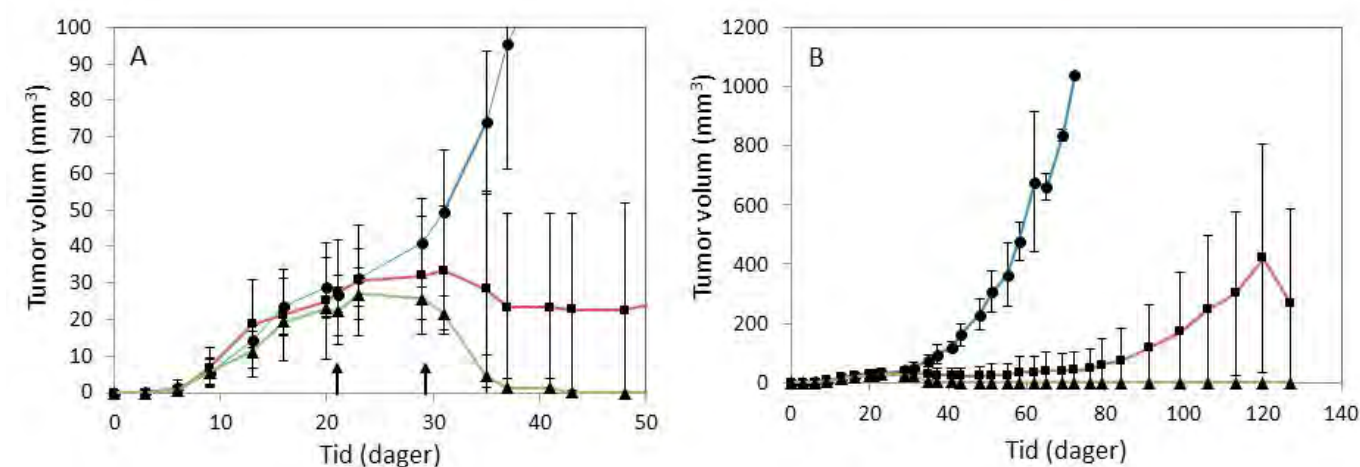


denne barrieren er det svært vanskelig å levere medisin til hjernen, og for mange sykdommer finnes det derfor enda ingen behandling. Men ved bruk av ultralyd og våre bobler har vi vist at vi kan levere nanopartikler over denne barrieren og til hjernecellene³. Det kan være veldig spennende for behandling av for eksempel kreft i hjernen, men vi tror også at dette kan muliggjøre en skånsom behandling av andre alvorlige sykdommer i hjernen.

Vi fortsetter nå med prekliniske studier med andre tumormodeller, og jobber parallelt med å forstå mer av mekanismene som er involvert for å kunne optimalisere systemet videre. Prosjektet er et tverrfaglig samarbeid mellom SINTEF, NTNU og Universitetssykehuset St Olavs hospital, finansiert av Helse Midt-Norge og Norges Forskningsråd.

Referanser

1. Y. Mørch et al., *Contrast Media Mol Imaging* 10: 356–366 (2015)
2. S. Snipstad et al., *Ultrasound Med Biol* 43: 2651–2669 (2017)
3. A. Åslund et al., *J Control Release* 220 (Pt A):287–294 (2015)



Figur 3: Utvikling i tumorvolum med tid (A viser et utsnitt fra B). Svulster som ikke fikk noen behandling vokste kontinuerlig (blå kurve). I mus som ble behandlet med bobler med cellegift var veksten redusert, og størrelsen på svulstene var stabil over flere uker før de begynte å vokse igjen (rød kurve). Med bruk av ultralyd i tillegg stoppet veksten opp, svulstene forsvant og kom ikke tilbake i løpet av 100 dager etter behandlingen (grønn kurve)². Behandlingstidspunkt er markert med piler i A, hver gruppe består av 3-4 mus.

Ny studie ved metastatisk colorectal cancer (mCRC): METIMMOX: Colorectal Cancer METastasis – Shaping Anti-Tumor IMMunity by OXaliplatin



Av Anne Hansen Ree, overlege ved Avdeling for onkologi, Akershus universitetssykehus og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo Kontakt: a.h.ree@medisin.uio.no

Samandrag

Omtrent halvparten av CRC-pasientar opplever systemisk sjukdomsdisseminasjon, og dei fleste er da ikkje lenger i kurativ setting. Data frå våre eigne tidlegare studiar tyder på at oxaliplatin i FLOX-regimet, i tillegg til direkte cytotoksisk aktivitet, også stimulerer tumorretta immunaktivitet. Basert på dette vil vi i METIMMOX-studien undersøke om mCRC-pasientar som får standardbehandling med FLOX i første behandlingsline kan oppnå betra progresjonsfri overleving (PFS) når dei også får immunterapi i form av nivolumab. Studiedeltakarane vil bli randomiserte til enten å få FLOX aleine eller sekvensiell behandling med to FLOX-kurar etterfølgt av to kurar nivolumab, som så blir repetert. Dei to pasientgruppene vil bli samanlikna med tanke på effekt (PFS), biverknader og livskvalitet. Studiedeltakarane vil også delta i eit omfattande translasjonelt program med funksjonell MR-, vevsprøve- og blodbaserte biomarkørar som skal kartlegge tumormikromiljø og andre biologiske mekanismar ved sekvensiell behandling med FLOX og nivolumab. Prinsippet med å kombinere cytotoksisk terapi som inducerer såkalla immunogen celledød, her FLOX, med terapi som medfører immunologisk kontrollpostbloade (immune checkpoint blockade), her nivolumab, kan gje nyttig kunnskap om korleis bruke immunterapi for andre store pasientgrupper også.

Bakgrunn

Heilt sidan oldtidas Egypt (papyrusrullen Papyrus Ebers, som finst i Universitetsbiblioteket i Leipzig) har

medisinske skrift omtala spontan regresjon av kreft som resultat av det vi i dag vil tolke som tilfeldig immunstimulering (1). Med nye immunmodulerande medikament kan vi no målrette behandling mot biologiske mekanismar vi tidlegare ikkje har nytta terapeutisk – eller har vi faktisk alltid gjort det? Etter mitt syn vil denne modaliteten, som til no for det meste har vore brukt aleine og på relativt smale indikasjonar, finne sin plass i multimodal kreftbehandling, altså kombinert med stråle- og kjemoterapi. Dette vil utvide indikasjonsområda til å femne store onkologiske pasientgrupper.

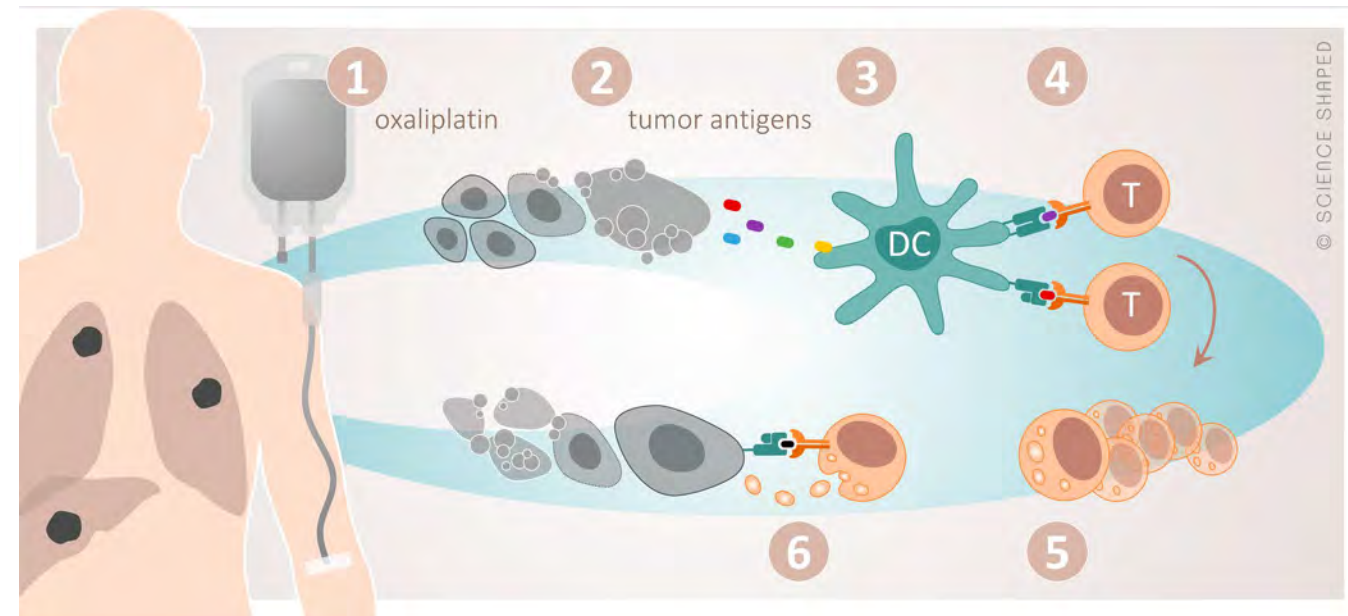
I ein solid svulst er sjølve tumorcellene leira inn i tumorstroma saman med mellom anna maligne fibroblastar, mikrovaskulatur og immunceller. Sistnemnte er ei blanding av celletypar som undertrykker tumorretta immunologisk aktivitet og cytotoksiske T-lymfocytar som kan gå til åtak på tumorceller (2). Som regel dominerer immuncelleregisteret som vernar tumor. Cytotoksiske T-celler er lamme fordi dei uttrykker ein reseptor, det såkalla programmert celledød-1 (PD-1)-protein, som kveler cellenes signalaktivitet når ligand-protein PD-L1 bind til reseptoren (3). PD-L1 er til stades på overflata av

tumorceller og genererer såleis eit effektivt forsvar mot cytotoksisk T-celleaktivitet.

To godkjente terapeutiske antistoff, nivolumab og pembrolizumab, blokkerer PD-1 og frigjer såleis cytotoksiske T-celler frå den hemmande bindinga til PD-L1. Prinsippet blir kalla immunologisk kontrollpostbloade. Andre faktorar er også sentrale for å kontrollere T-celleaktivitet, og målretta medikament er godkjente (ipilimumab mot CTLA-4-reseptoren og i USA også atezolizumab og durvalumab mot PD-L1) eller komne langt i klinisk utprøving. I skrivande stund er godkjente immunmodulerande medikament (ipilimumab, nivolumab og pembrolizumab) i bruk ved avansert og ofte behandlingsrefraktær sjukdom frå typisk immunogene svulstar som nyrecelle-, urotelialt-, hode/hals plateepitel- og ikkje-småcella lungekarsinom, malignt melanom og klassisk Hodgkin lymfom. Biverknader er først og fremst immunrelaterte og kan i prinsippet oppstå frå kva som helst organsystem. Etter kvart som vi har fått klinisk røynsle har vi lært korleis biverknader skal handterast, og spesielt PD-1-hemmarane blir rekna som relativt lite toksiske og såleis trygge (4).



Veletablerte og lite kostbare kjemoterapeutika kan generere immunogen celledød.



Figur 1. Immunogen celledød. Cytotoksisk celledød gjennom til dømes oxaliplatin (1) fører til utslepp av tumorantigen frå døydne tumorceller (2). Desse antigena blir tekne opp av dendritiske celler (3) og presenterte for cytotoksiske T-celler (4), som blir aktiverte. Dette resulterer i klonal proliferasjon av aktuelle T-cellepopulasjonar (5), som i prinsippet kan gå til åtak på systemiske tumormanifestasjonar (6).

Kva så med kreftsjukdommar som ikkje er spesielt immunogene? Kan tumorretta immunaktivitet skapast slik at store pasientgrupper kan få glede av immunmodulerande behandling? Som illustrert i figur 1 inneber immunogen celledød at tumorcelledrap gjennom cytotoksisk terapi (stråle- og kjemoterapi) fører til utslepp av tumorantigen som blir tekne opp av antigenpresentande dendritiske celler og ført fram for cytotoksiske T-celler. Tillegg av til dømes ein PD-1-hemmar vil forsterke aktiveringa av T-celleklonane, som derneft vil gå til åtak på disseminerte tumormanifestasjonar. I kombinasjon med stråleterapi kan eit immunmodulerande medikament såleis føre til terapeutisk respons utanfor målvolumet for stråleterapien (5). Fenomenet blir kalla abskopal effekt (ab scopus, borte frå målet). Det er hevda at stråleterapi på denne måten er systemisk kreftbehandling. Ei rad kliniske studiar går føre seg.

Veletablerte og lite kostbare kjemoterapeutika kan også generere immunogen celledød. I ein studie for lokalt avansert rektalkreft gav vi to FLOX-kurar som induksjonsterapi før kjemoradiasjonsterapi og radikal kirurgi, og observerte uventa godt langtidsresultat (6). Pasientar som fekk induisert sirkulerande

immunstimulerande faktorar av oxaliplatin syntest å oppnå vern mot utvikling av metastatisk sjukdom (7 og Kalanxhi et al., under publisering). I METIMMOX-studien vil vi derfor studere om sekvensiell behandling med nivolumab etter FLOX kan forlenge behandlingsrespons ved noko meir avansert CRC, altså i førstelinjebehandling av mCRC.

Hypotese

CRC er ikkje ein typisk immunogen svulst da berre kring 5% av pasientane har såkalla mikrosatellitt-instabil sjukdom. Dei aller fleste pasientar har altså mikrosatellitt-stabil (MSS) sjukdom, som i utgangspunktet ikkje er immunogen. Men hypotesen i METIMMOX-studien er at dei fleste mCRC-pasientar har tumor som kan omdannast til ein immunogen sjukdom gjennom kortvarig behandling med oxaliplatin, konkretisert gjennom to FLOX-kurar, og såleis ha nytte av sekvensiell immunmodulerande terapi, konkretisert gjennom to kurar nivolumab.

Studiedesign og pasientpopulasjon

Studien har multisenter, open, randomisert fase 2-design. Den skall inkludere 100 MSS-mCRC-pasientar med lever- og/eller peritoneale metastasar som er kandidat for det nordiske FLOX-regimet og ikkje

har medisinske kontraindikasjonar mot immunterapi.

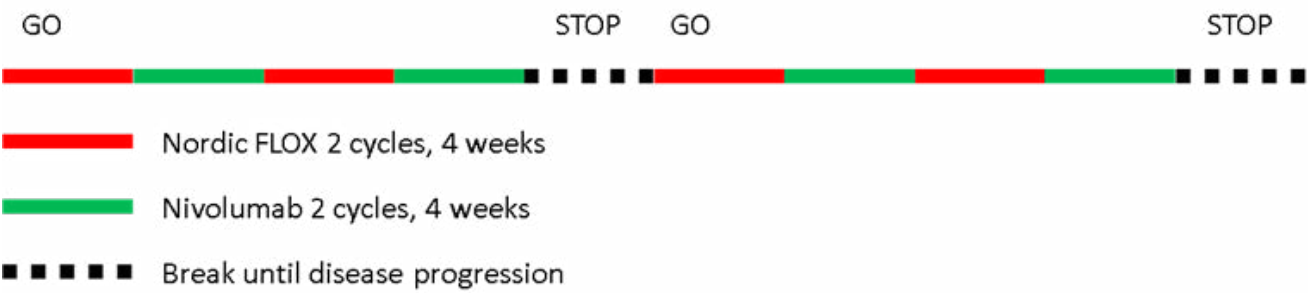
Studiebehandling

Pasientar som er randomiserte til kontrollarma vil få standardbehandling med FLOX i 16 veker (åtte kurar) før behandlingspause. Pausen er lagt inn fordi behandlinga er relativt toksisk og dei fleste vil trenge eit opphald etter åtte kurar. Behandlinga startar opp att ved sjukdomsprogresjon i pausen og held fram til ei PFS-hending eller uakseptabel toksisitet under aktiv behandling.

Pasientar som er randomiserte til eksperimentell arm vil få repetert sekvensiell behandling med FLOX og nivolumab (figur 2). Same 'go-and-stop'-design som i kontrollarma vil bli brukt.

Endepunkt

Primært endepunkt er å samanlikne PFS i eksperimentell arm versus kontrollarm. Sekundære endepunkt er å samanlikne sikkerheit (safety; insidens av biverknader), tolerabilitet (gradering av biverknader), objektiv responsrate, varigheit av respons, sekundær kurativ kirurgisk reseksjonsrate og totaloverleving.



Figur 2. Den eksperimentelle studiearma. Studiepasientane vil få repetert sekvensiell behandling med FLOX og nivolumab. Ein full behandlingssjekvens på 16 veker ('go') er samansett av to FLOX-kurar etterfølgt av to kurar nivolumab, som dernest blir repetert før behandlingspause ('stop'). Pausen er diktert av behandlinga i kontrollarma, som tilsvarande vil bestå av åtte FLOX-kurar. Dette er relativt toksisk, og dei fleste pasientar vil trenge eit opphald etter åtte kurar. I begge studiearmar startar behandling opp att ved sjukdomsprogresjon i pausen ('go') og held fram til sjukdomsprogresjon (eller uakseptabel toksisitet) under aktiv behandling, som definerer det primære endepunktet, progresjonsfri overleving.

Tertiært endepunkt er å samanlikne helsekostnader.

Eksplorative endepunkt er å utvikle funksjonell MR-, vevsprøve- og blodbaserte biomarkørar som kan kartlegge tumormikromiljø og andre biologiske mekanismar for behandlingsrespons og -toksisitet.

Det translasjonelle studieprogrammet

Vi har nyleg utvikla ein multiekkko, kontrastforsterka MR-sekvens som avbildar tumormikromiljøet i primærtumor ved rektalkreft (8). I METIMMOX-studien vil vi vidareutvikle denne sekvensen til å studere tumormikromiljøet i lever- og peritoneale metastasar. Hypotesen er at tumorretta immunaktivering er ein sentral mekanisme for behandlingsrespons i slike tumormanifestasjonar, og at denne MR-sekvensen kan nyttast til å identifisere funksjonelle MR-biomarkørar.

Vidare har vi nyleg observert at neoadjuvant FLOX-behandling før reseksjon av CRC-levermetastasar induserer molekylære og cellulære vevssignaturar som reflekterer immunogen celledød (9 og Dagenborg et al., under utarbeiding). Dette er bakgrunnen for det molekylære biomarkørprogrammet på biopsiar frå lever- og peritoneale metastasar. Programmet innan blodbaserte biomarkørar vil omfatte sirkulerande T-cellepopulasjonar, immunproteinfaktorar, tumor-DNA og eksosomalt mikroRNA, som er metodikk i aktiv bruk i forskingsgruppene som deltek i studien.

Studiesenter og finansiering

Onkologiske og forskingsavdelingar ved universitetssjukehusa og nokre ikkje-universitetssjukehus skal deltake i studien. Vi håpar å starte pasientinklusion vinteren 2018.

Studien er finansielt støtta gjennom ei betydeleg tildeling frå Kreftforeningen og prosjektmidlar frå Helse Sør-Øst til forskingsnettverket ACREDIT: Advanced ColoRectal Cancer – Individualization of Therapies (acredit.no). Nivolumab er gjeven utan kostnad til prosjektet frå Bristol-Myers Squibb.

Litteratur

1. Hopton Cann SA, van Netten JP, van Netten C, Glover DW. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. *Med Hypotheses* 2002; 58: 115-9.
2. Whiteside TL, Demaria S, Rodriguez-Ruiz ME, Zarour HM, Melero I. Emerging opportunities and challenges in cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1845-55.
3. Smyth MJ, Ngiew SF, Ribas A, Teng MW. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 143-58.
4. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, Izzeddine H, Marabelle A, Champiat S, Berdelou A, Lanoy E, Texier M, Libenciuc C, Eggermont AM, Soria JC, Mateus C, Robert C. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 473-86.

5. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol* 2015; 16: e498-509.
6. Dueland S, Ree AH, Grøholt KK, Saelen MG, Folkvord S, Hole KH, Seierstad T, Larsen SG, Giercksky KE, Wiig JN, Boye K, Flatmark K. Oxaliplatin-containing preoperative therapy in locally advanced rectal cancer: local response, toxicity and long-term outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28: 532-9.
7. Meltzer S, Kalanxhi E, Hektoen HH, Dueland S, Flatmark K, Redalen KR, Ree AH. Systemic release of osteoprotegerin during oxaliplatin-containing induction chemotherapy and favorable systemic outcome of sequential radiotherapy in rectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 34907-17.
8. Grøvik E, Redalen KR, Storås TH, Negård A, Holmedal SH, Ree AH, Meltzer S, Bjørnerud A, Gjesdal KI. Dynamic multi-echo DCE- and DSC-MRI in rectal cancer: low primary tumor Ktrans and ΔR2* peak are significantly associated with lymph node metastasis. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 194-206.
9. Østrup O, Dagenborg VJ, Rødland EA, Skarpeteig V, Silwal-Pandit L, Grzyb K, Berstad AE, Fretland ÅA, Mølandsmo GM, Børresen-Dale AL, Ree AH, Edwin B, Nygaard V, Flatmark K. Molecular signatures reflecting microenvironmental metabolism and chemotherapy-induced immunogenic cell death in colorectal liver metastases. *Oncotarget* 2017; 8: 76290-304.

ANNONSE

Marit Valla ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU, forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 12.10.17:

Molecular subtypes of breastcancer: incidence and prognosis



Hovedveileder: Anna M. Bofin, Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU. Biveiledere: Signe Opdahl, NTNU og Lars A. Akslen, Centre for Cancer Biomarkers (CCBIO), SFF, UIB.

Sammendrag

Forekomsten av brystkreft har over flere tiår økt i den vestlige verden, og i Norge har det vært en dobling av insidensen siden Kreftregisteret startet sin overvåkning av antall krefttilfeller i 1952. Dødeligheten har falt siden midten av 1990-tallet. I utviklingsland er insidensen gjerne lavere, og dødeligheten høyere.

Brystkreft er en heterogen sykdom med stor variasjon både i etiologi, morfologi, effekt av behandling og prognose. I et arbeid fra 2000 (Perou et al, Nature, 2000) ble brystsvulster delt inn i undergrupper (molekylære subtyper) basert på variasjon i genuttrykksmønster. I senere studier har flere ulike algoritmer og definisjoner av molekylære subtyper blitt brukt, og det er vist at ulike molekylære subtyper har ulik prognose. Videre har man sett at etablerte metoder som immunhistokjemi (IHC) og in situ hybridisering (ISH) kan brukes som surrogater for genekspresjonsanalyser i den molekylære subtypering.

I avhandlingen «Molecular subtypes of breast cancer: incidence and prognosis» har Marit Valla og medarbeidere tatt utgangspunkt i to kohorter av trønderske kvinner født mellom 1886 og 1977. Gjennom kobling til nasjonale registre ble disse kvinnene fulgt for forekomst av brystkreft i perioden 1961 til 2009. De som fikk påvist brystkreft ble fulgt frem til 2013.

Ved hjelp av IHC og ISH ble brystkreftsvulster som oppsto i denne populasjonen reklassifisert i seks ulike molekylære subtyper: Luminal A, Luminal B (HER2-), Luminal B (HER2+), HER2 type, 5 negativ fenotype og Basal fenotype. Totalt ble 1423 svulster subtypet.

Første del av avhandlingen omhandler tidstrender for insidens og prognose for de molekylære subtypene av brystkreft. I aldersgruppen 50-69 år ble det funnet en klart høyere brystkreftinsidens blant kvinner født i 1929 eller senere, sammenlignet med de født før 1929. Denne økningen var imidlertid begrenset til to av subtypene (Luminal A og Luminal B (HER2-)). Prognosen var bedre blant kvinner diagnostisert i 1995 eller senere, sammenlignet med de diagnostisert før 1995. Klar bedring i prognose ble kun sett for tre av subtypene (Luminal A, Luminal B (HER2-), og Basal fenotype).

I det andre arbeidet ble svulstene delt inn i nye grupper basert på antall kopier av FGD5, et gen som er identifisert som en driver av proliferasjon i luminal brystkreft. Celleproliferasjon er viktig for kreftutvikling, og høy proliferasjon er knyttet til dårligere prognose.

FGD5-amplifikasjon var assosiert med høyere proliferasjon i kreftsvulstene, og dårligere prognose.

I det tredje arbeidet ble FGD5 protein-uttrykk i brystkreftvev og tilhørende lymfeknutemetastaser undersøkt vha. IHC. Det var en høyere andel pasienter med FGD5-uttrykk i lymfeknutene enn i de tilhørende primærsvulstene. Det ble ikke funnet en sikker sammenheng mellom FGD5-uttrykk i primærsvulstene og proliferasjon eller prognose.

Dette arbeidet har bidratt til økt forståelse av tidstrender i insidens og prognose for de molekylære subtypene av brystkreft, og til en videre inndeling av brystkreftsvulster i fenotypiske og prognostiske grupper.

Elise Sandsmark ved Institutt for sirkulasjon og billeddiagnostikk, NTNU, forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.) 21.06.17:

Targeted therapies in prostate cancer - which therapy to which patient?



Hovedveiledere: Forsker May-Britt Tessem, professor Tone Frost Bathen og forsker Kirsten Margrete Selnæs, alle NTNU.

Sammendrag

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen blant norske menn. Økt forståelse av de molekylære forskjellene mellom aggressiv og ikke-aggressiv kreft kan bidra til bedre risikoinndeling og behandlingsstrategier hos pasienter med prostatakreft. Det overordnede målet i denne doktorgraden var derfor å øke kunnskapen om molekylære forskjeller innad i prostatakreft, samt identifisere potensielle biologiske markører for aggressivitet.

Doktorgraden inkluderer tre studier med integrerte molekylære analyser på vevsprøver fra operativt behandlet prostatakreftpasienter. Analysene inkluderte histologi med Gleason score gradering, magnetisk resonans (MR) spektroskopi for å undersøke metabolismen, genuttrykk-analyse, fluorescensmikroskopi og immunohisto-

kjemi. Pasientene ble fulgt opp i minst fem år, og biokjemisk tilbakefall (PSA $\geq$ 0.2 ng/mL) ble brukt som et mål på økt aggressivitet. For å validere funnene og øke styrken til studiene, ble det i studie II og III inkludert analyser av flere allment tilgjengelige kohorter.

I den første studien var målet å undersøke endringer i metabolismen ved tilstedeværelsen av en kjent genfusjon, TMPRSS2-ERG. Denne finnes i ca. halvparten av prostatakreftsvulster, men det er usikkert om genfusjonen gir en mer aggressiv krefttype. Resultatet fra studien viste at vevsprøver med genfusjonen hadde endret metabolisme, hvor redusert konsentrasjon av metabolittene citrat og spermin var spesielt fremtredende. Prostatakjertelen produserer sædvæske som inneholder høye nivåer av både citrat og spermin. Lav konsentrasjon av nettopp disse metabolittene kan tyde på at kreftcellene har mistet deler av normalfunksjonen til prostataceller.

Kreft kan oppnå aggressive egenskaper ved å aktivere ulike signalveier, inkludert Wnt signalveier som ble studert i studie II. Signalveiene i Wnt blir ofte delt i to grupper: kanonisk og ikke-kanonisk Wnt, hvor studie II viste økt genuttrykk av ikke-kanoniske Wnt komponenter i en undergruppe av vevsprøvene. En ny genuttrykks-signatur bestående av femten gener ble laget for å måle aktiveringen av denne signalveien. Signaturen var assosiert med høyere Gleason score, biokjemisk tilbakefall etter kirurgi og redusert konsentrasjon av metabolittene citrat og spermin. Disse funnene tyder på at prostatakreft med økt aktivering av ikke-kanonisk Wnt er mer aggressiv.

Et av genene i genuttrykkssignaturen fra studie II var *SFRP4*. For kreft generelt har *SFRP4* en hemmende effekt på Wnt signalveier, og undertrykker vekst og utvikling av kreftsvulster. Resultatene fra studie II tydet imidlertid på at dette ikke er tilfeller for prostatakreft. Målet i studie III var derfor å undersøke assosiasjonen mellom genuttrykket av

SFRP4 og aggressivitet av prostatakreft. For å øke styrken på studien ble vevsprøver fra åtte unike pasientkohorter, med totalt 1884 pasienter, undersøkt. Resultatene viste at økt genuttrykk av *SFRP4* var assosiert med mer aggressiv kreft med lavere nivåer av citrat og spermin, høyere Gleason score og biokjemisk tilbakefall og metastaser etter kirurgisk behandling. *SFRP4* er derfor en potensiell klinisk markør for aggressivitet av prostatakreft og bør studeres videre.

Oppsummert viser funnene i denne avhandlingen at genfusjonen TMPRSS2-ERG, signaturen for ikke-kanonisk Wnt signalvei og genuttrykk av *SFRP4* er assosiert med endringer i metabolismen til prostatakreft. Videre var signaturen for ikke-kanonisk Wnt signalvei og genuttrykket av *SFRP4* assosiert med biokjemisk tilbakefall etter behandling. Signaturen og *SSFRP4* kan derfor være mulige markører for å skille mellom aggressiv og ikke-aggressiv prostatakreft på diagnostidspunktet, og dette potensialet bør undersøkes videre i fremtidige studier.

Cand.med. Marianne Lislud Smebye ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d), 17. mars 2017:

Transcriptomic consequences of chromosome 19 rearrangements in ovarian carcinomas



Hovedveileder: Overlege Gro Wiedswang, Gastrokirurgisk avdeling, Klinikk for Kreft, Kirurgi & Transplantasjon, OUS, Ullevål, Oslo

Sammendrag

Årlig rammes rundt 450 norske kvinner av eggstokkreft. Syv av ti pasienter har spredning av kreftsykdommen ved diagnosetidspunktet, og prognosen for disse er dårlig. Marianne Lislud Smebye har studert effekten av endringer på gennivå i ovariale karsinomer, som er den vanligste formen for eggstokkreft. Å finne kreftspesifikke genendringer er viktig for å kunne utvikle målrettet kreftbehandling og dermed bedre utsiktene for pasientene.

Eggstokkkreftceller har ofte endringer på kromosom 19. For å undersøke hva slags effekt disse endringene har, kan man sammenligne resultater fra gennivå (DNA) med analyser av hvordan genene uttrykkes (RNA). I dette doktorgradsarbeidet har Smebye og medarbeidere utført forskjellige typer slike genuttrykksanalyser.

Undersøkelser av svulster der deler av kromosom 19 var kopiert opp i flere eksemplarer, viste assosiasjon med økt uttrykk av spesielt én genfamilie som kalles sink-finger-gener. Disse genene er med på å styre uttrykket av andre gener i cellen, de er såkalte transkripsjonsfaktorer. Lite er kjent om akkurat hvilke gener sink-finger-genene regulerer, men disse kan være relatert til kreftutviklingen i svulstene som ble analysert. Endringer på DNA-nivå kan føre til at deler av to forskjellige gener kan kobles sammen og dermed danne et helt nytt gen. Et slikt gen kalles et fusjonsgen. Ved å sammenligne de tidligere DNA-funnene med de nye RNA-analysene fant Smebye og medarbeidere flere mulige fusjongener. Et slikt eksempel er fusjonsgenet DPP9-PPP6R3, med genelementer fra kromosom 19 og 11. Slike fusjongener er vanligvis kreftspesifikke og dermed potensielle angrepsmål for kreftbehandling. De kan også brukes for å diagnostisere eller overvåke kreftsykdom.

En kvinne med eggstokkreft har ofte svulster i begge eggstokkene. Man har lenge trodd at kreften da har begynt i den ene eggstokken og så spredt seg til den andre. Alternativt kan det være slik at kreften har oppstått på to steder uavhengig av hverandre, eller at begge eggstokksvulstene er spredning fra en primærsvulst som har oppstått et tredje sted.

Ved å sammenligne høyre og venstre eggstokk hos fire pasienter fant vi forskjellig uttrykk av gener som tidligere er assosiert med kreftspredning. Dette funnet støtter synet om at de to svulstene stammer fra samme utgangspunkt, men man kan ikke si om dette er i den ene eggstokken eller et tredje sted.

Cand.med. Bjørg Sjøblom ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 27. okt. 2017:

Muscle measures in advanced non-small cell lung cancer: associations with survival and treatment toxicity

Hovedveileder: Professor Marit S. Jordhøy, Avdeling for kreftbehandling, Kreftklinikken, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo / Kreftenheten, Sykehuset Innlandet, Hamar

Sammendrag

Pasienter med lungekreft har ofte mange plager, både fra sykdommen og behandlingen. Dersom man kan finne metoder for bedret individualisert kreftbehandling vil dette kunne ha stor betydning for mange pasienter.

I sin avhandling «Muscle measures in advanced non-small cell lung cancer: associations with survival and treatment toxicity» har Bjørg Sjøblom og medarbeidere undersøkt om mengden målt skjelett-muskulatur kan ha betydning for overlevelse og bivirkninger av cellegiftbehandling hos pasienter med uhelbredelig lungekreft.

Arbeidet er basert på data fra tre nasjonale lungekreftstudier der pasientene fikk behandling med ulike typer cellegift. Ved hjelp av et spesifikt analyseverktøy målte vi pasientenes skjelettmuskulatur på CT bilder tatt ved diagnostidspunktet. Dosering av de fleste cellegifter gjøres oftest ut fra en beregnet kroppsoverflate basert på pasientens høyde og vekt. Vi beregnet i stedet hvor mange milligram av hvert cellegiftstoff hver pasient fikk per kilo muskelmasse, og fant en klar sammenheng mellom høye doser per kilo muskelmasse og økt risiko for alvorlig benmargspåvirkning etter cellegiftkuren. Vi undersøkte også sammenhengen mellom muskelvevets røntgentetthet og overlevelse, og fant at lav røntgentetthet var assosiert med redusert overlevelse.

Våre resultater taler for at mengden muskelmasse bør tas hensyn til for å oppnå en bedre individuell tilpasning av dosen for disse cellegiftstoffene. Videre kan mål på muskulaturens røntgentetthet være et hjelpemiddel for å forutsi pasientenes prognose, noe som igjen kan ha betydning for valg av behandling.

Cand.med. Lars Thomas Seeberg ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 19. okt. 2017:

The impact of minimal residual disease in blood, bone marrow and lymph node metastases on survival in patients with colorectal liver metastases.



Hovedveileder: Overlege Gro Wiedswang, Gastrokirurgisk avdeling, Klinikk for Kreft, Kirurgi & Transplantasjon, OUS, Ullevål, Oslo

Sammendrag

Lege og forsker Lars Thomas Seeberg har vist at kreftceller i blodet påvirker sykdomsforløpet hos pasienter med spredning av kreft fra tykk- og endetarm til lever. En blodprøve som påviser sirkulerende kreftceller (CTC), kan identifisere pasienter med høyere risiko for tidlig tilbakefall og kortere levetid.

I perioden 2008-2011 ble 194 pasienter med denne sykdommen inkludert i studier. 153 av pasientene ble operert med fjerning av kreftsvulsten(er) i lever. Pasientene ble kontrollert i opp til 5 år etter diagnosen. Totalt fikk 103 pasienter påvist tilbakefall av kreftsykdommen og 67 av disse døde. Resultater fra første studie viser at pasienter med påvist CTC (19.6%) har større sannsynlighet for å få tilbakefall av sykdommen etter kirurgi enn pasienter uten påviste sirkulerende kreftceller. CTC kan derfor ha et potensiale som prognostisk markør. I studie nr. to ble pasienter med spredning til både høyre og venstre leverhalvdel, men som likevel kunne opereres i to seanser inkludert. Tilstedeværelse av kreftceller før og/eller etter operasjonen medførte redusert overlevelse. CTC påvisning kan derfor identifisere pasienter med større risiko for tilbakefall.

Påvist CTC ga større risiko for tilbakefall og død enn spredning til lymfeknutene ved tarmsvulsten. I studie nr. 3 ble det vist at 27.1 % av pasientene som ble operert for spredning til lever ikke i utgangspunktet hadde spredning til svulstnære lymfeknuter. CTC status hos disse pasientene ga viktig prognostisk tilleggsinformasjon.

Hos hver 10. pasient ble det påvist kreftceller i benmarg (DTC). Tilstedeværelsen av DTC var uten prognostisk betydning.

Cand.med. Anne Holck Storås ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 8. sep. 2017:

Adverse effects after curative treatment for prostate cancer; an international perspective



Hovedveileder: Professor Jon Håvard Loge, Avdeling for medisinsk atferdsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Over 40000 norske menn lever i dag etter å ha fått prostatatakreftdiagnosen. Mange rapporterer impotens og/eller urininkontinens etter prostatektomi eller strålebehandling. Pasienter, leger, helsemyndigheter og media er interessert i å vite om flere menn i Norge rapporterer seneffekter etter behandlingen enn i andre land, særlig USA.

I dette prosjektet har vi sammenlignet selv-rapportert potens og vannlatningsfunksjon hos pasienter før behandling for prostatakreft i Norge, Spania og USA (Boston) og etter behandling i form av prostatektomi. Allerede før behandlingen var det store forskjeller mellom pasientene fra de tre landene: Sammenlignet med de norske og spanske mennene rapporterte flere amerikanske menn god potens før behandling. Amerikanske menn var også yngre, færre hadde andre sykdommer og flere hadde høyere utdanning. Før behandlingen var vannlatningsfunksjonen ikke et problem eller et minimalt problem for de fleste mennene.

2-3 år etter prostatektomi, undersøkt ved bruk av enkel beskrivende statistikk, var antallet pasienter med bevart potens betydelig høyere i den amerikanske gruppen enn blant de norske og spanske pasientene. Når vi justerte for alder og ikke minst seksuallfunksjon FØR operasjonen forsvant disse forskjellene. Omtrent en tredjedel av pasienter med impotens som var tilkommet etter operasjonen, opplevde ikke dette som et problem og det var ingen forskjell mellom landene. Færre amerikanske enn spanske og norske pasienter rapporterte lett urininkontinens et år etter operasjon.

Konklusjon: Sammenligning av potens etter prostatektomi mellom pasienter fra forskjellige land land krever at det tas hensyn til forskjeller FØR operasjonen.

Dlawa Abdulla Barzenje ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 28. aug. 2017:

Stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma, mantle cell lymphoma and plasmacytoma; Long term outcome after radiotherapy



Hovedveileder: Overlege Harald Holte, Avdeling for kreftbehandling, Kreftklinikken, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus

Sammendrag

Lymfekreft (malignt lymfom) oppstår i lymfevev på ulike steder i kroppen, ikke bare i lymfeknuter. Pasienter med langsomt voksende (indolent) non-Hodgkin lymfom og mantelcellelymfom med begrenset sykdomsutbredelse har i mange år vært behandlet i Norge med strålebehandling med helbredelse som mål.

I sin avhandling «Stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma, mantle cell lymphoma and plasmacytoma; Long term outcome after radiotherapy» har Dlawer Barzenje undersøkt langtidsoverlevelse etter strålebehandling for pasienter med tidlig stadium (I og II) follikulært lymfom, marginalsone lymfom, mantelcellelymfom og plasmacytom. Overlevelse etter strålebehandling er blitt sammenlignet med andre behandlings metoder som cellegiftbehandling alene eller i kombinasjon med strålebehandling og ubehandlet observasjon til det oppstår et behandlingsbehov. Totalt ble det inkludert 581 pasienter som hadde fått behandling på Radiumhospitalet (nå del av Oslo universitetssykehus) i perioden mellom 1981 og 2013. Videre ble overlevelse for alle pasienter sammenlignet med normalbefolkningen.

Resultatene viser at strålebehandling er svært effektivt og kurerer mange pasienter bortsett fra dem med mantelcellelymfom der er det behov for å kombinere flere behandlingsmetoder for å oppnå langvarig sykdomsfri periode. Tilbakefall av lymfom innenfor strålefeltet er meget sjelden. Vi så kun få tilfeller av tilbakefall av follikulært lymfom senere enn 10 år etter diagnosen ble stilt. Bortsett fra for mantelcellelymfom, gav tillegg av cellegift til strålebehandling ikke noen overlevelsesgevinst. Sammenlignet med normalbefolkningen, hadde strålebehandlete pasienter med follikulært lymfom litt høyere risiko for å dø av annen kreft. For et utvalg av pasienter med follikulært lymfom kan observasjon uten behandling være et godt alternativ. Mens forventet levetid for ulike undergrupper var 4-9 år kortere enn normalbefolkningen, hadde pasienter med solitært plasmacytom i bløtvev normal forventet levetid.

Yngvild Nuvin Blaker ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 28. juni 2017:

Clinical and immunohistochemical studies in B-cell non-Hodgkin lymphoma



Hovedveileder: Professor Erlend Bremertun Smeland, Institutt for kreftforskning, Kreftklinikken, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

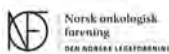
Sammendrag
Årlig blir ca. 1100 nordmenn diagnostisert med lymfekreft (lymfom), en krefttype som rammer immunsystemet. Det finnes mange ulike undergrupper av lymfom, og selv om moderne behandling har bedret overlevelsen de siste årene, er det fortsatt en betydelig andel pasienter som har dårlig prognose. Ved en del lymfomer kan kreftcellene endre karakter og utseende, såkalt transformasjon. Dette medfører et mer aggressivt klinisk forløp. I sin doktorgradsavhandling «Clinical and immunohistochemical studies in B-cell non-Hodgkin lymphoma» har lege Yngvild Nuvin Blaker studert follikulære lymfomer med og uten transformasjon, og mantelcellelymfomer.

I de senere år er det vist at ikke bare kreftcellenes egenskaper, men også de friske cellene som omgir kreftcellene spiller en viktig rolle for prognosen hos den enkelte pasient. I sin doktorgradsavhandling viser Blaker at flere typer immunceller som omgir kreftcellene påvirker overlevelse og tid til transformasjon hos pasienter med follikulært lymfom. Hun har videre vist at pasienter med transformert follikulært lymfom fortsatt har god nytte av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS), selv om behandlingen gikk i forkant av transformasjon er endret betydelig de siste 20 årene.

I doktorgradsarbeidet er det utført immunfarging og manuelle analyser av selve svulstvevet fra pasienter med follikulært lymfom. Disse analysene er tidkrevende og kan være vanskelige å reproducere. Blaker og kollegaer har utviklet og testet digital analyse av immunfarget svulstvev fra mantelcellelymfomer, hvor målet var å utvikle mer nøyaktige og reproducerbare analyser av vevsprøver. Blaker og medarbeidere viste at den digitaliserte analysen var raskere og kunne forutsi prognose mer nøyaktig enn manuell avlesning som blir brukt ved diagnostisering i dag.

Disse resultatene kan bidra til at flere pasienter kan få en skreddersydd kreftbehandling, basert på kliniske faktorer og biologiske egenskaper ved kreftcellene og omliggende celler.

Æresmedlem NOF 2017



*Styret og NOF
gratulerer!*

Terje Risberg

Terje har sin grunnutdanning fra Nederland og Oslo. Han begynte på Radiumhospitalet i 1980. Fra 1988 har han vært i Tromsø ved Kreftavdelingen UNN til han ga seg for aldersgrensen høsten 2017. Terje tok sin doktorgrad i 1998, der temaet var utbredelse og bruk av alternativ medisin i Norge. Terje er den person som kan mest om bruken av alternativ medisin hos kreftpasienter i Norge. Han er mye brukt mye som referanseperson innen dette området, og han har også forfattet en bok om temaet. Han er en over gjennomsnittet sosial person, og hans humor er viden kjent av kolleger. Hans sosiale antenner har også medført at han har vært spesielt interessert i kommunikasjon. Som mangeårig kursleder og kursansvarlig har han delt sine erfaringer med LiS'er gjennom det obligatoriske kommunikasjonskurset for onkologer.

Terjes hovedfelt i onkologien har vært brystkreft, men interesseområdet er bredt. Som spesialist ved en mindre avdeling må man beherske alle områder. Han har mer enn 50 publikasjoner referert i Pub.med, i hovedsak innen brystkreft, Quality of Life og Complementary Treatment. Han ble professor II i 2004. Han har hatt opphold ved Memorial Sloan-Kettering i New York i et år, og har også avlagt en Master of Public Health.

Terje har vært i Tromsø ved Kreftavdelingen i nesten 30 år. Hans innsats i avdelingen som fagperson, humørspreder og lim i avdelingen har vært uvurderlig. Mange av oss husker minnerike kvelder i Tromsø i relasjon til Onkologisk Forum der Terje har vært toastmaster og trollbundet festmiddagen med historier, vitser og selvironi.

Og så tar jeg på meg æren av å ha rekruttert Terje til Tromsø i 1987-88. Det var et lykkevalg for avdelingen, og verken jeg eller Terje skjønnte da at oppholdet skulle bli av så lang varighet.

Stein Sundstrøm, styreleder

Årets Onkolog 2017



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING



Prisen for 2017 ble tildelt Stephanie Beate Geisler, onkolog ved Kreftseksjonen Bærum Sykehus. Stephanie ble utdannet (MD) lege fra Tyskland i 1993, Universitetet i Lübeck. Hun kom til Norge og Bergen i 1994 og ble stipendiat tilsluttet Avdeling for Onkologi og Radioterapi. Fra 1995 begynte hun utdanningen i onkologi og ble spesialist i 1999. Hun har drevet forskning, i hovedsak innen brystkreft, og har publisert nær 30 publikasjoner referert i PubMed.

Stephanie er faglig meget bred. Hun er en av få onkologer i Norge som har klinisk erfaring fra mer enn to kliniske avdelinger, Haukeland Sykehus og Bærum Sykehus. I tillegg har hun vært ansatt på Aleris i Oslo og var med på å starte onkologi virksomheten der. Dessuten har hun vært ansatt i farmasøytisk industri, GSK Norge, i et drøyt år, men savnet etter pasienter og klinikk gjorde at hun gikk tilbake til klinikken. Og nå er det Bærum Sykehus som har gleden av hennes brede kliniske erfaring. Som onkolog på en mindre avdeling må man beherske alt, hvilket Stephanie gjør. Hun er en samvittighetsfull og dyktig onkolog som har omsorg for sine pasienter og ikke forlater oppgaver ugjort. Stephanie er opptatt av læring og læringsmiljø og har sittet i Spesialitetskomiteen i Onkologi i en periode.

Onkonytt, som du sitter og leser i nå, er NOF sitt eget fagmedisinske tidsskrift som NOF er meget stolt av. Første gang utgitt i 2003, og kommer ut to ganger i året. Onkonytt er blitt et kvalitetsblad som profilerer onkologien på en god måte. Til å være en så liten fagmedisinsk forening som NOF, er det en stor innsats som kreves for å ha et eget fagmedisinsk tidsskrift. I 2011 / 2012 holdt Onkonytt på å avgå en stille død, da det var vanskelig å rekruttere kolleger som ville drifte redaksjonsarbeidet. Da meldte Stephanie seg, og hun var hovedredaktør fra januar 2013 fram til høsten 2017. Stephanie sammen med sine medredaktører og redaksjonsmedlemmer har gjort en fantastisk jobb med bladet. I hennes «regjeringstid» har Onkonytt blitt digitalisert, det er blitt profesjonalisert med hensyn på profil og innhold, og skaffer gode inntekter til NOF. Dette gjør at NOF har økonomi til å stå ansvarlig økonomisk for OnkoLiS hvert år, uten utgifter for deltagere og tilhørende avdeling.

Styret gratulerer!

Med vennlig hilsen

Styret i Norsk Onkologisk forening

Tidligere vinnere av Årets onkolog:

2016
Ingvil Mjaaland
Stavanger Universitetssykehus

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

Kong Olav Vs kreftforskningspris

Gjengis med tillatelse fra Kreftforeningen



Kreftforskningsprisen 2017 til Per Ottar Seglen

En septemberkveld i 1961. Per Ottar Seglen er 18 år og gjennomfører sin første av en lang rekke bragder innen biologien: I kategorien Sommerfugler svarer han rett på 10 000 kroners spørsmålet i tidenes første Kvitt eller Dobbelt. 56 år senere tildeles han Kong Olav Vs kreftforskningspris.

Av Øyvind Rolland, kommunikasjonsrådgiver Kreftforeningen

Han var ikke mange år gammel før foreldrene forsto at unge Seglen var professormateriale.

– Interessen for alt levende var til stede fra jeg kunne gå. Jeg var en sånn som stakk nesen oppi blomstene og klappet humler. En gang på folkeskolen skulle jeg skrive stil om en person som hadde betydd mye for meg. Jeg valgte den norske zoologen Per Høst – da jeg var liten gutt var jeg fast bestemt på at jeg skulle bli zoolog. Jeg satt på fanget til fader'n og leste Alfred Brehms «Dyrenes liv» fra perm til perm, forteller Seglen.

Seglen og sommerfuglene

– Den vakreste er sørgekåpen, den som kommer om våren, mener Seglen.

En av Per Ottar Seglens tallrike interesser er den han har for sommerfugler. Han har en omfangsrik sommerfuglsamling, og mange holder ham for en av landets fremste eksperter på området. Men hvorfor akkurat sommerfugler?

– Jeg hadde vel et samlergen. Jeg samlet også på frimerker og presset planter til den store gullmedalje, forteller han. Kombinasjonen av botanisk og zoologisk kunnskap kom seinere til god nytte da han gjennom omfattende vegetasjonsbeskrivelser og kartlegging av sjeldne sommerfugler klarte å få vernet et større natur- og landskapsområde i sin nåværende hjemkommune Bærum. Fra folkeskole på Sagene gikk veien videre til Oslo Katedralskole. Men til Seglens skuffelse hadde de ingen naturfaglinje på «Katta».

– Jeg gikk til rektor og fortalte at de hadde naturfaglinje på Hegdehaugen, så da kunne jo ikke vår skole være noe dårligere, sier Seglen. Heldigvis lot han seg overtale, og i 1962 ble den første naturfagklassen uteksaminert fra Katta.

Og så ble det forskning!

– Jeg var fast bestemt på å bli forsker, og hadde fattet spesiell interesse for medisinsk biokjemi. Etter artium ble det derfor både medisinstudier og realfagsstudier .

Noen år senere fikk Seglen sin første forskerstilling ved Institutt for Kreftforskning på Radiumhospitalet. Snart fant han veien inn i autofagien, et fagområde han har vært med på definere i all ettertid, og mer enn i overført betydning: Store Norske Leksikons artikkel om autofagi er signert Seglen.

Autofagi og kreft

– Men *autofagi*, hva er det egentlig?

– Let's face it: Dette er vanskelig stoff, begynner Seglen.

– Autofagi, eller selvfortæring, er en prosess der cellene våre, f.eks. under sult, isolerer og pakker inn deler av sitt eget cellemateriale - cytoplasma - og leverer det til cellens egne fordøyesblærer, lysosomene. Her blir cytoplasmaet brutt ned til små molekyler som sendes ut i blodet og fordeles til alle celler i kroppen, der de blir brukt som energi eller byggematerialer. Autofagi er et samarbeidsprosjekt. Cellen «gir av seg selv» for å sikre at andre celler og organer overlever, forklarer Seglen.

– De fleste kreftceller har meldt seg ut av dette samarbeidet. De bygger opp og beskytter sitt eget cytoplasma for å vokse så raskt som mulig, og kutter derfor kraftig ned på den generelle autofagien. Det eneste de beholder er litt selektiv autofagi, som kan benyttes, også av normale celler, til å fjerne ødelagte celle-bestanddel.

Det var Per Ottar Seglen som midt på 80-tallet påviste sammenhengen mellom autofagi og kreft.

– Vi målte både dannelse av nye proteiner og protein-nedbryting i kreftceller. Økt cellemasse skyldes i hovedsak økt proteinmengde. Det vi fant var at når cellene hadde doblet sitt proteininnhold etter forrige celledeling, så delte de seg på nytt. Det var altså opphopingen av protein som var drivkraften i celledelingen. Dannelsen av mer protein – proteinsyntese – stimulerte mer vekst, mens nedbrytingen av protein bremsset veksten, forklarer Seglen.

– Gjennom eksperimenter med rotteleverceller fant vi at kreftceller bedrer proteinbalansen og dermed også evnen til å vokse, ved at den generelle autofagien reguleres ned. Hvis vi kan avsløre hvordan kreftcellene gjør dette – og det er en problemstilling vi er svært opptatt av – kan vi forhåpentligvis finne et angrepspunkt for svekking av kreftcellenes vekst.

I tiårene både før og etter påvisningen av sammenhengen mellom autofagi og kreft, har Seglen preget autofagiforskningen i både inn- og utland. Ved fjorårets tildeling av Nobelprisen i fysiologi eller medisin til den japanske forskeren Yoshinori Ohsumi, nevnte komiteen flere sentrale funn i Seglens forskning som har vært av vesentlig betydning for nobelprisvinnerens forskning.

Forskningsfeltet autofagi hviler på en rekke funn, konsepter, begreper og verktøy som Seglen er opphavsmann til, og som i dag er å regne som en del av den generelle kunnskapsbasen innenfor dette forskningsområdet. Ved flere milepæler i autofagiforskningen står Per Seglens navn. Forskning på området i dag lar seg ikke gjøre uten å benytte seg av hans begreper og sentrale funn.

Veien videre

Seglen er for tiden engasjert i et nytt og spennende prosjekt der hensikten er å utforske en helt ny form for autofagi og dennes relasjon til kreftutvikling. I innstillingen til hans kandidatur til Kong Olav Vs kreftforskningspris omtales Seglen som en svært original og aktiv forsker, og det blir slått fast at arbeidet hans vil fortsette å ha stor innvirkning på kreftforskningen i lang framtid.

Slik avslutter komiteen innstillingen:

«Å tildele Kong Olav Vs kreftforskningspris til Per Ottar Seglen ville ikke bare innebære en honnør til en sann pionér og stor forsker som har gjort tallrike kreftrelevante oppdagelser i fortiden. Det ville også representere en investering i å sikre fortsatt aktivitet i forskningsgruppen hans og på den måten være et bidrag til framtidig grunnforskning.»

– Jeg vil vite hva som foregår

En av prisvinnerens kollegaer tegner et bilde av en forsker som er kompromissløs på vegne av sannhet og sikker kunnskap: «Per Seglen er en forsker på øverste hylle. Han stiller de store spørsmålene, og søker å besvare dem ved grundig og solid forskning. Han følger en vitenskapstradisjon som hegner om å sette et ultra-kritisk søkelys på egne og andres forskningsdata, for derved å komme frem til sannheten.»

Selv sier Seglen det slik:

– Min forskning er helt og holdent basert på eksperimentelle resultater. Jeg vil ha kunnskap. Finne ut hva som foregår. Jeg er ikke interessert i å bekrefte, og misjonere for, mine egne (midlertidige)

hypoteser, men snarere i å tenke ut nye eksperimenter som kan bringe oss dypere inn i det ukjente.

Selv om drivkraften alltid har vært å tilegne seg mer kunnskap på mikronivå, så har kreftperspektivet hele tiden fulgt ham.

– Jeg ser prisen som en viktig anerkjennelse av grunnforskningens betydning. Skal vi vinne kampen mot et så mangfoldig sykdomskompleks som kreft, trenger vi solid, grunnleggende kunnskap om de underliggende mekanismene. Jeg er derfor også svært glad for prispengene, som setter vårt prosjekt i stand til å fortsette letingen etter slike mekanismer, sier Seglen som ikke har jobbet på egenhånd gjennom et langt forskerliv.

– Denne prisen er ikke bare en belønning for min egen forskningsinnsats, men en honnør til alle de dyktige medarbeiderne og støttespillerne som har vært med på å bære dette prosjektet fram. Det er en spesiell glede å motta prisen fra Kreftforeningen, som har støttet oss gjennom alle år. Jeg føler en dyp takknemlighet overfor alle Kreftforeningens givere, og en sterk forpliktelse til å levere forskningsresultater som gir dem valuta for pengene.



Bilde tatt under prisutdelingen i Universitetets gamle festsal av Kreftforeningens fotograf Jorunn Valle Nilsen.

Kolbjørn Brambanis Kreftforskningsstipend

Kolbjørn Brambanis Kreftforskningsstipend for 2017 ble tildelt til Sebastian Meltzer, LiS Onkologi, Avdeling for Onkologi, Akershus Universitetssykehus og PhD-kandidat, Institutt for Klinisk Medisin, Campus Ahus, Universitetet i Oslo.

Nye tall fra Kreftregisteret viser at nordmenn rammes av endetarmskreft i økende grad, og forekomsten i Norge er i verdenstoppen. For omtrent en tredjedel av pasientene vil kreftsykdommen spre seg til andre organer, og bli umulig å operere bort. Da er det vanlig å behandle pasientene med en oxaliplatin-basert kjemoterapi. De aller fleste responderer godt på denne behandlingen, men for noen få kan det se ut som om man ikke oppnår ønsket effekt. For disse pasientene kan en blodprøve gi innsikt i mulige bakenforliggende mekanismer for sykdommens aggressivitet og behandlingsresistens, og videre kunne åpne for nye behandlingsmuligheter for denne svært alvorlige sykdommen.

I denne sammenhengen er det økende oppmerksomhet omkring immunsystemets betydning for å gjenkjenne og destruere tumorvev. Våren 2018 vil METIMMOX-studien (se artikkelen om studien skrevet av Anne Hansen Ree i denne utgaven av Onkonytt) bli åpnet for inklusjoner på de fleste norske kreftsentre, samt Århus Universitetssykehus i Danmark. I denne studien vil pasienter med inoperabel kolorektal kreft behandles med standard oxaliplatin-basert kjemoterapi (kontrollarm) eller oxaliplatin-basert kjemoterapi etterfulgt av immunterapi (eksperimentell arm).

Blodbaserte biomarkører, ofte kalt flytende biopsier, drar fordel av å være lett tilgjengelige, og er derfor enkle å bruke i kontinuerlig monitorering av biologiske prosesser. I METIMMOX-studien vil sikte på å implementere unike biomarkører i et forsøk på å bedømme anti-tumor immunaktivitet, så vel som effekt og forhåpentligvis bidra til å øke kunnskapen i et hurtig voksende immuno-onkologi felt.

Ved Århus Universitetssykehus i Danmark har de verdensledende ekspertise på sirkulerende tumor-DNA og dets rolle i metastatisk kolorektal kreft. De har utviklet kvantitative digital droplet PCR-metoder for å følge utviklingen av sirkulerende tumor-DNA som et surrogatmål for behandlingsrespons. Denne metoden vil bli implementert i METIMMOX-studien, med kandidaten som hovedutprøver.

Kandidatens PhD-prosjekt, som i all hovedsak omhandler forskning på sirkulerende biomarkører, baserer seg på biobank-materiale fra en gruppe pasienter som inngikk i en studieprotokoll der pasientene ble

behandlet med oxaliplatin-basert kjemoterapi i forkant av standard kjemoradiasjonsbehandling². I tillegg har kandidaten inkludert pasienter i det pågående prosjektet OxyTarget (NCT01816607). I disse prosjektene inngår forskning på sirkulerende biomarkører for behandlingsrespons³ (Kalanxhi*, Meltzer* et al, submitted), og sirkulerende exosomalt mikro-RNA som markør på tumor aggressivitet (Meltzer et al, manuskript publisert i PhD avhandling). Prosjektene vil fungere som utgangspunkt og benyttes videre i optimalisering av metode og tolkning av analyser med sirkulerende tumor-DNA.

Kandidaten har forsvart sin avhandling for graden ph.d.: «Circulating Markers of Immunogenicity and Metastasis in Combined-Modality Treatment of Rectal Cancer», ved Akershus Universitetssykehus den 14. desember 2017.



Sebastian Meltzer

Vinneren av Onkologisk Forum Ung Forsker pris 2017



Anita Sveen

Anita Sveen, 36 år, ble tildelt «Ung Forsker» prisen på Onkologisk Forum 2017. Hun disputerte for den filosofiske doktorgrad (PhD) ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo i 2012, med Rolf I. Skotheim og Ragnhild A. Lothe som veiledere. Tittelen på avhandlingen er «The transcriptome and prognosis in stage II and II colorectal cancer». Sveen har mottatt et personlig forskerstipend fra Kreftforeningen og arbeider for tiden

ved Seksjon for molekylær onkologi, Institutt for kreftforskning, Oslo universitetssykehus. Sveen har opparbeidet seg tverrfaglig kompetanse i skjæringspunktene mellom biologi, bioinformatikk og molekylær onkologi. Hun har derfor en både ettertraktet og nødvendig kompetanse for å kunne utnytte genomikkdata innen klinisk og translasjonell forskning.

Sveen har et stort antall eksperimentelle arbeider som er publisert i gode, til dels topprangerte, tidsskrifter innen genetik, genomikk og molekylær onkologi. Hun har publisert 23 artikler i internasjonale tidsskrifter fra 2008 til dags dato, samt 4 innsendte manuskripter. Hun har allerede god erfaring med veiledning, har holdt en rekke foredrag og har erfaring innen innovasjon og er per dags dato medoppfinder i 4 patent søknader.

Sveen har publisert flere viktige arbeider innen translasjonsforskning på tykktarmskreft i høyt rangerte tidsskrifter, som kort summeres her:

- 1) Tidlig i doktorgradsarbeidet analyserte hun alternativ spleising ved bruk av eksonresolusjons mikromatriseteknologi, og beskrev en ny molekylær subtype av tykktarmskreft med betegnelsen transkriptomustabilitet. Denne undergruppen har en stor mengde feilspleising og er assosiert med dårlig pasientprognose (Sveen et al., Genome Med 2011).
- 2) For å identifisere pasienter med stadie II og III tykktarmskreft og høy risiko for tilbakefall etter reseksjon, gjorde hun også genuttryksanalyser i en rekke svulstprøver og brukte multivariat statistisk overlevelsesmodellering til å identifisere og validere prognostiske genuttrykkssignaturer (Sveen et al., Clin Cancer Res 2012 og 2013, Ågesen et al., Gut 2012). Disse analysene var grunnlaget for initiering av en nå igangsatt fase II klinisk studie

for å evaluere toleransen av kjemoterapi hos pasienter eldre enn 75 år (PI: Marianne G. Guren).

- 3) Senere har Sveen fokusert særlig på analyse av tumorheterogenitet og klonal utvikling i tykktarmskreft, ved integrering av flere nivåer av genomikkdata fra multiple svulstprøver per pasient. Nylig beskrev hun at inter-metastatisk heterogenitet blant multiple leverlesjoner hos enkeltpasienter var en sterkere prognostisk faktor enn kjente kliniske faktorer (Sveen et al., zPlos Genet 2016). For tiden jobber hun bl.a. med å modellere både den klonale sammensetningen til primære tarmsvulster, og klonal utvikling under metastatisk progresjon, med tanke på å predikere behandlingsrespons.
- 4) Pasienter med hypermutable svulster (mikrosatellittustabilitet, MSI) vies for tiden stor interesse grunnet god response på immunsjekkpunkt-inhibering. Sveen har publisert en studie som viser at på tross av at MSI utgjør en veldig karakteristisk undergruppe av tarmkreftsvulster, er det stor heterogenitet også blant disse svulstene, og demonstrerte videre et potensiale for prediksjon av respons på immunterapi (Sveen et al., Genome Med 2017).
- 5) De genuttrykksbaserte konsensus molekylære subtypene (CMS1-4) vies også mye oppmerksomhet, grunnet potensialet som et nytt paradigme for stratifisert behandling av tarmkreft. I to manuskript har Sveen og kolleger vist at respons på standard medikamentell behandling (5-FU og anti-EGFR) er subtype-spesifikk, samt funnet et potensiale for å overkomme den kjemoresistensen som ofte observeres i CMS4 ved å reposisjonere HSP90 inhibitorer (Sveen et al., In press Clin Cancer Res; Eide et al. Sveen Sci Rep 2017). For tiden jobber hun også med å integrere RNA- og DNA-sekvenseringsdata for å analysere det spesifikke uttrykket av mutasjoner. På tross av at uttrykk er essensielt for de funksjonelle og kliniske konsekvensene av mutasjoner, er det lite som er gjort for å analysere dette i tarmkreft. Pilotdata viser at dette har stort potensiale med tanke på å prioritere relevansen til de mange mutasjonene som finnes i tarmsvulster, samt forbedre tolkningen av "actionable" mutasjoner.

Sveen har internasjonalt samarbeid på topp nivå og hun er en viktig aktør i avdelingens samarbeid med SAGE-bionetwork, Val d'Hebron Institute for Oncology og MDAnderson. Hun har et særlig ansvar for genomikk og tumor heterogenitetsanalyser i dette samarbeidet.

Vi gratulerer Anita med prisen!

Møterapport:

18th World Conference on Lung Cancer

Verdenskonferansen for lungekreft var i 2017 i Yokohama i Japan. Det er alltid både hyggelig og inspirerende å delta på disse møtene. Flere tusen lungekreftinteresserte fagfolk møtes både på forelesningen og ved posterne.



Av Åslaug Helland, onkolog, DNR, Oslo Universitetssykehus og René van Helvoirt, onkolog, Senter for Kreftbehandling, Sørlandet Sykehus, Kristiansand

I løpet av de siste årene har det vært mange gode nyheter for oss lungekreftinteresserte på disse møtene. På verdenskonferansen er det også presentasjoner om screening, utredning, palliasjon og kirurgi i tillegg til medikamentell behandling og strålebehandling. I år ble verdenskonferansen avholdt noen uker etter ESMO, og en del av studiene presentert på ESMO, ble diskutert videre på verdenskonferansen.

Radikal behandling

Radikal strålebehandling ved NSCLC

Trans Tasman CHISEL studien (D. Ball et al) sammenlignet stereotaktisk strålebehandling (SABR, 54Gy i 3 fraksjoner eller 48Gy i 4 fraksjoner) med konvensjonell strålebehandling (66Gy i 33 fraksjoner eller 50Gy i 20 fraksjoner) i en multisenter fase III oppsett. Det ble inkludert 101 pasienter med stadium I NSCLC, 66 SABR og 35 konvensjonell. SABR gruppen viste både en bedre local failure free survival (hazard ratio 0,29) og en bedre overall survival (hazard ratio 0,51). 50Gy i 20 fraksjoner kom dårligst ut, men også forskjellen mellom SABR og 66Gy i 33 fraksjoner var signifikant. Stereotaktisk strålebehandling er uten tvil overlegen konvensjonell strålebehandling ved stadium I NSCLC.

Adjuvant immunterapi ved stadium III NSCLC

Et eksempel på en studie som ble presentert på ESMO, men som også fikk mye oppmerksomhet på verdenskonferansen, er PACIFIC-studien. Stadium III ikke-småcellet lungekreftpasienter som ble behandlet med radikal kjemoterapi, ble randomisert til behandling med PDL1-hemmeren durvalumab eller placebo i ett



år etter avsluttet kjemoradiasjon. 713 pasienter ble randomisert 2:1, og resultatene viste at median progresjonsfri overlevelse var 16,8 måneder for pasienter som ble behandlet med durvalumab, mot 5,6 måneder for pasienter i placebo-gruppen. På verdenskonferansen ble det presentert data om livskvalitet for pasientene, og resultatene viste at pasienter behandlet med durvalumab ikke opplevde forverring av symptomer og heller ikke redusert helse-relatert livskvalitet. Data på total-overlevelse er ikke modne enda, men vil sannsynligvis komme i løpet av 2018. Det er grunn til å håpe at denne behandlingen vil forbedre overlevelsen til disse pasientene uten å forverre livskvaliteten under behandlingsperioden.

Postoperativ adjuvant TKI istedenfor kjemoterapi ved NSCLC?

ADJUVANT studien undersøkte effekten av post-operativ behandling med tyrosin kinase hemmeren gefitinib mot kjemoterapi ved radikalopererte stadium II-III NSCLC pasienter. I denne randomiserte fase III studien ble 222 EGFR muterte pasienter

randomisert til enten gefitinib i 2 år eller 3 cycli cis/vino kjemoterapi (3 måneder). Det var en signifikant bedre median sykdomsfri overlevelse (DFS) i gefitinib gruppen, 28,7 måneder mot 18 måneder, med en hazard ratio på 0,6. 3-Års DFS var henholdsvis 34 % og 27 %. Det absolutte antall residiver var ikke signifikant forskjellig i de 2 gruppene, men residivene kom senere etter gefitinib (for eksempel hjernemetastaser etter 24-36 mnd mot etter 12-15 mnd etter kjemoterapi). Toleransen for gefitinib var god med bare 12 % grad 3 eller høyere toksisitet (mot 48 % i kjemoterapi gruppen). Men obs at det ikke kan anbefales som rutine praksis, siden data på totaloverlevelsen ikke har kommet ennå. Så muligens blir det ikke flere helbredelser, bare at residivene kommer senere. I tillegg bør man selvfølgelig se på kostnadene, som er mye, mye høyere for TKI behandling.

En mindre multicenter fase II studie med tyrosin kinase hemmeren erlotinib versus cis/vino ble gjennomført i Kina (C. Wang, OA 16). I total 102 pasienter ble randomisert mellom 2 års erlotinib behandling eller 4 kjemocykli. Median DFS i erlotinib gruppen var 42 måneder mot 21 måneder i kjemoterapigruppen, hazard ratio 0,27. 2-Års DFS var henholdsvis 81 % og 44,6 %.

Radikal strålebehandling ved SCLC

Professor Faivre-Finn (Department of Radiotherapy Related Research, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester) diskuterte den engelske CONVERT studien som ble publisert i Lancet Oncology sist august. I studien ble 547 pasienter med SCLC - begrenset sykdom randomisert mellom hyperfraksjonert (1,5 Gy * 2 * 15 = 45 Gy; standard arm) og konvensjonell fraksjonert (2Gy * 33 = 66 Gy; eksperimentell arm) strålebehandling. PET-CT var ikke obligatorisk og ble tatt hos 57 % av pasientene. Det ble ikke gitt elektiv strålebehandling mot radiologisk ikke affiserte lymfeglandelområder. Behandling med 66 Gy var ikke overlegen og median overlevelse var 25 måneder i denne gruppen, mot 30 måneder i 45 Gy gruppen (hazard ratio 1,18, NS). 2-Års overlevelse var henholdsvis 51 % og 56 %. Så hyperfraksjonert behandling med dose 45 Gy bør forbli standarden for denne pasientgruppen.

Når det gjelder radikal behandling av pasienter med begrenset sykdom generelt, er det for øvrig ingen data som tilsier at pasienter over 80 år har en gevinst av profylaktisk strålebehandling mot



Stereotaktisk strålebehandling er uten tvil overlegen konvensjonell strålebehandling ved stadium I NSCLC.



Pacifico Conference Center.

total hjerne (PCI). Og ved stadium I SCLC er insidensen av hjernemetastaser bare omkring 10 % og det vil si at man hos denne gruppen kan utelate PCI.

Stereotaktisk strålebehandling som salvage etter tidligere radikal behandling

Dr Olfred Hansen, Danmark, presenterte data på bruk av stereotaktisk strålebehandling som salvage etter tidligere radikal strålebehandling eller radikal kirurgi. I denne (selekterte) pasientgruppen var 3-års overlevelsen cirka 50 % og 3-års kreftspesifikk overlevelse cirka 70 %.

Palliativ behandling

EGFR-positive tumores

I fase III FLAURA studien ble 556 palliative EGFR muterte NSCLC pasienter randomisert mellom osimertinib eller standard EGFR-TKI (d.v.s. gefitinib eller erlotinib). Median progresjonsfri overlevelse var bedre ved osimertinib, 18,9 måneder versus 10,2 måneder, hazard ratio 0,46. Respons-raten var ca 80 % i begge gruppene, men median varighet av responsen var 17,2 måneder mot 8,5 måneder i favør av osimertinib. 1,5-Års overlevelsen var 83 % versus 71 %. Og toleranse for osimertinib var noe bedre.

Osimertinib (Tagrisso) er godkjent for bruk i Norge, men legemiddelverket har ved siste vurdering (før FLAURA) konkludert med at behandlingen ikke er kostnadseffektiv. OS data forventes å foreligge på vårparten i 2018 og da blir det vel på nytt tatt opp til vurdering.

ALK-positive tumores

Det var også nyheter for pasienter med ALK-positiv sykdom. Professor Solomon (Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia) presenterte resultater fra en fase II studie der 275 pasienter med ALK- eller ROS1-positive pasienter ble behandlet med ALK-hemmeren lorlatinib. For pasienter som ikke hadde fått annen

behandling tidligere var responsraten 90 %, og medikamentet var effektivt også intrakranielt med en respons-rate på 75 %. Også pasienter som tidligere hadde fått annen behandling hadde god nytte av behandlingen. Den mest vanlige bivirkningen var hyperkolesterolemi, og noen pasienter fikk også ødemer og perifer nevropati.

En annen studie viste også at ceritinib hadde god effekt i lavere dosering enn standard (450 mg), og at medikamentet induserte mindre bivirkninger når gitt sammen med mat.

I den randomiserte multisenter fase III ALEX studien, ble den nyere ALK hemmeren alectinib sammenlignet med crizotinib hos 303 behandlingsnaive pasienter. En del av disse hadde asymptomatisk CNS spredning. Etter en median oppfølgingstid på 18 måneder ble det registrert progresjon eller død hos 41 % av pasientene i alectinib gruppen, mens tilsvarende tall var 68 % i crizotinib gruppen. 1-års progresjonsfri overlevelse var 68,4 % mot 48,7 %, hazard ratio 0,47. Progresjon i form av klinisk manifeste CNS metastaser ble sett hos 12 % av pasientene som fikk alectinib og hos hele 45 % av pasientene som fikk crizotinib, hazard ratio 0,16. Toleransen for alectinib var noe bedre enn for crizotinib, med grad 3 eller større toksisitet hos 41 % versus hos 50% i crizotinib-gruppen.

Crizotinib (Xalkori) og ceritinib (Zykadia) er tilgjengelig for pasientbruk i Norge. Alectinib (Alecensa) har fått betinget markedsføringstillatelse.

Ved siden av lorlatinib er det 2 nye ALK hemmere til, som for tiden testes i kliniske studier: brigatinib og ensartinib.

Det er for tiden ingen plass for immunterapi hos pasienter med ALK positive tumores.

Tumor mutasjonsbyrde og respons på immunterapi

Tumor mutasjonsbyrde, TMB, viser seg å være prediktiv for responsen på immunterapi, uavhengig av PD-L1 uttrykk. Tumorer med høy TMB responderer ofte godt, selv om de har lav PD-L1 uttrykk. Tumorer med lav TMB har faktisk bedre effekt av kjemoterapi enn av immunterapi. TMB kan analyseres i vevsbiopsimateriale, men kan også analyseres i plasma med ctDNA (circulating tumor DNA) og neste generasjons sekvenseringsteknikk. Det er en god korrelasjon mellom denne såkalte liquid biopsy ctDNA TMB og vevsbiopsi TMB.

Immunterapi ved SCLC

Immunterapi i behandling av småcellet lungekreft har vært diskutert lenge, og tidlige studier har vist lovende resultater. Det ser ut som om noen pasienter kan ha god nytte av behandling, men dessverre ikke alle, og det pågår mye forskning for å identifisere gode prediktive biomarkører for respons. For SCLC tyder foreløpige resultater på at uttrykk av PDL1 på tumorcellene ikke er en god nok biomarkør. På verdenskonferansen ble resultater fra CheckMate 032 presentert, der pasienter med SCLC ble behandlet med PD1-hemmeren nivolumab +/- CTLA4-hemmeren ipilimumab. Forskerne gjorde helgenom-sekvensering på pasientmateriale og delte

pasientene inn i lav, middels og høy mutasjonsbyrde. Resultatene viste at antallet mutasjoner, såkalt tumor-mutasjonsbyrde hadde god prediktiv verdi for effekt av behandlingen. For pasientene med høy tumor-mutasjonsbyrde var 1-års total-overlevelsen 62.4% i ipilimumab/nivolumab-gruppen. Vi venter stadig på resultater fra flere store randomiserte studier innen SCLC, da dette er en pasientgruppe der det er et stort klinisk behov.



Tidligere strålebehandling ser ut til å potensere effekten av senere immunterapi.

Immunterapi hos tidligere strålebehandlede pasienter

Sist juli publiserte dr Shaverdian (Dpt of Radiation Oncology, University of California Los Angeles) i Lancet Oncology en subanalyse av KEYNOTE-001 studien. Tanken bak analysen var å se om pasienter som tidligere hadde fått strålebehandling for NSCLC, reagerte bedre på immunterapi med pembrolizumab enn pasienter som ikke hadde fått strålebehandling (stråling kan forsterke antitumor immunresponsen). 42 av 97 pasienter i studien var strålebehandlet (25 % av disse mot thorax). Både median progresjonsfri overlevelse (4,4 måneder versus 2,1 måneder) og median overlevelse (10,7 måneder versus 5,3 måneder) var signifikant bedre hos pasienter som hadde fått strålebehandling tidligere. Og forfatterne gjorde det sannsynlig at forskjellen ikke bare kunne forklares av pasientsелеksjon. Med andre ord, tidligere strålebehandling ser ut til å potensere effekten av senere immunterapi. Frekvensen av grad 3 eller verre lungetoksisitet var for øvrig lik i begge grupper (bare 1 i hver gruppe).

ROVA-T ved SCLC

DLL3 er et protein som ofte er høyt uttrykt i småcellet lungekreftceller, og man har utviklet et medikament, rovalpituzumab tesirine (ROVA-T), som er et DLL3-rettet antistoff-konjugat. Dette medikamentet har vist lovende resultater i tidlige studier på SCLC, og det pågår kliniske studier på medikamentet, som også flere sentra i Norge deltar i. På verdenskonferansen ble det presentert data som viste at analyse av DLL3-uttrykk i små biopsier fungerer bra.

Thoracal strålebehandling etter kjemoterapi ved extensive disease SCLC

CREST studien (Slotman et al, Lancet, 2015) viste en forbedret 2-års overlevelse hvis pasienter med extensive disease SCLC som hadde respondert godt på kjemoterapi men som hadde thoracal resttumor, fikk 3 Gy * 10 thoracal strålebehandling (økning i 2-års overlevelse fra 3 % til 13 %). En ny analyse av studiepopulasjonen

(de som ble behandlet i de 9 største strålesentere) viser at pasienter med maks 2 fjernmetastaser hadde mest å tjene på thoracal strålebehandling. Og pasienter med metastaser i lever og/eller skjelett hadde signifikant dårligere overlevelse.

Når det gjelder behandling av pasienter med utbredt sykdom generelt, er det for øvrig ingen data som tilsier at pasienter over 70 år har en gevinst av profylaktisk strålebehandling mot total hjerne (PCI).

Mesoteliom

En australsk studie undersøkte effekten av tidlig henvisning til palliativ behandling for pasienter med mesoteliom. Disse pasientene har ofte mange plager fra sin sykdom, og pasienter ble randomisert til enten standard behandling og oppfølging, eller tidlig henvisning til palliativ behandling, raskt etter diagnose. Det er nylig publisert resultater fra en tilsvarende studie med pasienter med ikke-småcellet lungekreft, som viste at en slik tidlig henvisning bedret situasjonen for pasientene. Pasientene ble evaluert med EORTC QLQ-C30 og GHQ-12, og resultatene viste at det ikke var noen forskjell i hvordan pasientene hadde det i de to gruppene. Forskjellen fra studien på lungekreft kan forklares med at de er utført i ulike land, og forskerne konkluderer med at det ikke er indikasjon for rutinemessig henvisning til palliativ spesialist for pasienter med mesoteliom.

Diverse

Lungekreft-screening og røyke-avvenning

På verdensbasis tar lungekreft 1,7 millioner menneskeliv årlig. Tallet for Europa er omkring 270.000 dødsfall. Lungekreft-screening med lav-dose CT av høy-risiko personer har redusert dødelighet i randomiserte kliniske studier. En kanadisk gruppe har utført analyser på om røykeavvenning vil øke effekten av screening. De viste at røyke-avvenning inkludert i et screening-program, er kostnadseffektivt, og i tillegg resulterte i færre dødsfall pga lungekreft. Høy-risiko personer som inviteres til screening er også mer motiverte for å stumpe røyken i det de er i screening og dette kan være et godt tidspunkt for intervensjon.

I USA er det gjort kostnadsberegninger av helserelaterte intervensjoner. Kostnaden for 1 vunnet leveår er USD 3500 for røykeslutt intervensjon, USD 34000 for diabetes behandling og USD 50000 (!) for behandling av hyperkolesterolemi med statiner.

Sigarett industrien

Populariteten av E-sigaretter er gradvis økende. Totalt sett avgir disse signifikant færre toksiske stoffer enn vanlige sigaretter, men mengde nikotin er nokså lik.

En ny tobakkvariant, Heat-not-burn sticks, tar markedet med storm. I Japan har disse allerede 10 % markedsandel og sigarett produsentene satser for fullt på dette produktet, med mål om å opprettholde sitt totalsalg av tobakk. Sticksene varmes opp til cirka 600 grader i en elektronisk beholder og avgir da sine stoffer. Siden tobakken ikke brennes, er produktet røykfritt. Også her er det sammenlignet med vanlige sigaretter absolutt færre toksiske stoffer, bortsett fra en god del akrolein og selvfølgelig nikotin.



Yokohama skyline.



9th World Congress of Melanoma, Brisbane 2017

Den niende melanom verdenskonferansen ble lagt til kontinentet som topper forekomsten av melanom, Australia. Den ble organisert sammen med Society for Melanoma Research som



dermed fikk sitt 14e internasjonale møte. Det var cirka 1000 deltagere (75 % fra Europa) på denne kvalitativt meget gode konferansen. Non-melanoma hudcancere fikk også en god del oppmerksomhet i parallellsesjoner.

Av Jarle Karlsen, overlege, St. Olavs Hospital, Trondheim og René van Helvoirt, overlege, Senter for kreftbehandling, Sørlandet sykehus, Kristiansand

Malignt melanom

Guidelines

Representanter fra NCCN, Tyskland, NICE, Frankrike og Australia la fram hvordan retningslinjene utarbeides og oppdateres i respektive land. USA ved NCCN synes å ha det mest omfattende oppgraderingsprogram. Tyskland fremhevet betydning av evidensgrad, men så også hva andre land som England (NICE), Australia og Frankrike gjør. Frankrike understreket viktigheten av at retningslinjene skulle være anvendelige for brukerne. Generell betraktning om regelmessig oppdatering var viktig, samtidig ble det påpekt at ikke alt vi gjør har like høy evidensgrad. Det er etablert en internasjonal database som oppdateres månedlig. Åpen tilgang til systematisk litteratur søk. (mws.org.)

Er det plass for populasjonsbasert screening?

Det er utført kost versus nytte analyser for screening av hele populasjonen for malignt melanom. Det er ut som om 1 dødsfall kan forebygges per 100.000 personer som screenes og det er ikke kostnadseffektivt.

Individuell screening

Digital dermatoskopi er i rask utvikling. Det finnes allerede Apps for privat bruk og i spesialisthelsetvesenet er total body fotografi i

fremmarsj. Flere aktører har slått seg sammen i ISIC, International Skin Imaging Collaboration, med mål om å definere standarder for imaging samt å opprette et validert bildearkiv.

Bruk av bildediagnostikk i utredning og follow-up

Ulik praksis i de forskjellige land med oppfølging, spesielt med bruk av bildediagnostikk. Flere land har endret follow-up i tråd med endringer i systemisk behandling. Noen land som Australia og England har kun bildediagnostikk på klinisk mistanke, men andre har tatt regelmessig bildediagnostikk inn i handlingsprogram. Eksempler på noen retningslinjer:

NCCN: Bildediagnostikk hver 3-12-month i 3 år; Rtg thorax og ultralyd av lymfeknutestatsjoner. PET-CT kan benyttes, men ikke spesifisert hvor ofte.

ESMO: Ultralyd av lymfeknutestasjoner. PET-CT har en rolle, men uklart hvordan.

AJCC: Systematisk bildediagnostikk hver 3-12 måned.

Det ble for øvrig nevnt at bruk av PET-CT i oppfølging av stadium I og II (enn så lenge) ikke har vist å gi en overlevelsesgevinst.

Et tema i denne sesjonen var strålebeasting ved gjentatte bildeundersøkelser. Estimert stråledose ved bruk av ulike modaliteter: CT thorax: 25mSv. CT abdomen: 10mSv PET-CT:

25mSv. Forslag om bruk av helkropp MRI i oppfølging av stadium IIIB/C: Fordel: ingen strålebelastning. Ulempe: Falske positive. Billigere enn PET-CT, men dyrere enn CT.

Cancer Risk from CT surveillance Imaging (Anna Martin University of Sidney). En simuleringstudie for å beregne risiko for sekundærkreft av stråling fra bildediagnostikk. Alder på diagnosetidspunkt, kjønn og CT hyppighet. Utgangspunkt mal melanom st III. Basert på CT hver 3.måned i 10 år etter diagnose. Alder 20-40 år ved diagnose: 400-5700 nye krefttilfeller per 100 000. Alder 60 år ved diagnose: 270-2200 nye krefttilfeller per 100 000.

CT-scan before sentinel node (SN)-staging in Head and Neck Melanom (Anna Hafstro, Lund). 15-20 % av mal melanom er i ØNH region. I en studie ved Universitetet i Lund: 7,8 % pos SN sammenliknet med review: 15,8 % pos SN (DeRosa). Suspekter CT funn høyest i stadium IIB and IIC. Ved CT: 5,8 % upstaged til St III og 4,8 % upstaged til st IV. CT viste metastaser i 8,1 % (regional, distal, begge). CT preoperativt sterkeste faktor for overall survival. Reduserte antall SN biopsier med 12 %.

Melanoma staging

Det har kommet en viktig oppdatering av AJCC staging system for malignt melanom, se faktaboks. Dette skal implementeres 01.01.18.

Melanocytter er forskjellige

Melanocytter kommer til huden fra ectoderm og de finnes i hårfolliklene, i epidermis og i dermis. Det er tegn til at disse er forskjellige og at melanomer som oppstår fra disse, også er forskjellige: i hårfolliklene: lentigo maligna, i epidermis: langsomt voksende melanomer, superficial type og i dermis: rask voksende melanomer, nodulær type.

Lentigo maligna

I Frankrike kjøres nå en randomisert studie (ANZMTG 02.12) hos lentigo maligna på strålebehandling versus imiquimod (Aldara krem, registrert i Norge for bruk ved superfisielt BCC og ved AK; gir behandlingsrepons i 70 - 90 % av tilfellene ved superfisielt BCC).

Ved strålebehandling anbefales det en margin fra GTV til CTV på 1 cm. Og selv om lentigo er en overfladisk prosess uten



Screening: det finnes allerede Apps for privat bruk.

8th Edition AJCC melanoma cancer staging

To update the melanoma staging system of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) a large database was assembled comprising >46,000 patients from 10 centers worldwide with stages I, II, and III melanoma diagnosed since 1998. Based on analyses of this new database, the existing seventh edition AJCC stage IV database, and contemporary clinical trial data, the AJCC Melanoma Expert Panel introduced several important changes to the Tumor, Nodes, Metastasis (TNM) classification and stage grouping criteria. Key changes in the eighth edition AJCC Cancer Staging Manual include: 1) tumor thickness measurements to be recorded to the nearest 0.1 mm, not 0.01 mm; 2) definitions of T1a and T1b are revised (T1a, <0.8 mm without ulceration; T1b, 0.8-1.0 mm with or without ulceration or <0.8 mm with ulceration), with mitotic rate no longer a T category criterion; 3) pathological (but not clinical) stage IA is revised to include T1b N0 M0 (formerly pathologic stage IB); 4) the N category descriptors “microscopic” and “macroscopic” for regional node metastasis are redefined as “clinically occult” and “clinically apparent”; 5) prognostic stage III groupings are based on N category criteria and T category criteria (ie, primary tumor thickness and ulceration) and increased from 3 to 4 subgroups (stages IIIA-IIID); 6) definitions of N subcategories are revised, with the presence of microsatellites, satellites, or in-transit metastases now categorized as N1c, N2c, or N3c based on the number of tumor-involved regional lymph nodes, if any; 7) descriptors are added to each M1 subcategory designation for lactate dehydrogenase (LDH) level (LDH elevation no longer upstages to M1c); and 8) a new M1d designation is added for central nervous system metastases. This evidence-based revision of the AJCC melanoma staging system will guide patient treatment, provide better prognostic estimates, and refine stratification of patients entering clinical trials. CA Cancer J Clin 2017;67: 472-492. © 2017 American Cancer Society.

gjennombrudd av hudens basalmembran, må man være obs på at lentigo cellene kan nå inntil 5 mm dybde på grunn av vekst langs hudadnoksene. Det vil si at det ikke anbefales å bruke 50 kV energi hvis man behandler med en orthovoltmaskin, siden dosen på 5 mm under overflaten i så fall vil være for lav (energi skal være 75 kV eller 100 kV, men obs eventuell underliggende skjelettvev som vil få mye høyere dosebelastning grunnet økt foto-elektrisk effekt interaksjon der; alternativet er selvfølgelig å bruke elektroner).

Operasjonsmargin ved malignt melanom

Ved melanomer under 1 mm tykk er det nok med 1 cm kirurgisk margin (og 8 mm patologisk margin). Ved melanomer over 4 mm tykk er det nok med 2 cm margin (og 16 mm patologisk margin). Ved melanomer mellom 1 og 4 mm tykk er det ingen internasjonal konsensus ennå. Noen retningslinjer sier 1 cm, andre sier 2 cm og andre skriver 1 til 2 cm. I Australia pågår nå en fase III studie med randomisering mellom 1 og 2 cm margin.

Post-operativ strålebehandling gir ingen tilleggs effekt på lokal kontroll hvis patologisk margin er over 8 mm. Så lokal strålebehandling bør overveies ved mindre margin hvis reeksisjon ikke er mulig eller ønskelig.

Indikasjon for supplerende lymfeglandel disseksjon etter sentinel node (SN) prosedyre?

MSLT - II studien ble publisert sist juni (Faries et al, NEJM). I studien ble 1934 pasienter cN0 / SN+ pasienter randomisert mellom supplerende lymfeglandel disseksjon (LND) og observasjon med regelmessig ultralyd og eventuell salvage LND. Det ble ikke brukt regional strålebehandling hos disse pasientene. Det var ingen forskjell i 3-års melanom spesifikk overlevelse (86 % i begge gruppene) og distant metastasis-free overlevelse. Men, som forventet, var det noe forskjell i nodalrecurrence free survival i favør av supplerende LND gruppen. Det var en stor forskjell i forekomst av lymfødem i de 2 gruppene, med 24,1 % i LND gruppen mot bare 6,3 % i observasjonsgruppen. Konklusjonen ble at en SN disseksjon alene ser ut til være en kurativ prosedyre for mange pasienter med SN spredning. Observasjon istedenfor supplerende LND er trygg og skal være standard of care.

Det er gjort en tilsvarende studie i Tyskland, DeCOG-SLT, som ett år tidligere kom til samme konklusjon (Leiter et al, Lancet Oncology, June 2016). 473 pas var med, randomisert mellom supplerende LND og observasjon. Det var ingen forskjell i residivfri overlevelse, distant metastasis-free overlevelse og totaloverlevelse. Det som var prognostisk var primærtumorens tykkelse og tumorvolum i SN. 1. Forfatter Dr Leiter.

Lymfeglandelmetastasering og fjermetastasering er sannsynligvis en parallell sak, det vil si at begge har sitt direkte opphav i primærtumoren og ikke en konsekutiv sak (det vil si at man ikke tror at glandlene kommer først, for så å gi deretter opphav til fjermetastasene). Det forklarer sannsynligvis hvorfor pasienter ikke taper prognose med at det ikke får utført en supplerende LND.

Vitamin D-tilskudd etter primærkirurgi?

Fase 2 studie startet i 2009 for St IIB/C, IIIA/B. Randomisering 2:1, hvor den ene gruppen(n=50) fikk 2 års behandling med vitamin D, den andre gruppen fikk placebo (n=25). Det var 2 SAE: myocardinfarkt og nyresvikt, bortsett fra disse ingen økning i hypercalcemi eller nyretoksisitet. Compliance var hele 97 %! Resultat: residivfri overlevelse var verre i vitamin D gruppen. Konklusjon: D-vitamin har ingen plass for å forebygge residiv.

Neoadjuvant behandling ved N+ og oligometastatisk M1 malignt melanom

Neoadjuvant behandling ved N+ / oligometastatisk M+ ble undersøkt i en randomisert studie (Amaria et al, Lancet, i press). BRAF og MEK muterte pasienter fikk enten kombinasjonen av dabrafenib og trametinib før kirurgi eller standard kirurgisk og adjuvant behandling. Interimanalysen viste en så stor gevinst i favør av eksperimentelle armen at studien ble stoppet.

Adjuvant immunterapi etter komplett kirurgi ved stadium III og IV

Checkmate 238 (Weber,NEJM 2017): 906 pasienter fikk etter radikal operasjon for st IIIB-C/IV enten nivolumab 3mg/kg i 1 år eller 4 kurer ipilimumab 10mg/kg. Follow up 18 måneder: residivfri overlevelse 70,5 % i nivolumab armen og 60,8 % i ipilimumab

armen, hazard ratio 0,65. Toksisitet Grad 3/4: 14,4 % nivo og 45,9 % ipi.

Wolcheck NEJM Oct 2017. Randomisert fase III studie, 1:1:1: nivo 3mg/kg + ipi 1mg/kg vs nivo 1mg/kg + placebo vs ipi 3 mg/kg + placebo. N=105 (50 % st III og 50 % st IV). 30 % fullførte 2 år, 50 % fullførte 4 kurer ipi og 4 nivo. Ipi 1mg/kg var bedre tolerert. 3-års overlevelse: nivo + ipi arm 58 %, nivo mono arm 52 % og ipi mono arm 34 %. Toksisitet grad 3/4: nivo + ipi arm 59 %, nivo-arm 21 % og ipi- arm 28 %.

Ny fase III studie pågår: adjuvant st III B og C: nivo 240mg + ipi 1mg/kg vs nivo 240 mg.



SN disseksjon alene ser ut til vare en kurativ prosedyre for mange pasienter med SN spredning.

Target therapy generelt (Axel Hauschild, Tyskland)
Curtin, NEJM 2005: Av de med metastatisk malign melanom er ca 40 % BRAF positive, 20 % NRAS positive og 1 % CKIT mutert. CKIT hemmere: ingen suksess. ECOG-ACRIN study: dasatinib, 18 % PR, 0 % CR (Kalinsky, Cancer 2017). NRAS- hemmere: binimetinib PFS 2,8 måneder vs 1,5 måneder med DTIC (Dummer JCO 2016).

BRAF hemmere: vemurafenib RR 48 % vs 5,9 % ved DTIC. PFS 7,5 måneder med vemurafenib (Flathery JCO 2009, NEJM 2010). BRAF +MEK hemmer: RR 70 %, 3 års OS 37 %. 5-års overlevelse med dabrafenib og trametinib 28 % (ASCO 2017). Columbus trial: encorafenib + binimetinib vs encorafenib: fordel kombinasjonsbehandling. Normal LDH og ≤ 2 metastaselokalisasjoner prognostisk gunstig faktor.

Immunterapi generelt (McArthur,Australia)
Ipilimumab monoterapi 2-5 % CR, men høyt selektert gruppe. Nivolumab 10-25 % CR.

Kombinasjon PD-1 hemmer +CTLA4 hemmer gir samlet i studier 56,4 % grad 3/4 toksisitet. 30,7 % måtte avbryte behandling, men av disse hadde 68,8 % respons. Grad 3/4 toksisitet ved monoterapi PD-1 hemmer: 19,8 % og CTLA4 hemmer:27 %. Toksisitet starter tidligere med kombinasjonsbehandling: hud, GI (diare/kolitt) og lever.

Ulik responsrate i ulike organ.: ORR hjerne 50 %, ekstracranielt 48 %. Prediktor for respons kombinasjonsbehandling var LDH og M1c. PD-1 hemmer + IDO-1 hemmer: ORR 56 %, CR 14 % (Long, JCO 2017).

Pseudoprogresjon beskrevet først og fremst med ipilimumab: Keynote 001; 7 % pseudoprogresjon (n=665). Sirkulerende tumor DNA (ctDNA) i uke 8 var prediktor for respons og PFS.

Varighet av effekt av immunterapi. Checkmate-067: de fleste pasientene vedvarer å respondere etter avsluttet immunterapi (Larkin, ESMO 2017). Keynote 002: av de104 som responderte fortsatte 94 pasienter å respondere etter 2 års behandling.

Mucosale melanomer: ORR nivolumab monoterapi: 23 %, Kombinasjon nivolumab + ipilimumab 37 %.

Uveale melanoma: responsrate immunterapi bare 3,6 %.

Bivirkninger av immunterapi: Tyreoiditt; de flest er subkliniske. Ca 10 % blir hypotyreote. Skal behandles hvis symptomgivende. Artralgi: Underrapportert. De fleste kan behandles med paracetamol evt steroider. Hepatitt; unngå alkohol. Kontroller for virus. Behandle med steroider. Pneumonitt; behandles med steroider, Obs sekundærinfeksjoner. Kolitt: Imodium-steroider. Dersom ikke bedring på dette: infliximab.

Kombinasjonsbehandling targeted therapy og immunterapi

Kombinasjonen dabrafenib + trametinib + pembrolizumab ble undersøkt i fase I Keynote-022 studien. Femten pasienter med stadium III/IV ble inkludert. Responsraten (RECIST) var 53 % etter en median oppfølgingstid på 19,7 måneder. 11 pasienter (73 %) hadde grad 3/4 toksisitet (Ribas, ESMO 2017). Denne trippelkombinasjonen undersøkes nå videre i en fase II studie. Vemurafenib + cobetinib + atezolizumab: fase II studie, n=39. Toksisitet: alle grader 94 %, grad 3/4 41 %. Diskontinuering 15 %. Responsrate 80 %, hvorav CR 18 % (Sullivan, ASCO 2017).



Brisbane Convention Centre.

Flere andre kombinasjonsstudier pågår.

Langtids follow-up immunterapi (Caroline Roberts, Paris)

Ipilimumab: ipi 10mg/kg 31 % er i live etter 3 år. Grad 3/4 toksisitet 34 %. 3 mg/kg 21 % i livet etter 3 år. Grad 3/4 toksisitet 19 %. *Pembrolizumab:* 2 års OS 49 %. *Nivolumab:* 3 års OS 41 %. Platå rundt 40 %? *Pembrolizumab + ipilimumab* 1mg/kg (Keynote 029): ORR 61 %. CR 15 %. Grad 3/4 toksisitet 45 %. *Nivolumab + Relatimab* hos pasienter tidligere behandlet med nivo; ORR 11,5 %, CR 1,6 %.

Uveal melanoma (C. Long, Sidney)
Utgjør 3-5 % av alle melanomer. 50 % utvikler fjermetastaser innen 1,5 år. 1 års overlevelse ved metastatisk sykdom 15 %. Utprøving av LXS 196, n=63. 55 evaluerbare pasienter. 38 pasienter SD, 5 hadde PR. Det var 21 % grad 3 toksisitet. Hypersensitivitetsreaksjoner 22 % og kvalme 57 %. Glembatumumab (CDX-011), n=19. CR: 0 pasienter, PR: 2 pasienter, SD: 17 pasienter. ORR 6 %. PFS 3,2 måneder. OS 11,8 måneder. Median varighet respons 8,6 måneder.

Strålebehandling samtidig med systembehandling
Det er ingen problem å kombinere strålebehandling med doser opptil 60 Gy med PD-1 hemmere. Det er ikke sett en signifikant økning av toksisitet ved kombinasjonen, spesielt ingen økt risiko for symptomatisk strålenekrose. Men obs at strålenekrose i hjernemetastaser vil bli sett på billediagnostikk i cirka 20 % av pasientene. Og muligens er det noe høyere forekomst av strålepneumonitt ved kombinasjonen.

Det er sett signifikant mer toksisitet ved kombinasjon av strålebehandling og BRAF hemmere, spesielt i huden. Opptil 45 % hudtoksisitet grad 2 eller høyere er beskrevet. Vemurafinib gir størst risiko, men det er også sett ved dabrafenib. Alvorlig toksisitet andre steder enn huden sees hos ca 4 %. ECOG Retningslinjene sier derfor at man ikke skal gi strålebehandling når pasienten står på en BRAF hemmer. BRAF behandlingspausen skal være minst 3 dager før og etter stråleserien (gjelder for såvidt også for MEK hemmere). Se Anker et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Jun 1; 95(2): 632–646.

Kirurgi ved stadium IV (John Thompson, Australia)

Cirka 85 % av alle pasienter med malignt melanom kureres med kirurgi, men i perioden fra 1960 til 2010 var det ingen forbedring i overlevelse ved stadium IV. Fra 2010 økt overlevelse med bruk av TKI og immunterapi. Har kirurgi fremdeles en rolle? SWOG studie (Cancer 2011): median OS med kirurgi 21 måneder, median residivfri overlevelse 5 måneder. MSLT-1 studie: 294 pasienter i stadium IV. 10 måneder OS med kirurgi, 7 måneder uten. Carnavax studie: 5-års overlevelse 40 %, median OS 35 måneder men høyt selektert gruppe. Konklusjon: ved selekterte stadium IV pasienter har kirurgi fremdeles sin plass i behandlingen, enten alene eller som ledd i multimodal behandling.

Hjernemetastaser

Surgical treatment of brain metastasis (S.Olson). 40-50 % av de med avansert sykdom utvikler hjernemetastaser. Fordel kirurgi: sikrer histologisk diagnose, fordel ved store svulster versus stråleterapi, unngår langvarig bruk av steroider. Mortalitet < 2 %, morbiditet <6%. Risiko for leptomeningeal metastaser mindre ved en bloc kirurgi. Venøs tromboemboli forekommer i ca 15 %. Biopsi også viktig for immunhistokjemisk undersøkelser som BRAF mutasjonstest, PD-1, NRAS etc

Adjuvant strålebehandling etter kirurgi? Total hjernebestråling (WBRT) har ikke vist effekt på overall survival, men gir redusert QoL. Hippocampus sparende WBRT bedre? Avvente svar fra multisenter studie i regi av ANZMTG, hvor DNR v/ Kari Dolven Jacobsen deltok med 56 pasienter. Totalt er cirka 250 pasienter randomisert til +/- WBRT etter kirurgi eller stereotaxi. Resultater ventes høsten -18. (Fogerty et al).

Over 50 % av hjernemetastaser fra malignt melanom har ytterlige mutasjoner som primærtumoren ikke har. Så en ny biopsi bør vurderes hvis det har konsekvens for videre systembehandling.

Targeted agents og immunterapi (og da spesielt kombinasjon av 2 stoffer) viser høye responsrater for hjernemetastaser. Kombinasjonen av dabrafenib og trametinib gir cirka 55 % intrakraniell responsrate (med 1-års overlevelse 46 %), også hvis metastasene er symptomatiske. Kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab gir 42 - 55 % responsrate, med cirka 20 % komplett respons. Responsrate monoterapi: ipilimumab RR 10 % (1-års overlevelse 31 %) og pembrolizumab RR 22 %.

Fase II studie, n=076 med 50 % som hadde > 4 metastaser. ECOG 0-2. Ikke brukt steroider. Nivolumab + ipilimumab: 40 % RR. 37 % PR, 17 % CR. Nivolumab monoterapi: 22 % RR. 11 % PR, 3 % CR. 6 måneders PFS: nivo + ipi 53 %, nivo mono 20 %. 25 % fikk lokalbehandling (kirurgi, stråling, stereotaksi) i nivo + ipi armen, mot 50 % i nivo armen (Long, Lancet Oncol 2012).

Strålebehandling mot total hjerne blir mindre og mindre brukt. Det har bred aksept å behandle inntil 4 (5) metastaser med stereotaktisk teknikk (enten Linac basert eller med Gammaknife). Og en mulig framtidig vei å gå for multiple metastaser kunne være å gi stereotaktisk strålebehandling mot de største metastasene, for så å behandle resten med systembehandling. Og spesielt ved påfølgende immunterapi, er det en fordel at pasienten nettopp har fått strålebehandling, siden stråling frigjør antigener og ser ut til å oppregulere PD-L1 ekspresjon på tumorcellene.

I en fersk retrospektiv studie av G.Long, Sidney (ikke publisert ennå) hvor 355 pasienter ved Melanoma institute Australia fra 2011-14 ble gjennomgått, hadde pasienter som gjennomgikk stereotaktisk strålebehandling/nevrokirurgi og systembehandling lengst overlevelse med 1 års OS 58 % og 4 års OS 24 %. De som kun fikk best supportive care hadde median OS kun 1,8 måneder.

Leptomeningeal (LM) metastasering forblir et terapeutisk problem. Når det gjelder diagnostikk er spinal cytologi fremdeles gullstandarden her. MR med kontrast er en god modalitet, men obs at en negativ MR ikke utelukker LM metastasering. LM metastasering har enn så lenge bare cirka 3 måneder median overlevelse.

Det er ingen studier i gang ennå med immunterapi for LM metastasering, men MD Andersen Cancer Center i Texas skal snart starte.

Non-melanoma hudcancer

Etiologi non-melanoma hudcancer

UV stråling og annen ioniserende stråling, samt bruk av immunosuppressiva er blant de kjente risikofaktorene for hudcancer.

Risikoen for utvikling av hudcancer etter en organtransplantasjon med påfølgende bruk av immunosuppressiva er undersøkt i et transplantasjonskohort fra perioden 1983 - 1993. Etter hjertetransplatasjon var det hele 65 % risiko for et senere plateepitelcarcinom (SCC) mens tallet etter nyretransplantasjon var 23 %. Men hos pasienter som ble transplantert etter 2000, ser det ut som om bruk av nyere generasjoner immunosuppressiva har ført til en betydelig risikoreduksjon. En insidens omkring 15 % er rapportert (men obs kortere observasjonstid). Av den gamle generasjonen immunsuppressiva, er azathioprine den som kanskje er sterkest etiologisk relatert til SCC. Azathioprine, som i tillegg til å være en immunosuppressor også er er UVA fotosensitizer, induserer genmutasjoner som veldig ofte finnes i SCC celler.

Få ville tenke på bruk av diuretika som en risikofaktor. Men en populasjonsbasert studie har vist at det er en signifikant økt risiko for både basalcellecarcinom (BCC) og plateepitelcarcinom ved langvarig bruk av hydroklortiazide med en HR på 1,3 for BCC og 3,8 for SCC. Og ved over 20 års bruk stiger HR til hele 7! Mekanismen bak er at hydroklortiazide er fotosensitiserende. Man bør derfor sjekke evt hydroklortiazidebruk hos hver pasient med hudcancer og hvis pasienten bruker det, anbefales det at det byttes ut med et annet diuretikum.

Tattoo ink har også vist seg til å være potensjell karsinogen. Odds ratio for et senere BCC i tatovert hud er 2,8.



Brisbane.

Mutasjoner i basalcellecarcinom

BCC har ofte flere mutasjoner, blant annet i mismatch repair gener. Cirka to-tredje del av BCC er mutert i hedgehog pathway. Disse vil ofte ha en veldig god respons på hedgehog hemmere, en behandling som er aktuelt ved inkurable lokalavanserte og/eller metastatiske carcinomer. Vismodegib ga 60 % responsrate i en fase I studie og cirka 40 % i en fase III studie.

Sonidegib er en ny hedghog hemmer og den gir tilsvarende responsansynlighet. Vismodegib gir for øvrig en økt risiko for SCC utvikling.

Siden det ofte er mutasjoner i mismatch repair gener, kan man også forvente effekt av immunterapi ved inkurabel BCC, f.eks. med pembrolizumab. Nye studier er i gang med kombinasjonsbehandling med immunterapi og en hedgehog hemmer.

Merckecellecarcinom

Merckecellecarcinom er en forholdsvis skjelden cancertype. Man har nå funnet en markør som kan måles i serum: RNA molekylet miR-375 blir nesten alltid overprodusert ved disse cancere og både tilstedeværelse og mengde er sterkt korrelert med sykdomsaktivitet (både med tumorstage og med total tumorvolum). Markøren skal også snart kunne brukes i poliklinisk oppfølging av radkalbehandlede pasienter samt for å monitorere behandlingsrespons under pågående kjemoterapi.

Immunoterapi er på vei inn og avelumab har effekt i metastasert merckecellecarcinom med en overall response rate (ORR) på 33 % og 1 års totaloverlevelse på 52 % (ved bruk av avelumab i 2. eller 3. linje, dvs etter tidligere standard kjemoterapi). Og det var bare 3,4 % grad 3-4 toksisitet. Resultatene ser ut til å være enda mer lovende ved bruk i 1. linje med en ORR på hele 62 %. Overlevelsedsdatene ved 1. linjes brukt er ikke mature.

Forekomst av hudcancer hos pasienter med multiple aktiniske keratoser (AK)

Det er bare en liten % andel av individuelle AK lesjoner som senere vil utvikle seg til en infiltrerende hudcancer. Men en del pasienter har mange AK og hvis antallet overstiger 10, så vil man ved nøye inspeksjon av huden finne et BCC hos cirka 25 % av disse pasientene, et SCC hos 12-13 % og et malignt melanom hos 1,5 %.

Plass for postoperativ kjemoradioterapi ved plateepitelcarcinom?

En Australsk studie (Porceddu et al, abstrakt) viste ingen gevinst av å legge til ukentlig karboplatin til post-operativ strålebehandling med doser 60-66Gy hos høyrisiko SCC pasienter.



Hilsen fra Onkologisk Forum



Av Åslaug Helland, på vegne av styret i Onkologisk Forum

Atter er en gang onkologisk Forum over, og denne gangen var det Oslo som var vertsbyen. Opp mot 500 deltakere var påmeldt, og vi i styret håper de fleste reiste hjem både inspirerte og med litt ekstra kunnskap. Styret i Onkologisk forum får mange gode innspill fra faggruppene når programmet legges, og vi prøver å få ent variert og interessant program.

Plenumssesjonene inneholdt for eksempel forelesninger om ernæring, og om langtidseffekter etter kreftbehandling. Dette er tema vi som arbeider innen kreftomsorgen møter regelmessig, og som opptar pasientene. Man vet at ufrivillig vekttao er en negativ prognostisk faktor, men hvordan man skal håndtere et slikt vekttao er ikke helt klarlagt. Samtidig vet man mye om spesifikke næringsstoffers betydning i prekliniske modeller, men det synes klart at dette ikke kan overføres direkte til våre pasienter. Langtidseffekter etter kreftbehandling er viktig, da vi har mange kreftoverlevende i Norge. Mange av disse sliter med langtidseffekter etter sykdom og behandling, og det er viktig å ha kunnskap om dem og om hvordan vi bør håndtere det.

OECIs akkrediteringsprogram ble presentert og klinikkssjef Sigbjørn Smeland fortalte om hvordan prosessen har vært ved OUS og hvorfor dette har positive ringvirkninger i sykehuset.

I tillegg fikk vi innlegg i forbindelse med utdeling av Ung forsker pris, som i år gikk til Anita Sveen ved Institutt for Kreftforskning, Radiumhospitalet. Hun har forsket på molekulære karakteristika ved colorektalkreft, og imponerte med sine resultater.

For første gang i år ble også Kolbjørn Brambanis Kreftforskningsstipend delt ut, og gikk til Sebastian Meltzer ved Ahus. Han presenterte sitt prosjekt, og vi ser fram til å få vite mer om resultatene fra dette prosjektet etter hvert.

I år vant Per Seglen Kong Olavs Kreftforskningspris for sitt arbeid innen autofagi. Prisen ble utdelt i juni av Kreftforeningen, og årets vinner er en kreftforsker i verdensklasse.

Presisjonsonkologi var tema på fredagens ettermiddagsprogram, og vi hørte om ulike studier i forbindelse med dette, hvordan Helsedirektoratet og Kreftregisteret ser på presisjonsonkologi, og vi fikk innspill fra en pasient. Kliniske studier og hvordan vi kan få flere slike til våre pasienter ble også belyst, med innspill både fra norske og utenlandske aktører.

Vi i styret i onkologisk forum håper deltakerne hadde utbytte av både forelesningene og kaffepausene, og vi gleder oss til neste års Onkologiske Forum i Bergen.

ANNONSE

PALLIATIV FORSKNING I SØKELYSET: «7th International Seminar of the PRC and EAPC RN” Oslo 5.–7. oktober 2017

Palliativ, eller lindrende behandling, er en formalisering av et gammelt fagområde innen medisin. Nye medikamentelle behandlingsalternativer og nye stråleterapi-teknikker har medført at flere pasienter lever lengre med sin kreftsykdom. Til tross for denne gledelige nyheten medfører denne utviklingen også nye krav til helsevesenet generelt og til palliasjon spesielt (1).



Av Erlend Tenden Øverbø (konst. overlege OUS) og Ragnhild Green Helgås (forskningskoordinator, Kreftklinikken, St. Olavs hospital)

Begrepet "palliative care" ble introdusert tidlig på 1970-tallet. I løpet av de siste årene har man begynt å bruke begrepet "palliasjon" for å navngi fagområdet "palliative care". Den historiske utviklingen av fagfeltet palliasjon starter med med etableringene av de såkalte "hospicene" i Lyon i 1842 og i Dublin i 1879. Dame Cicely Saunders' etablering av St. Christophers Hospice- i London i 1967- fremstår som starten på en ny æra innen palliasjon. Hun ønsket først og fremst en akademisering av faget. I 1987 ble palliativ medisin godkjent som egen spesialitet i Storbritannia.

Utviklingen av flere palliative programmer og organisasjoner tiltok fra medio 1970-tallet og frem mot millenniumskiftet. Etableringen av den palliative enheten i Milano i 1979 fikk stor betydning. Professor Vitorio Ventafridda fra Milano var en av initiativtagerne til at *European Association for Palliative Care (EAPC)* ble grunnlagt i 1988. Omtrent samtidig, i 1986, utviklet WHO retningslinjer for smerte og palliasjon. Opprettelsen av *Seksjon for Lindrende Behandling (SLB)* i Trondheim i 1993 ble på mange måter starten for "akademiseringen" av fagfeltet palliasjon i Norge. SLB ble opprettet med betydelig støtte fra Kreftforeningen (1).

Tradisjonelt har man innen onkologien kategorisert pasienter i to hovedgrupper. Enten får man kurativ behandling eller så får man palliativ behandling. Mellom dem har det vokst frem en betydelig gråson. Med stadig forbedret onkologisk behandling øker antallet pasienter som lever lenge med sin sykdom. Disse har ofte behov for tilleggsbehandling, og mot denne bakgrunn, er det økende internasjonalt fokus på at det palliative tilbudet i større grad bør integreres i onkologien. Palliasjonen er altså ikke lenger synonymt med behandling ved livets slutt. Det er derfor viktig å påpeke ovenfor pasienter at selv om all *tumor-rettet* behandling er avsluttet, så er ikke all *medisinsk* behandling avsluttet. En glidende overgang fra den onkologiske til den palliative behandlingen bør være veien å gå. Det kan være godt for pasienter å vite at det finnes et behandlingstilbud også etter at siste-linjes onkologiske behandling har feilet.



Til venstre: Camilla Zimmermann fra PRC sitt samarbeidssenter i Toronto som holdt årets «GVV Hanks Lecture». Til høyre: Marie Fallon, professor i Edinburgh og en av to co-directors i PRC.



Professor og avdelingsleder for kreftbehandling ved Oslo Universitets-sykehus, Stein Kaasa, er leder for forskningscenteret- og nettverket.



Diskusjon i auditoriet. Første rad fra venstre: Nina Aas, professor ved OUS. Til hennes høyre: Augusto Caraceni, en av to co-directors i PRC.

Forskning innen palliasjon bør, på samme måte som i alle andre deler av medisinen, danne grunnlaget for pasientbehandlingen. Imidlertid er det mangel på konklusive kliniske studier og den generelle evidensbasen innen palliasjon er derfor begrenset. *European Association for Palliative Care (EAPC)* er paraplyorganisasjonen for palliasjon i Europa, med både enkeltpersoner og nasjonale organisasjoner som medlemmer. I Norge er *Norsk forening for palliativ medisin (NPFM)* og Norsk palliativ forening (NPF) medlemsorganisasjoner. *EAPC Research Network (EAPC RN)* er EAPC sitt forskningsnettverk, som ble opprettet i 1996. Nettverket involverer forskere over hele Europa og andre steder i verden. EAPC RN har en paraplyfunksjon og har derfor ingen institusjonstilknytning. Nettverket inkluderer forskere innen alle former for palliativ forskning, fra alle profesjoner, og har som målsetning å drive internasjonale multisenterstudier. I 2006 gikk flere forskere fra EAPC RN sammen i det EU-finansierte prosjektet *European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC)*. Ett av de konkrete resultatene fra dette prosjektet var opprettelsen av et forskningssenter som kunne koordinere og gjennomføre palliativ forskning. I 2009 ble dermed European Palliative Care Research Centre (PRC) etablert med støtte fra NTNU, St. Olavs hospital i Trondheim og Kreftforeningen. Senteret består i 2017 av 15 internasjonale og åtte nasjonale samarbeidssentre, og har en voksende forskningsportefølje på nasjonale og internasjonale multisenterstudier, primært innen symptomlindring og organisering av helsetjenester. Detaljer om PRC sin aktivitet finnes på www.ntnu.edu/prc.

5.-7. oktober 2017 arrangerte *European Palliative Care Research Centre (PRC)* og *European Association for Palliative Care Research Network (EAPC RN)* et forskningsseminar på Radiumhospitalet, som det det sjuende i rekken. Seminaret arrangeres hvert år som et møtested for PRC og EAPC RN sine nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere. Det er et supplement til de større kongressene innen palliasjon, og en viktig arena hvor også yngre forskere kan presentere sin forskning og få tilbakemelding fra seniorforskere.

De siste årene har et særskilt pre-seminar blitt arrangert med tanke på dette. Professor og avdelingsleder for kreftbehandling ved Oslo Universitetssykehus, Stein Kaasa, er leder for forskningscenteret- og nettverket.

På årets seminar var det ca 100 påmeldte deltagere fra 15 forskjellige land. Seminaret ble holdt på Forskningsbygget på Radiumhospitalet og startet med pre-seminar for PhD/post doc.- studenter.

Årets seminar inneholdt foredrag av en rekke internasjonalt ledende forskere innen palliasjon. Marie Fallon (Skottland) foredro om kreftsmerte og italienske Augusto Caraceni om delirium. Camilla Zimmermann (Canada) holdt et svært interessant foredrag om stigmatisering av palliative pasienter som igjen ledet til en livlig diskusjon om hvorvidt man burde beholde betegnelsen «palliativ». Psykiater Gary Rodin (Canada) holdt foredrag om viktigheten av å trene på kommunikasjon i palliative settinger og vi fikk også nærmere kjennskap til hans imponerende *CALM Global-program*. Fra Skandinavia bidro blant annet Per Sjøgren (Danmark) med foredrag om kakeksi, Hartvik Kørner om malign tarmobstruksjon, Esten Nakken om palliativ strålebehandling og Olav Yri om prosjektet «Hjernemetastaser i Norge». Fellesnevneren for de alle var at det ble fokusert på nåværende status innen behandling og ikke minst hva som er de mest presserende utfordringene med tanke på videre forskning. Seminaret holdes årlig og kan anbefales til alle leger som er involvert i behandlingen av palliative pasienter. Neste seminar vil bli holdt i Edinburgh, Skottland, 12. til 14. desember 2018.

Kilder:

1. Kaasa S og Loge JH. *Palliasjon. Nordisk lærebok, 3.utgave. Gyldendal 2016*



Vibeke Lohne og ektemannen Stig Foto: Privat. Fra kronikk i Dagbladet, publisert 26.04.17

Kampen for håpet

skrevet av Vibeke Lohne for Vigmostad Bjørke Forlag

Professor ved Høyskolen i Oslo og Akershus, Vibeke Lohne, har doktorgrad i betydningen av håp og verdighet ved alvorlig sykdom. Hun har selv jobbet som sykepleier både på nevrokirurgisk avdeling og på Radiumhospitalet. Da hennes mann fikk glioblastom visste de begge så altfor godt hva utfallet ville bli. Sammen måtte de forsøke å finne håp og leve med håp i en «håpløs» situasjon. Hennes dagbok fra sykdomsforløpet ble til boken «Kampen for Håpet» som ble utgitt i 2016.

Av Kathrine F. Vandraas, Lege i spesialisering, Radiumhospitalet

Boken starter den dagen den vitale, spreke 55-åringen Stig ikke klarer å spille basketball slik som tidligere, og en svak hodepine og nakkesmerter gjør seg gjeldende. Forfatteren og hovedpersonen fatter raskt mistanke om at noe alvorlig er galt, og da Stig får diagnosen glioblastom kjenner de begge den dystre statistikken. Gjennom dagboken til Lohne får vi følge paret gjennom utredning, diagnostisering, behandling og det uunngåelige tilbakefallet, dødsprosessen og den påfølgende sorgen. Boken utspiller seg i tett samspill med helsepersonell og disse møtene, spesielt på Radiumhospitalet, setter en slags ramme rundt historien. Sykdommen er nådeløs- også i dette tilfellet, og krevende for alle involvert. Fra å starte med uforbeholden optimisme og håpet om at Stig skal bli et mirakel, flyttes håpets innhold i takt med sykdommen – og etter hvert er faktisk håpet at han snart skal få slippe. Det er hjerteskjærende å lese hvordan man tilslutt finner

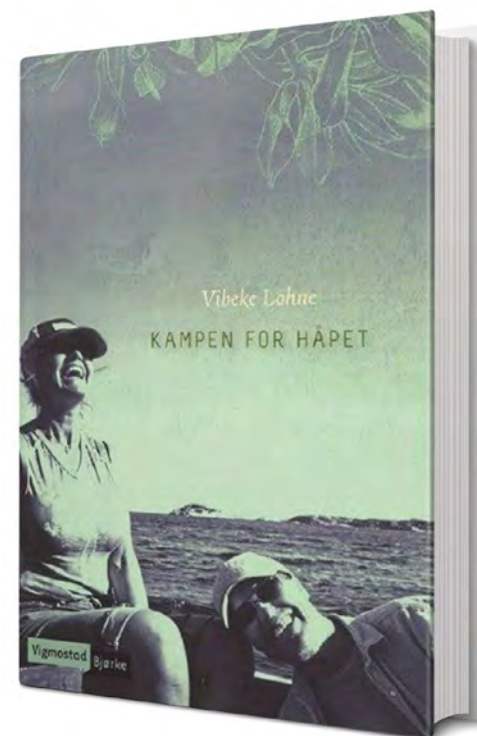
seg i en situasjon der man håper at mannen man elsker, den store kjærligheten, snart må få dø.

Det finnes mange bøker som tar for seg alvorlig sykdom, flere med dagbok-format. Det som gjør denne spesielt spennende, i mitt syn, er at møtene med behandlingsapparatet, som vi alle kan kjenne oss igjen i, beskrives nakent og tidvis brutalt fra en som selv er helsepersonell. For eksempel som på side 42: «Vi skal treffe onkologen for første gang. Vi har blitt tildelt en av Norges dyktigste leger og spesialister på hjernesvulst og kreft. Onkologen er profesjonell, vennlig og realistisk. Mon tro om leger forstår hvordan pasienter og pårørende kontinuerlig henger ved deres lepper? Det er viktigere for oss hva legen ikke sier, enn hva han faktisk formulerer med omhu. Vi lytter til tonefallet mer enn til ordene, vi søker øynenes skiftende uttrykk, hendenes ro eller uro, kroppsholdning, pust og toneleie»

Disse beskrivelsene kan være kilde til refleksjon og læring rundt egne kommunikasjonsferdigheter. Og de understreker hvor viktig vår rolle er for pasienten og pårørende, og hvor ”strengt krav” som stilles til oss i en slik konsultasjon, og ikke bare til det som blir sagt med ord. Det som er vår arbeidsplass, vår hverdag, og som (forhåpentligvis) har en positiv resonans hos oss, kan være helvete på jord for pasienter og pårørende, forbundet med frykt, utrygghet, smerte, død. Det er en kunst å vise forståelse og ydmykhet rundt dette – i møte med hver enkelt.

Det slo meg da jeg leste at det vi ønsker å formidle ikke alltid er det pasient og pårørende oppfatter eller ønsker å høre. Legen i denne boken bærer initialt preg av å ha sett hundrevis av pasienter med glioblastom og ønsker å formidle realisme, praktisk og konkret informasjon. Pasient har bestemt seg for å være ”et mirakel” og søker optimisme. Det er kanskje mot helsepersonell Lohne og ektemannen kjemper for håpet og for å håpe. «Vi vet jo ikke om behandlingen virker, gjentar onkologen. Han har (..) en tendens til å avslutte setningene med «dessverre». Er leger redd for å håpe for mye? Frykter de pasienters og pårørendes håp? (..) De profesjonelle er urokkelige. Vi savner oppmuntring!» (s 76)

Det som er interessant er å følge pasient, pårørende og behandlende lege gjennom hele prosessen – for på et tidspunkt møtes de på samme plan og utvikler en god relasjon. Men det tar tid å komme dit. Det skjer når det onkologen har visst hele veien at vil skje, faktisk skjer; når tilbakefallet er et faktum og symptomene til Stig øker:



”Jeg har mobilnummeret til onkologen og kan ringe han døgnet rundt. Det er et fantastisk tilbud som skaper trygghet i alt det utrygge. Den alvorlige onkologen har et varmt hjerte” (s.179)

Lohne bringer et interessant spørsmål på bane. Hvordan forholder onkologer seg til håp når det kommer til inkurabel sykdom? Et av hennes hovedpoeng i boken er å vise at å håpe i seg selv har en verdi,



Det er hjerteskjærende å lese hvordan man tilslutt finner seg i en situasjon der man håper at mannen man elsker, den store kjærligheten, snart må få dø.

det er en aktiv, fremtidsrettet tilstand, og at håpet ikke trenger å være knyttet til kurasjon. Håp kan være knyttet til mer tid, gode dager, fravær av smerte, og etter hvert kan håpet knytte seg til å få slippe, til å få dø. Jeg tror dette kan være et aspekt ved konseptet håp mange leger ikke har tatt innover seg.

Noen vil kanskje mene at legene fremstilles i et dårlig lys i denne boken. Som når Stig ligger for døden, og Lohne treffer en hvitkledd kvinne i gangen på sykehjemmet og spør om en kopp kaffe, og får til svar at hun er lege, at hun må gjøre legeting, og at hun heller får spørre en hjelpepleier. ”Hjelpepleieren spør hvordan det går. (..) Denne unge, varme og hjelpsomme kvinnen viser forståelse og innsikt i det som dypest sett er essensen i all barmhjertig pasientomsorg” (s.203). Men jeg tror ikke kritikk er Lohnes budskap. Heller et ønske om at vi skal se et slikt forløp fra pasient og pårørendes perspektiv. Og det har vi bare godt av. I følge Lohne er det lite som skal til for at dette møtet blir bedre– kanskje det er så enkelt (og så vanskelig) som å stille ett spørsmål; og hvordan går det med deg?

Boken kan varmt anbefales, både til kollegaer og alle andre. Alvorlig sykdom er noe vi kan relatere oss til på et eller annet vis uansett. For onkologer tror jeg boken kan tjene som en viktig påminnelse om betydningen av god kommunikasjon og vår helt sentrale rolle i pasienter og pårørendes liv gjennom store kriser. Boken kan også øke vår forståelse av begrepet håp, og gi innsikt i hvordan vi kan ivareta og formidle håp – selv når vi vet at pasienten kommer til å dø av sykdommen.

LIVET SOM ONKOLOG: Olbjørn Klepp - Gammelonkologen

Olbjørn Klepp, professor emeritus dr. med, er en av våre nestorer innen onkologi – gammel-onkolog som han selv har uttrykt det, og alltid med godt humør. Tidligere avdelingssjef ved kreft-avdelingene i Trondheim og i Ålesund. Langvarig forskningskarriere og sentral i utarbeidelsen av handlingsprogram for prostatakreft, samt utvikling av tidligere retningslinjer for testikkelkreft. Hvorfor ble han onkolog? Og hva har endret seg innen onkologien mens han har jobbet?

Av Åsmund Flobak, lege i spesialisering i onkologi, St. Olavs hospital, Trondheim, postdoc NTNU

Hva førte til at du bestemte deg for å studere medisin?

Faglig hovedinteresse på gymnas var atomfysikk og kosmologi. Hadde tenkt å satse på Teoretisk fysikk-linje på NTH, men skrev meg heldigvis bort under fysikk-eksamen til artium. Fant ut at strålemedisin kunne bli et godt og interessant alternativ. Tror jeg hadde mistrivdes som fysiker, - men angret aldri på valget av medisinstudiet og spesialiteten onkologi.

Medvirkende også at min storesøster var kjæreste med en medisinestudent i Bergen som tidlig fikk det som den gang var uhelbredelig Hodgkins lymfom. Det gjorde stort inntrykk at en så oppegående ung mann var dødsdømt. De rakk bare være gift i 5 dager, han døde ved Radiumhospitalet i 1962, like før behandlingsstart med den tids nye wonder drug, - vinblastin.

Og hvorfor bestemte du deg for å bli onkolog?

Jeg bestemte meg for den retningen allerede før start av medisinestudiet i Bergen, og fulgte ekstra godt med i timene om kreft og kreftbehandling. Kombinasjonen high tech stråleterapi i rask utvikling, og gryende muligheter for vettug medikamentell kreftbehandling ga oss urealistiske medisinske fremtidshåp. Nesten alle på kullet røkte den gang, - under tvilsomt alibi om at «kreftgåten er sikkert løst til vi kommer til lungekreft-alderen...». Jeg planla start i spesialisering innen det som den gang het terapeutisk radiologi ved Radiumhospitalet så snart turnus og militærtjeneste var fullført. Hører med historien at jeg ble sterkt advart mot en slik løpebane, ut fra at «det kun er faste stillinger i det faget ved Radiumhospitalet, og finnes ikke sjanse til fastjobb der før i høy alder og etter minst en doktorgrad».

Så ville skjebnen at jeg fikk fjernet et superfisielt malignt melanom på leggen under turnustjenesten ved Tynset sykehus. Preparatet ble sendt til Radiumhospitalet. Jeg ble imponert da det i svar-remissen var anført «Pasienten er søkt innlagt til Radiumhospitalet for videre behandling. Vennligst gi beskjed dersom dette ikke ønskes». Jeg benyttet meg selvsagt av tilbudet, og ble heldigvis (uten at jeg da oppfattet sammenhengen) inkludert i den viktige WHO/Veronesi-studien (N Engl J Med 1977; 297:627-630) med randomisering +/- profylaktisk regionalt glandeltoilette. Til alt hell kom jeg i eksperiment-armen; Kun re-eksisjon, uten lyskeoperasjon. Og er residivfri og uten lymfødeme 46+ år etter..

Under oppholdet ved Radiumhospitalet banket jeg med bevende hånd på kontordøra til Herman Høst. Jeg ble meget hyggelig mottatt, ikke minst da jeg sa at jeg ønsket å satse på onkologi, som Lancet spådde ville bli en spennende ny spesialitet. «Jøss, vet du hva onkologi er, - da er du hjertelig velkommen til å starte her snarest mulig!» Da jeg nevnte at også Ragnhild kunne være interessert i fagområdet, ble vi begge lovet asslege-stilling på flekken. Og spontant foreslå Herman at jeg kunne droppe militærtjenesten, - alle kreftpasienten ble automatisk fritatt den gang, etter kreft-diagnose. Det hører med at av de ass-legene som jobbet ved Alminnelig avd. ved Radiumhospitalet da Ragnhild og jeg startet der i februar 1972, ble det bare Sophie Fosså, Ragnhild og jeg som fullførte onkologi-spesialisering. Få år etter startet heldigvis mange andre sterkt motiverte kolleger ved avdelingen, etter hvert med toneangivende roller i norsk onkologi.

Hva ville du jobbet med dersom du ikke hadde blitt lege?

Jeg ble tidlig fasinert av IT-teknologien. Under hyperstresst periode medio 1980-tall, da jeg sloss som verst for å skaffe penger, murstein og fagfolk til regional kreftavdeling i Trondheim, programmerte jeg nattetider egenhendig et statistikk-program for dummies. Fokuseringen på ren logikk og vettug bruker-input ble en mental redningsplanke for meg, under en frustrerende kamp mot helsepolitiske og helsedirektoratistiske vindmøller. StatMed-programmet ble hyggelig overtatt av Nycomed og tilbudt gratis til alle norske leger, i denne tidlige fase av PC-alderen. -Kanskje jeg hadde hoppet på databølgen under studietiden i Bergen, dersom det hadde blitt realfag i stedet for medisin? Det kunne forresten vært artig å lære seg app-utvikling i seniet, og konvertere StatMed-programmet til smart-telefon..!

Hva førte til at du bestemte deg for å jobbe som forsker?

Forsknings-motivering «satt jo i veggene» på Radiumhospitalet. Jeg har alltid vært mest interessert i klinisk rettet kreftforskning, samt epidemiologi. Jeg fikk tidlig et behandler-ansvar innen malignt melanom, og etter hvert testiscancer. Via Herman Høst sine gode forbindelser til National Cancer Institute i USA, fikk vi tidlig tilgang på DTIC for melanom, og cisplatin til testiscancer. Det ble en utrolig opplevelse å delta i den dramatisk positive utviklingen innen testikkelkreft-omsorgen på mange plan, etter hvert i nært samarbeide med Sophie Fosså, samt Eva Ståhl, Olav Dahl og andre dyktige og trivelige svenske og norske onkologer og urologer i SWENOTECA-samarbeidet.

Forsknings-innsats både for Ragnhild og meg ble redusert under den tøffe grynder-perioden for å dra i gang onkologi og kreft-avdeling i Trondheim på 1980-tallet. Administrative oppgaver i Trondheim og senere for etablering av kreftavdeling i Ålesund preget også videre arbeidsprofil. Men svært hyggelig å se at bl a

Yndlingsbok/-forfatter: Sapiens (En kort historie om menneskeheten) av den israelske historikeren Yuval Noah Harari. Advarsel: Oppfølgeren Homo Deus, - om menneskehetens fremtid, kan indusere alvorlig fremtids-pessimisme hos leserne. Men også den sørgelig troverdig.

Yndlingsartikkel: En kronikk av Markus Lindholm i Morgenbladet juni 2008: «En sosial darwinisme. Om Alfred Russel Wallace hadde sent en artikkel til trykking litt raskere, kunne europeisk historie blitt en annen». Spekulativt, men til ettertanke! Temaet vakte tydelig interesse da jeg foreleste om evolusjonsbasert medisin til ferske studenter ved NTNU. *Merknad fra redaksjonen:* Vi var helt enige med professor Klepp om kvaliteten av denne kronikken og ønsket å dele den med våre lesere. Vi fikk tillatelse av forfatteren og Morgenbladet til å trykke den og du finner den i denne Onkonytt utgaven.

Yndlingsband/-musikk: Modern Jazz Quartet; «Sketch» fra albumet Third Stream Music, 1960. Triggert tidlig interesse både for jazz og klassisk musikk. Kan nedlastes via YouTube.

Familiært: Gift med kollega (pensjonert spesialist i onkologi), Ragnhild Klepp, f. Mikkelsen, siden 1966. Fire barn sammen, dessverre døde to alt for tidlig; Siri 5 år gammel av lymfoblastisk lymfom i 1978, Nils Mikkel av aneurismeblødning, 41 år i 2009.

SWENOTECA-samarbeidet fortsatt bidrar med viktig kunnskap og høy internasjonal anseelse.

Det er flott å se hvor mange yngre onkologer som nå kommer inn i faget via tidlig basalforsknings-innsats, eller gjennomfører PhD under og etter spesialisering. PhD-løpet nå er langt bedre enn de gammeldage, ofte ensomme Dr Med maratonløpene. Når det er sagt, vil jeg hevde at enkelte avdelingssjefer går for langt, over grensen til jåleri, når det avkreves PhD-tittel for alle onkologer for å få fast stilling ved universitetsklinikker, - eller at dette blir avgjørende for karriereløpet også ved vanlige sykehus. Det må være plass for de mange solide og engasjerte klinikere, som prioriterer pasienter fremfor dyrestallen, og at det ikke oppleves som et stigma å være en «udisputerad doktor». Ser man på forfatterlistene til de viktigste internasjonale kliniske publikasjoner (spesielt fra USA), er det forbausende få med PhD-suffix etter navnet. Men, - de aller fleste norske onkologiske miljøer bør definitivt delta i kliniske studier, og så langt mulig i translasjonsforskning. Det er ubegripelig at ikke helseforetakene legger bedre til rette og gjerne setter krav til deltagelse i vettuge og viktige kost-nytte studier av de mange nye og dyre verktøy for utredning og behandling av kreft.

Hvilket av dine forskningsarbeid er du mest fornøyd med å ha gjennomført, og hvorfor?

Jeg var sent ute med å samle erfaringene innen testikkelkreft-behandling til en Dr Med avhandling (Nonseminomatous germ cell testis cancer: Therapeutic outcome and prognostic factors, -1991). Jeg fikk god support fra Sophie Fosså og Stener Kvinnsland til det prosjektet, -som ble belønnet med Folke Edsmys Minnespris i Stockholm i 1992. Stort å oppleve at overlevelsen av testikkelkreft

« Jeg er stolt over at vi i Trondheim, etter oppfordring fra Herman Høst, gikk i bresjen for å innføre brystbevarende mamma-kirurgi i Norge.

gikk fra under 60% da jeg startet i onkologien, til nå oppunder 100%, og med mye mindre langtids-bivirkninger.

Jeg vil også nevne helhjertet bistand fra Trondheims-miljøet i planlegging og gjennomføring av SPCG-7 studien. SPCG-7 var faktisk den første internasjonale studie som viste at stråleterapi ga en soleklar overlevelses-gevinst ved lokalavansert prostatacancer.

Hvilket av forskningsprosjektene som aldri ble satt ut i livet skulle du gjerne sett at noen tar opp igjen?

-Et hjertesukk på siden av spørsmålet; Jeg var i en periode ambassadør/pådriver for sterkere norsk deltagelse i SPCG-15 studien, -en særdeles viktig direkte-sammenligning mellom radikal prostatektomi og moderne stråleterapi ved høyrisiko prostatakreft. Det er vel bare i Norden vi har mulighet til å gjennomføre en slik studie, først og fremst på bakgrunn av sterkere økonomiske stands-interesser (urologer vs onkologer) ellers i verden. Dessverre virker det som om også norske urologer «bare tror på kniv og formalin», og at onkolog-miljøene ikke er sterke eller interesserte nok til å gjennomføre en hardt tiltrengt forskningsbasert avklaring av hva som best tjener den store gruppe inkluderbare pasienter. Det er trist om behandlings-oppleggene ved denne store pasient-gruppe også de neste tiår fortsatt velges ut fra tro og stands-interesser, fremfor evidensbasert medisin. Her viker kliniksjeferne ved OUS og andre universitetsklinikker unna et åpenbart vitenskapelig og helseøkonomisk ansvar.

Du har lang fartstid i det norske helsevesenet, hvor ser du de største forbedringene fra da du var ung doktor?

Helt generelt en svært gledelig utvikling av større likeverd og sivilisert medbestemmelses-rett i lege-pasient-forholdene.



Tre jaktkammerater og fremtidige onkologer nyter sigarettene etter rype-middag i 1967, - i naiv tro på at lungekreft ville bli Kvikk Fix til vi kom i utsatt alder. Stein Gundersen (død 2008), Knut Lote og Olbjørn Klepp



Tidlig data-nerd. Programmerte en ur-versjon for raskt og individuelt tilpasset utprinting av de den gang mest anvendte cytostatika-kurene. Fungerte for lokal bruk ved Kreftavdelingen i Trondheim medio 1980-tallet.

Innenfor norsk onkologi har uten tvil endringen fra dysfunksjonell sentralisering og elendig total-kapasitet innen stråleterapi og kjemoterapi frem til slutten av 1980-tallet gitt de største forbedringer. Etablering av gode kreftavdelinger og kreftpoliklinikker over hele Norge, som fagbaser også for god palliasjon og terminal-omsorg har gitt dramatisk forbedret tilbud til kreftpasienter og deres pårørende. Det hadde vært helt uverdige forhold innen onkologien i Norge nå, dersom regionaliseringen på 1980-tallet, og videre sterk utbygging like etter århundreskiftet hadde blitt ytterligere trenert.

Jeg vil påstå at sunn faglig konkurranse mellom mange norske kreft-fagmiljøer, i og utenfor universitetsklinikkene, også medførte bedre samlet kvalitet i norsk kreftomsorg, enn da Radiumhospitalet var i monopol-situasjon for knappe onkologi-ressurser. Av nødvendige kapasitetshensyn ble det eksempelvis kuttet hjørner i elementære strålemedisinske kvalitetskrav, og gitt avvekslende forfelt og bakfelt annenhver dag, med dobbelt maxdose, for å få 2Gy til midtplanet ved store kurative strålefelt. Dette fordi spillvending med omstokking av ørten blyblokker samt snuing av pasienten tok lang tid med den tids teknologi. Bivirkninger og samlet erstatningsbeløp i 100 millionersklasse ga norsk stråleterapi et dårlig omdømme både nasjonalt og internasjonalt på 1980-90-tallet.

På den andre siden har samling av tidligere tiders alt for desentraliserte kirurgiske kreftbehandling muliggjort bedre og mer moderne multimodal kreftomsorg. Jeg er stolt over at vi i Trondheim, etter oppfordring fra Herman Høst, gikk i bresjen for å innføre brystbevarende mamma-kirurgi i Norge. - Ære være Johan Wiig ved Kirurgisk avd ved RiT, (senere ved Radiumhospitalet), som turde gå imot stokk konservativt toneangivende norsk mammakirurg-miljø tidlig i 1980-årene.

Tilveksten av en stor skare kunnskapsrike og dedikerte kreft-sykepleiere har også løftet kvalitet og tilgjengelighet i norsk kreft-



Olbjørn som ass. overlege ved Radiumhospitalet 1978, sammen med mentor, professor Dr med Herman Høst.

omsorg betydelig, og er en forutsetning for dagens samlet sett gode tilbud i Norge.

Hva vi har tapt?

Med fare for gammelmanns-tenkning er jeg bekymret for den sterke rasjonalisering av onkologenes arbeidsdag og -måte. Under de daglige morgen-, røntgenmøter og jevnlige «problemmøter» fikk vi tidligere bedre anledning til å se, høre og drøfte løpende kliniske problemstillinger i plenum. Det blir nå for mye «kjapp-



Per Øyvind Heradstveit og ass. overlege Olbjørn Klepp i studio. (Foto: Tore Halden)

Om kreft og kreftbehandling

KI 18.40
Å snakke åpent og enkelt om kreft, det er hva ass. overlege Olbjørn Klepp og Per Øyvind Heradstveit skal gjøre i fire programmer de har kalt «Kreftsjukdomane». De fire hovedemner er: 1. Kva er kreft? 2. Korleis blir kreft nåvist? 3. Operasjon og strålebe-

de enkelte kreftformer og behandlingen av dem. De forskjellige behandlingsmetoder vil bli omtalt mer generelt. Vi vil komme litt inn på moderne kreftforskning og peke på enkelte fremskritt vi har sett i det siste. Samtalene vil bli illustrert med diagrammer, mikrofotografier og lysbilder av enkelte pasienter med kreft. Dette vil

Olbjørn ble med i 4 info-programmer om kreft i NRK fjernsyn 1978 (senere repriser i 1979). Kreft var så tabu-belagt den gangen, at positiv omtale av programmene kom som nyhets-stoff i VG og andre større aviser.



Dr.Med-avhandlingen endelig klag for innsending, januar 1991.

«kjapp» lesing av kompliserte sykehistorier på flagrende skjermbilder i enerom, eller (skrekk & gru!) i påsyn av pasienten, uten adekvat øyekontakt med pasient og pårørende på poliklinikken. Litt for ofte ny lege ved hver konsultasjon som må be pasienten referere sykehistorien. Eller ikke rekker å finne livsviktig info i histologi-besvarelsen fra første kreft-operasjon. Det «å legge inn pasienten noen dager, for å få tid til en grundige gjennomgang og kollegial drøfting» er utenkelig nå, men kan spare live og mange NPE-saker... Altfor ofte må vanskelige avgjørelser tas raskt der og da, uten tilstrekkelig fred & ro & fordypning i viktige detaljer, enn si «å lese over pasienten» i faglitteraturen.. Ofte(st) går det bra, - men ikke minst i min nåværende funksjon som onkolog-konsulent for Norsk Pasientskadeerstatning (NPE) ser jeg alt for mange eksempler på at det går for fort og for ensomt i svingene, både for onkologer og andre involverte spesialister i kreftomsorgen.

Hva tror du blir onkologenes største utfordring i tiårene framover?

-Å balansere mellom god og passe bred klinisk oversikt, versus «superspesialisering» i forhold til den fantastiske utvikling av verktøykassen for moderne kreftbehandling. Utfordringen blir særlig stor for de mange dedikerte klinikere ved mindre og mellomstore kreftavdelinger. Samt å beholde entusiasme som pasientens advokat i forhold til vanskelig balansegang mellom det faglig sett mulige, og økende helse-økonomisk grenser innen alle nye metoder for utredning, behandling og oppfølging av kreftpasienter. Økende andel kreftpasienter vi tidligere måtte erkjenne at den evidensbasert verktøykasse var oppbrukt for, går nå inn i kroniker-faser, hvor utfordringene til å formidle at «nok er nok» blir stadig vanskeligere.

En annen bekymring er at pseudo-vitenskapelige QALY-beregninger vektlegges alt for mye i norsk kost-nytte godkjenning av nye og dyre kreftmedisiner. Jeg tror helsemyndigheter og forsikringsordninger, internasjonalt må tørre å beregne og vurdere kostnad pr vunnet brutto leve-år via medisinske fremskritt, og så sette en vettug øvre



Oppstart doseplanlegging i Ålesund 2004; Overlege Tatiana Abramova, sjefstråleterapeut Kerstin Folkesdotter Rolseth, Olbjørn Klepp

grense for hva som kan refunderes. Selvsagt med sideblikk til andre kostnader for å vinne leveår, f eks trafikksikring. Her bør nordiske land, helst sammen med EU, UK og Canada, gå i bresjen. Sluttsummen for forskningsbasert farmasøytisk industri blir likevel positiv, -fordi mengdebruk ved bedre tilgang vil oppveie dagens eksklusive, privat-økonomiske markedsprising.

Til slutt: Har du noen gode råd til yngre kollegaer?

Tja, jeg har selv langt fra vært noen pater familias, - og Ragnhild vil med rette kommentere «hva sa jeg» til erkjennelsen av at nære relasjoner og prioritering av tid til egne (og andres!) barn både i småbarns-og skole-alder er engangs-muligheter som må gripes der og da. Vårt arbeidsmiljø er heldigvis betydelig bedret i forhold til da jeg som YLF-tillitsvalgt tok opp innføring av det nymotens begrep avspasering med prof Poppe ved Radiumhospitalet medio 1970-tallet. Poppes svar var kort og greit at «-Avspasering her er helt OK dersom man benytter det til forskning her. Men det verste jeg ser er mannlige assleger som avspaserer med barnevogn på Ullernchaussen!»

- Når det er sagt: «Nyt» også de gode stunder ved kreftpoliklinikken og andre pasient-relasjoner, hvor du føler at du utgjør en positiv forskjell for et medmenneske i alvorlig krise. Det slo meg i alle år at mange av de pasientene som gikk ut av kontordøra kunne skrive en roman om sin situasjon. Få gjorde det. Nå har vi havnet i den andre grøftekanten, med umiddelbar utbretting av konsultasjonen via Facebook eller pasientens kreft-blogg.

Gled deg også når du utsmarter noen milliarder kreftceller og utrydder dem til beste for pasienten, ved å ta i bruk egen og andres



Siste nybygg-stunt for Olbjørn i Trondheim; Nye strålebunkere som første byggetrinn for RiT2000, - senere St.Olavs hospital.

hardt ervervede kunnskap på riktig måte. Jeg er usikker på om min motivasjon for onkologi var mest preget av jakt-instinkt, eller av omsorg. Optimale resultater for kreftpasientene krever begge aspekter, ikke minst passe dosert jakt- og konkurranse-mentalitet (!) fra behandlere og forskere. En god stråleonkolog bør føle samme gode mestring ved optimal doseplanlegging, som det jeg får med en storbukk med hjerteregionen korset i kikkertsiktet.

Vi vet at onkologer er enda mer utsatt for utbrenthet og depresjoner enn mange andre kolleger. Ta kontakt med gode onkolog-kolleger, ledere og ikke minst fagfolk innen psykiatri før veggen møtes for brutalt. Og hvis det kan være noen trøst; Jeg tror vi i onkologi-gjerningen herdes en hel del overfor tøffe tildragelser. Som muligens gjør oss bedre forberedt enn folk flest, til å møte dramatiske hendelser i dagliglivet. Ragnhild og jeg har hatt en uvanlig høy andel alvorlige sykdommer, ulykker og dødsfall nært på, både i nærmiljøet og i yrkeslivet.. Det ligger en dyrekjøpt, paradoksal læring og mestrings-kompetanse i dette.

Gled deg også når du utsmarter noen milliarder kreftceller og utrydder dem til beste for pasienten

Og hva med noen råd til eldre kollegaer?

- Middagshøyden passerer raskere enn du tror, -og nedoverbakken deretter gir hybrid-lading av batteriene bare ved kløktig egen-innsats. De fleste onkologer blir positivt oppslukt av sitt yrkesliv. Si til deg selv slik du sier til pasienter med begrenset levetid, - tenk gjennom hva du vil prioritere i tiden du har igjen... Du har opparbeidet verdifull faglig kunnskap og erfaring, - tenk gjennom og forhandle deg frem til en riktig blanding av nedtrapping og senior-jobbing. Jeg møtte selv stor velvilje fra ledelsen ved Kreftavdelingen i Ålesund, som ga mulighet til passe lengde på min yrkesmessige desensibilisering. Vi mannfolk kan ha begrenset kamerat-krets i egen aldersgruppe, utenom jobben. Finn tidsnok aktiviteter også utenom faget, som kan holde deg sosialt, kognitivt og fysisk aktivt også under og etter nedtrappings-fasen.

Hva bruker du dagene på nå?

Faglig sett jobber jeg 10- 20% med onkologi for NPE. Kreft er blitt et vekst-område for klagesaker. Mye av onkolog-vurderingene er imidlertid utfordringer fra jurister om å vurdere prognostiske og andre medisinske konsekvenser av forsinket diagnose og behandling etter påstått og allerede culpa-vurdert svikt innen andre spesialiteter. Faktisk meget interessant arbeid, solid timebetalt etter salær-forskriftene. Og alibi til faglitteratur-fordypning i områder jeg ofte har lurt på, men ikke rukket å lese nok omkring. Siden følger tilstander i onkologien kan komme mange år etter behandling, er det nyttig med så pass lang fartstid som det jeg har, i vurderingene. Men skummelt for yngre kolleger dersom det bare blir gammel-onkologer som blir sittende med erigert pekefinger over retrospektoskopet, langt unna den hektiske kliniske hverdag!



HMK Harald, Olbjørn Harald Klepp (mellomnavnet under krigen, ja..) og Ragnhild, etter mottatt "Kongens Gull" i 2010.

I tillegg litt PhD bi-veileder funksjon for to yngre kolleger, samt en del foredrag og forelesninger, i økende grad også basert på mimring omkring onkologiens historie..

Nyter også tid og mulighet til å prioritere gamle interesser som fuglehund-trening, rype-taksering og rypejakt (rødlisting av lirype er historieløst tøv, basert på uholdbar statistikk!), samt hjortejakt (-aldri vært så mye av den arten før i Norge..), sammen med likesinnede kammerater i varierende alder. Jeg har for mye sunnmørs-gener til å bruke penger og tid på trenings-studio. I tillegg til bikkjetrening og jakt blir det i stedet skigåing og vedomani. Den fysiske formen er bedre nå enn for mange år siden.

-Og et utrolig privilegium å kunne nyte mange aviser og kaffekopper i fred & ro hver morgen, - og glede seg over av man slipper lede morgenmøter med hovedutfordring å utkommandere de minst uvillige til å ta over vakter og poliklinikker for uventet sykmeldte kolleger. Kortversjon: Har aldri hatt det så bra, - selv om mye bra liv i forkant også!

Fremtidsplaner?

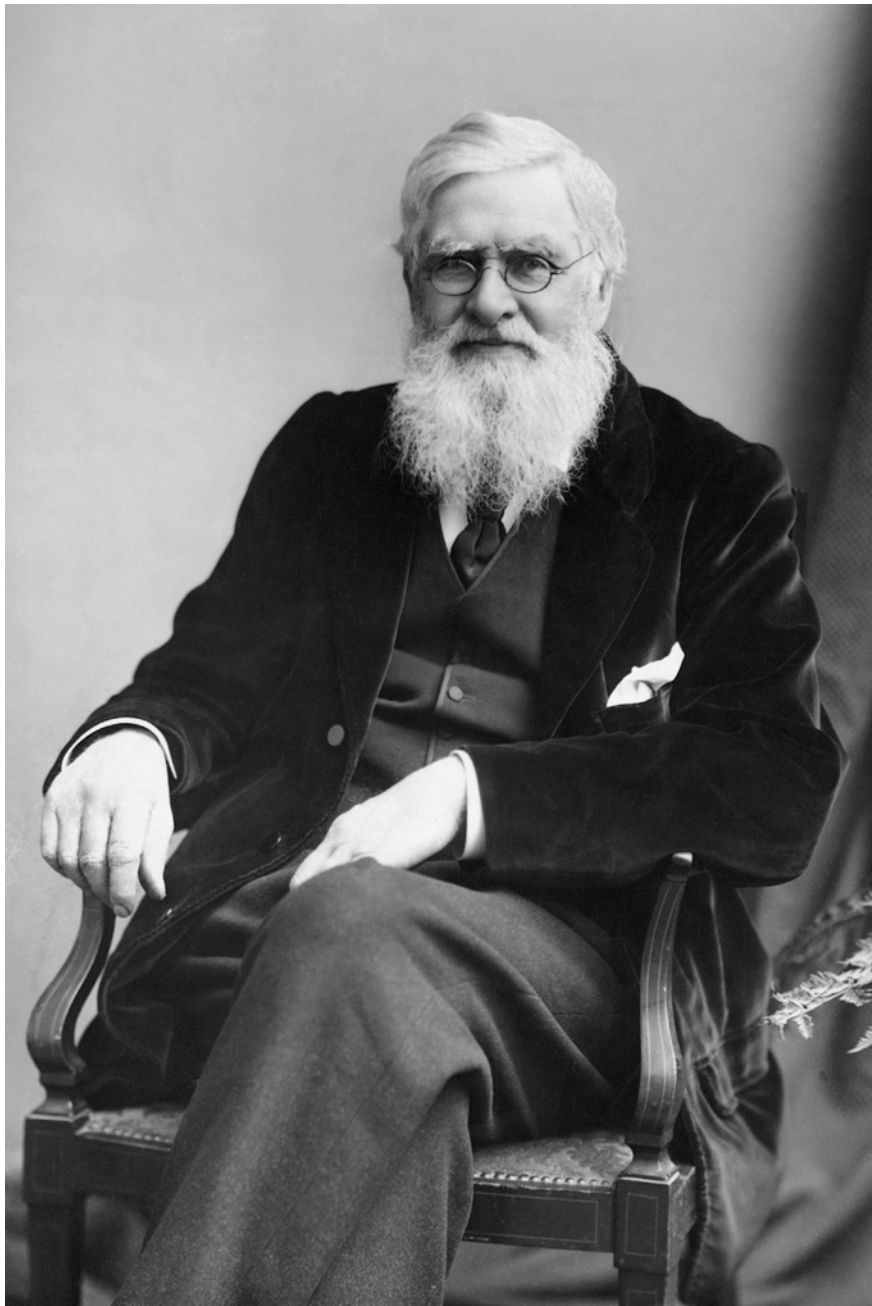
Mer av samme som nevnt ovenfor, men (enda..) mindre tid avsatt til fag, og mer tid til andre artikler og bøker. Min ydmyke målsetting er å fortsatt kunne delta i vinnerklassen for fuglehundprøver på Kongsvold noe år til. Satse på nok fysisk, kognitiv og sosial trening til å holde seg oppegående sammen med familie og venner lengst mulig, inntil en passe rask endelig sorti. F eks hjertestans på vei opp til en flott setterstand i høvfjellet en fin høstdag. Resusitering i slik situasjon definitivt uønsket!



Endret ambisjons-profil i seniet, - I.AK for Falk v høvfjellsprøve Røros 2016, derved er vi kvalifisert til å delta i Vinnerklassen..!

ANNONSE

ANNONSE



Wallacisme? Teorien om utvikling ved naturlig utvalg hadde ikke én, men to oppdagere: Charles Darwin og naturforsker Alfred Russel Wallace. Her er Wallace fotografert cirka 1895.

En sosial darwinisme

Om Alfred Russel Wallace hadde sendt en artikkel til trykking litt raskere, kunne europeisk historie blitt en annen.



Av Markus Lindholm, PhD, biolog, forsker og forfatter. Han arbeider til daglig ved Norsk Institutt for Vannforskning og har doktorgrad fra Universitetet i Oslo.

Neste år er det 150 år siden utgivelsen av vitenskapens viktigste verk, Om artenes opprinnelse av Charles Darwin. Den rangeres blant historiens mest sentrale bøker, og hendelsen vil bli behørig markert over hele verden.

Men bokens skjebne ble beseglet i Sørøst-Asia året før, i et tilfældighetenes spill som skulle gi ringvirkninger til langt ut i det 20. århundre. I et skur på Molukkene lå en ung og ubemidlet naturforsker, Alfred Russel Wallace, matt etter uker med malaria, og grublet over hva som kunne være drivkraften i den utviklingen som åpenbart pågikk i naturen. Plutselig slo det ned i ham: Dyr føder for mange unger til at alle kan leve opp. Det er ikke tilfeldig hvilke individer som overlever – de som er «best skikket» vil ha størst sjanser hele tiden. Wallace hadde oppdaget ideen om evolusjon ved «naturlig utvalg» – seleksjonsteorien. Straks han kom til hektene skrev han en artikkel om sin store oppdagelse. Men hvor skulle han sende den? Tidligere artikler hadde han sendt direkte til redaksjonene. Men av grunner han aldri senere uttalte seg om, gjorde han denne gang noe helt annet: Han sendte manuskriptet til en velrenommert forsker i England, Charles Darwin, som han kjente flyktig, for å høre hans mening.

Darwin hadde arbeidet i det stille gjennom nesten tyve år med nøyaktig den samme ideen. Nå opplevde han alle forskeres mareritt: en annen hadde kommet ham i forkjøpet. Saken ble løst ved at Wallaces artikkel og en kort presentasjon av Darwins pågående arbeid ble offentliggjort samtidig i London. Historisk ble det likevel Darwin som fikk æren for oppdagelsen.

Kanskje ikke så rart, i betraktning av hans voluminøse arbeid, som utkom halvannet år senere. Også Wallace fremhevet alltid senere Darwins forrang, og de to forble nære kolleger gjennom mange år.

Seleksjonsteorien ble så gradvis biologiens samlende paradigme, slik den fortsatt er det. «Darwinismen» ble imidlertid også raskt absorbert av sosiologiske og antropologiske fag, som på 1800-tallet hadde et sterkt rasistisk preg. Hjernens form og størrelse ble betraktet som nøkkelen til å forstå Europas forrang, og adskillig energi hadde blitt brukt på å utrede forskjellene, både mellom raser, mellom kjønn og mellom sosiale klasser.

Ulikhetene fikk nå plutselig en logisk vitenskapelig forklaring. Det var naturlig utvalg som hadde gitt aristokratiet lederegenskaper og store hjerner, mens industriarbeiderne var tilpasset fysisk arbeid. Og europeere var selektert frem i hard konkurranse med andre folkeslag, som ble rangert deretter.

I denne diskursen fremsto Charles Darwin som påfallende servil, uten blick for de dramatiske sosiale implikasjonene av sin egen teori. At menneskeraser var et resultat av seleksjon ble tvert om poenget for hans neste store verk, Menneskets opprinnelse. Seleksjon virker alltid lokalt, og i likhet med andre arter splittes derfor også mennesket uvegerlig opp i lokale typer. Faktisk mente mange at menneskeheten besto av helt ulike arter. Ideer om noe universelt menneskelig ble tilsvarende svekket.

Noen tiår senere var det blitt en alminnelig oppfatning at konkurranse og kamp var vitaliserende sunnhetstegn, både mellom folkeslag og mellom sosiale grupper. Politikere, militære ledere og samfunnsaktører bekjente seg åpent til tanken om krig som historiens motor, en oppfatning som bidro sterkt til første verdenskrig.

Rekker av bøker og artikler spredte ideer som snart skulle bli virkelighet. Den tyske antropologen Otto Ammon forklarte for eksempel sosiale klasser som resultat av naturlig utvalg, identifiserte «de som er utstøtt fra arbeiderklassen, og som tvinges til å leve som landstrykere og tiggere», og skrev at «vi utøver humanitet når vi fordriver disse ulykksalige, og lar dem forkomme mens de jages fra sted til sted,

eller samler dem i anstalter, der de langsomt kan visne hen».

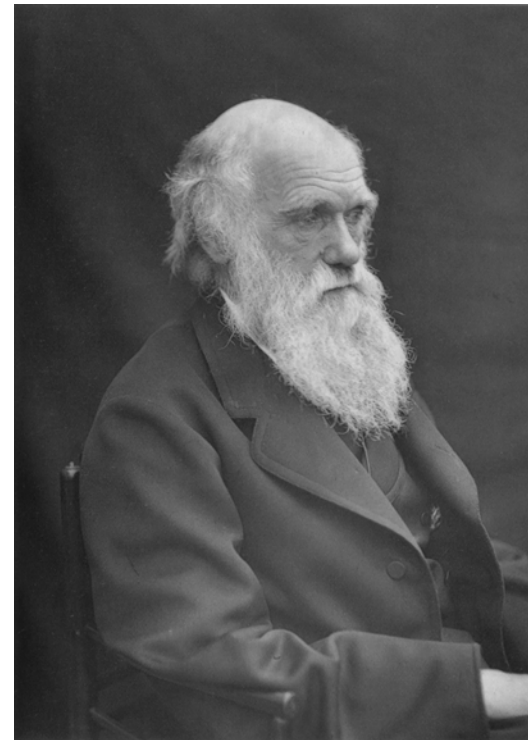
Og i 1924 sitter en ukjent fantast i et landsens fengsel i Bayern og skriver: «Vår filosofi tror ikke på noen måte på rasenes likhet, men anerkjenner gjennom deres ulikheter også deres høyere og lavere verdi, og ser oss gjennom denne kunnskapen (...) tvunget til å støtte seieren til den sterkere og bedre, og til å kreve den dårligere og svakeres underkastelse» (Mein Kampf).

Spørsmålet om noe kunne ha vært annerledes leder oss tilbake til skuret på Molukkene. Hva hadde skjedd om Alfred Russel Wallace hadde sendt sitt manuskript direkte til en redaksjon? Ville «wallacisme» ført til noe annet enn «darwinismen» gjorde?

Det kan faktisk tenkes, for Wallace hadde et helt annet kultursyn. Han hadde tilbrakt mer enn tolv år blant naturfolk, på egen hånd og uten noe nettverk. Han var dermed en av de meget få som hadde førstehåndserfaringer med dem hans kolleger bedrev sine vidløftige kraniestudier av. Hans syn var tilsvarende annerledes: «Jo mer jeg ser av usiviliserte folk, jo bedre tanker gjør jeg meg om menneskets natur i sin alminnelighet, og de vesentlige forskjellene mellom såkalte siviliserte og ville synes å forsvinne.»

Etter et lengre opphold blant Dayaker («hodejegere») på Borneo skrev han hjem til sjokkerte lesere at de i etisk henseende er europeeres likemann, om ikke overmenn. Og i selvbiografien kommenterer han: «Gjennom nesten tolv år reiste og levde jeg stort sett bare blant usiviliserte eller fullstendig ville raser, og det overbeviste meg at de alle har gode kvaliteter, noen av dem i bemerkelsesverdig grad, og at de i alle menneskehetens vesentlige trekk er underfulle som vi selv.»

Oppfatningen preget ham også som forsker. Han innså raskt at naturlig utvalg umulig kunne forklare menneskets egenart, noe som ble et skisma mellom ham og Darwin. Årsaken mente Wallace først og fremst var vår evne til samarbeid og empati. Istedenfor at svake individer selekteres vekk, fordeler mennesker oppgavene alt etter personlig legning og preferanser, og danner fellesskap, forankret i individuelt betinget samarbeid. Den fysiske svake kan hente frukter, mens den sterke går på jakt.



Charles Darwin fotografert av sønnen Leonard Darwin i 1874.

Slik oppstår individbårne samfunn der den enkeltes utvikling erstatter seleksjonen. Wallace mente altså at mennesket er et samarbeidende, og ikke et krigersk vesen.

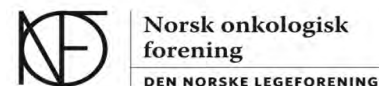
Det positive menneskesynet forsterket hans interesse for sosiale spørsmål. Han kjempet mot kvinneundertrykking, gjorde en betydelig innsats for en rettferdig fordeling av jord, og endte som engasjert sosialist. I motsetning til mange av sine samtidige, som gjennom rasismen tapte det allment menneskelige av syne, maktet Alfred Russel Wallace å gi en vitenskapelig bekreftelse på det fellesmenneskelige.

Opphavsretten til ideen om evolusjon ved naturlig utvalg ville trolig gitt Wallace større autoritet og tyngde i kampen mot den antihumanismen som vokste frem i grenselandet mellom rasisme, sosiologi og seleksjonstenkning.

Mot en slik bakgrunn fremstår hans fatale avgjørelse på Molukkene for 150 år siden som et av Europas evige øyeblikk – usynlig for samtiden, men svanger av skjebne.

Første gang publisert i Morgenbladet den 13. juni 2008

NOF / Onkonytt Fagstipend 2018



Norsk Onkologisk Forening har for 2018 avsatt 100.000 kr til fagstipend for medlemmene som skal brukes til faglige formål som konferanser, kurs, hospitering etc.

Mottakere vil få refundert inntil 10.000 kr av dokumenterte utgifter innenfor kalenderåret 2018 til kursavgift, reise og/eller opphold. Kost dekkes ikke.

Tildeling av stipend forutsetter at mottaker bidrar med innlegg i Onkonytt etter nærmere avtale med redaksjonen v/ René van Helvoirt (rene.helvoirt@sshf.no).

NOF inviterer sine medlemmer til å søke fagstipend 2018.

Søknad sendes Arne Stenrud Berg (arne.stenrud.berg@gmail.com) innen 1. mars 2018 og skal inneholde navn, stilling, arbeidssted og opplysninger om formålet. Beslutning om tildeling fattes av styre før påske, evt. med loddtrekning dersom det er mange søkere. Stipendet utbetales innen 3 måneder etter innsendt reiseregning med kvitteringer.

OnkoLiS 2018

1. - 2. februar

Scandic Oslo Airport Gardermoen



Norsk onkologisk forening arrangerer OnkoLiS 2018

Lungecancer og øre-, nese-, halscancer

Invitasjonene er sendt ut til leger i spesialisering innen onkologi
Informasjon om program og påmelding: René van Helvoirt, epost rene.helvoirt@sshf.no

ANNONSE