

MR ved hjernekreft

s. 12

Cannabis

s. 20

Leger gjør feil

s. 38

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening | • 2018

Årgang 16



ANNONSE

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening



Norsk onkologisk forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

HOVEDREDAKTØR René van Helvoirt Spesialit i onkologi, Sørlandet sykehus rene.helvoirt@sshf.no
REDAKTØRER Eva Hofsl Spesialist i onkologi St. Olavs hospital, førstemananuensis NTNU eva.hofsl@ntnu.no
Erlend Tenden Øverbø Lege i spesialisering i onkologi, Radiumhospitalet, Oslo universitetssykehus erlendtenden@gmail.com
Kathrine F. Vandraas Lege i spesialisering, Avd. for kreftbehandling, Kreftsenteret, Ullevål, 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: 574
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

Foto: Åsmund Flobak
Salsnes, Nord-Trøndelag

Innhold

Redaktørens spalte	4
Lederen har ordet	6
Choosing wisely	8
Diagnostikk	
Bruk av avanserte MR-teknikker for forbedret responsevaluering og behandling av pasienter med hjernekreft	12
Sirkulerende tumor-DNA: Kommer snart til en patolog nær deg	16
Klinikk	
Cannabis: historie og om dagens bruk i palliativ behandling	20
HDR Brakyterapi ved cancer prostata	26
How can microbiome affect the urinary tract?	32
Psykisk Helse	
Leger gjør feil	38
Onkohistorisk spalte	
Judah Folkman og jakten på tumor-angiogenesen	44
Forskning og disputas	
Regionalt forskningsnettverk i stråleterapi	48
Ultralydforsterket opptak av kjemoterapi hos kreftpasienter	51
Fysisk aktiv under kreftbehandling– FAKT-studien	54
Disputaser ved Universitetet i Oslo	56
Disputas ved NTNU	60
Utdanning, møter og konferanser	
Ny spesialistutdanning	64
Ny spesialistutdanning for leger (LIS 2 og 3)	65
Vellykket nevroonkologimøte i Trondheim	66
European Congress of Head and Neck Oncology 2018	68
ASCO 2018	70
ESTRO 2018	72
Norges offentlige utredninger (NOU) 2017-16:	
Palliasjon til alvorlig syke og døende.	74
Hilsen fra OnkoLiS 2018	76
Nytt fra faggruppene	
Nytt fra Norsk lungekreftgruppe	80
Nytt fra Norsk Brystcancergruppe, NBCG	81
Nytt fra Norsk forening for palliativ medisin (NFPM)	82
Norsk forening for hode- og halskreft	84
Nytt fra avdelingene	
Det spirer og gror på Åhus	88
Nytt fra Avd. for kreft og lindrende behandling, Nordlandssykehuset, Bodø	90
Avdeling for kreftbehandling OUS	92
Nytt fra Kreftklinikken St. Olavs hospital	97
Ny giv i Ålesund	98

ANNONSE

Kjære kolleger!

På vegne av redaksjonen ønsker jeg velkommen til Onkonytts første utgave i 2018! I hånden har du en rykende fersk oppdatering fra det onkologiske fagmiljøet!

Mange kjenner nok igjen følelsen av å kunne sende et manuskript i trykken etter mye jobbing – og det gjelder i aller høyeste grad også redaksjonen i Onkonytt. Tross sydentemperaturer har vi krummet nakken og kan med stolthet presentere denne utgaven, som favner bredt med et variert utvalg av faglige artikler og andre innslag. Redaksjonens fem medlemmer har heldigvis ikke dratt lasset alene, tvert i mot har vi mange dyktige og positive eksterne forfattere som har bidratt. Dette er vi helt avhengig av for å kunne publisere et medlemsblad som vi mener holder høy faglig standard. Har du skrevet en spennende artikkel eller brenner inne med noe du tenker kan være relevant for fagmiljøet? Vi ser fremover mot neste Onkonytt som kommer rundt årsskiftet så ta gjerne kontakt med oss.

Er du interessert i basalforskning? I dette nummeret kan du lese en spennende artikkel av Even Rustad ved St.Olavs hospital om sirkulerende tumor-DNA, og den potensielle kliniske nytten slike flytende biopsier kan ha i fremtiden. Dras du heller mot diagnostiske fremskritt i onkologien, anbefales en spennende oversiktsartikkel av Nilsen og Emblem ved OUS om bruk av avanserte MR teknikker for evaluering og behandling av hjernekreft. Så er det et høyst aktuelt tema som ble skrevet om av Erik Hellem, spesialist i lindrende behandling:

medisinsk bruk av cannabis. Stadig flere pasienter ønsker å diskutere cannabis med sin onkolog etter å ha lest om det på nettet, og da er det nyttig at du har en del kunnskap på plass.

Føler du deg i et mer filosofisk hjørne, kan du lese om leger som gjør feil – inkludert undertegnede – og tenke litt over hvordan du selv håndterer denne siden av jobben. Litt filosofisk er også leder av Norsk Onkologisk Forening, Stein Sundstrøm, som innleder dette nummeret med en spennende kronikk om hvordan vi forholder oss til effektiv kreftbehandling som «står fast» i Beslutningsforum. Vi må nesten si at Steins innlegg er obligatorisk lesestoff! I tillegg har vi selvsagt våre faste innslag, som Onkohistorisk spalte – denne gang om angiogeneshemmere, og mange spennende reisebrev fra internasjonale konferanser. Sistnevnte inkluderer oppdateringer fra blant annet ASCO, ESTRO og selvsagt OnkoLis!

Til slutt finner du Nytt fra fragruppene og Nytt fra avdelingene. Del 2 av disse to vil komme i neste Onkonytt utgave.

Med ønske om en riktig god sommer og på vegne av redaksjonen,

Kathrine F. Vandraas



René van Helvoirt



Eva Hofslø



**Erlend Tenden
Øverbø**



**Kathrine Flørenes
Vandraas**



Åsmund Flobak

Kjære kollega!

Nye kreftlegemidler som venter på vurdering i Beslutningsforum, og som dermed ikke kan tilbys i det offentlige helsevesen, setter kreftleger i etiske utfordringer. Skal vi informere om behandling som kan ha effekt, men som pasienten i tilfelle må kjøpe privat, eller skal vi la det være? NOF har etterspurt avklaring om **informasjonsplikt** eller ikke i lang tid. Første gang med juridisk avdeling i Legeforeningen i juni 2015. Senere flere ganger i offentlig debatt med helsepolitikere og to ganger som tema i Dagsnytt 18. Ingen, verken jurister, byråkrater eller politikere har lagt noen føringer for hva som er riktig. I relasjon til dette var det et oppslag i VG 20.06.17 der jeg etter et intervju ble sitert på at jeg «unnlater å informere pasienter som antas ikke å ha økonomisk mulighet om ny behandling som ikke kan gis på offentlige sykehus». Dette utsagnet ble klaget inn til Rådet for Legeetikk i Legeforeningen, parallell klage ble sendt til Fylkesmannen i Sør-Trøndelag. Klagen til Fylkesmannen ble sendt til Klinisk Etikk Komité (KEK) ved St Olav for uttalelse. Både svaret fra KEK og Rådet for Legeetikk konkluderer med at det «ikke er legens oppgave å vurdere den enkelte pasients økonomiske evne», og videre at legen bør informere pasientene om de behandlingsmuligheter som finnes, uoppfordret.

Med andre ord, vi bør informere alle pasienter som antas å kunne ha effekt av medikamenter som har markedsstilgang, men som ennå ikke har offisiell godkjenning. Jeg tar selvkritikk på at legen ut fra en klinisk situasjon ikke kan vurdere pasientens økonomiske evne for eventuell privat behandling, men jeg er fortsatt usikker på om informasjon til alle og uoppfordret er mer etisk riktig enn å la være. For pasienter som aktivt etterspør behandling som ikke gis i det offentlige, er det en selvsagt plikt å informere som best vi kan. Men hvis vi uoppfordret skal informere om alle behandlingsmuligheter, setter det krav til oss om oppdatert kunnskap som neppe alle evner å ha. Det er ikke utenkelig at informasjon om privat behandling som vil koste pasienten og familien X antall NOK

100 000,- vil kunne gjøre mer skade enn gagn, sette familieøkonomien over styr, gi dårlig samvittighet hvis man ikke prøver, og reise spørsmålet om man burde ha gjort noe mer. Er det mer etisk riktig? Rådet for Legeetikk har skjönt at det neppe er bare ett svar som er riktig. Sammen med NOF vil Rådet for Legeetikk invitere til et åpent seminar i oktober 2018 i Oslo hvor disse og andre etiske utfordringer i onkologien skal drøftes.

Hver og en av oss må gjøre opp med seg selv om hvordan informasjonsplikten skal etterleves. Det må gjøres nennsomt og med skjønn. Det viktigste må være informasjon som gjør at pasient og pårørende føler seg sett, hørt og ivaretatt.

Våre pasienter etterspør behandling, selv de som er godt voksne. Klinisk erfaring tilsier at ytterst få sier nok er nok. **Pasientrettighetene** i Norge er omfattende. Disse går på frist til vurdering og start av behandling, **men ikke på innhold** (DM 9/2018 Ole F. Norheim). Det vil si, pasient eller pårørende har ikke rettighet til å ha noen avgjørende innflytelse på innholdet i behandlingen, dersom det strider mot legens skjønn. Den behandling som tilbys skal være i samsvar med godkjent behandling og Nasjonale Retningslinjer og «beste kliniske skjønn». Klinisk skjønn kan være ulikt. Noen av oss er mer behandlingsaggressive, andre er mer måteholden. Det viktigste er at man evner å komme til en felles forståelse. Men i blant, egentlig ikke helt sjelden, presser pasient og pårørende for behandling som vi ikke kan tilby. Dette kan være ubehagelig og setter pasient-lege forholdet på prøve. I løpet av 2018 blir det opprettet et formelt system med **second-opinion** (ledet av Halfdan Sørby ved Haukeland Sykehus) som skal vurdere muligheten for ytterligere behandling. Dette ønskes velkommen. Erfaringen fra Danmark, som har hatt dette noen år, viser at flere pasienter blir innlemmet i protokoller, og at flere protokoller kommer til Danmark. Det er positivt.



Hverdagen som onkolog er utfordrende. Vi har det travelt, vi skal informere godt, den enkelte pasient skal vurderes individuelt med hensyn på behandling, pasienten skal føle seg ivaretatt, og vi skal vedlikeholde gode lege-pasient relasjoner. Må vi være superleger? Nei, men vi vil være på vei hvis vi sørger for tid i hverdagen til diskusjon, refleksjon og supervisjon. Intet kan, etter mitt skjønn, erstatte viktigheten av god mester-svenn funksjon i LiS utdanningen. Tid til mester-svenn må derfor prioriteres i hverdagen.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk Onkologisk Forening*

ANNONSE

Gjør kloke valg, «choosing wisely»

Av Stein Sundstrøm, Leder Norsk Onkologisk Forening

«Choosling wisely» kampanjen startet i USA i 2012, som en reaksjon på at ikke alt som gjøres i helsevesenet nødvendigvis er til pasientens beste. Kampanjen har spredt seg til mer enn 15 land, hvorav USA/ASCO og Canada, Australia og England ved de nasjonale onkologiske foreninger deltar. Den norske legeforeningen har valgt å slutte seg til og arrangerte et to-dagers seminar i mars i år med invitasjon til alle Fagmedisinske Foreninger om å delta.

Kampanjen har bakgrunn i erkjennelsen av at det foregår mye overdiagnostikk og overbehandling. Kampanjen søker å bidra til at man går bort fra en holdning om at mer helsetjenester alltid er bedre. Kampanjen oppfordrer til at klinikere og pasienter har samtaler om tester, prosedyrer og behandlinger som pasienten sannsynligvis ikke vil ha nytte av, og som kan skade. Kampanjen er først og fremst basert på tanken om riktigst og mest skånsom behandling, ikke primært for å spare penger eller ressurser.

Fire spørsmål er grunnleggende for pasient og behandler.

1. Trenger jeg denne testen, prosedyren eller behandlingen?
2. Hva er risikoen og bivirkningene?
3. Finnes det enklere og tryggere alternativer?
4. Hva skjer om jeg ikke gjør noe?

I onkologien kan dette overføres til:

1. Diagnostikk
 - ved screening; overordnet nytte versus kostnad, falskt positive og falskt negative utfall
 - ved etablert kreftdiagnose; vil testen/undersøkelsen ha terapeutisk konsekvens

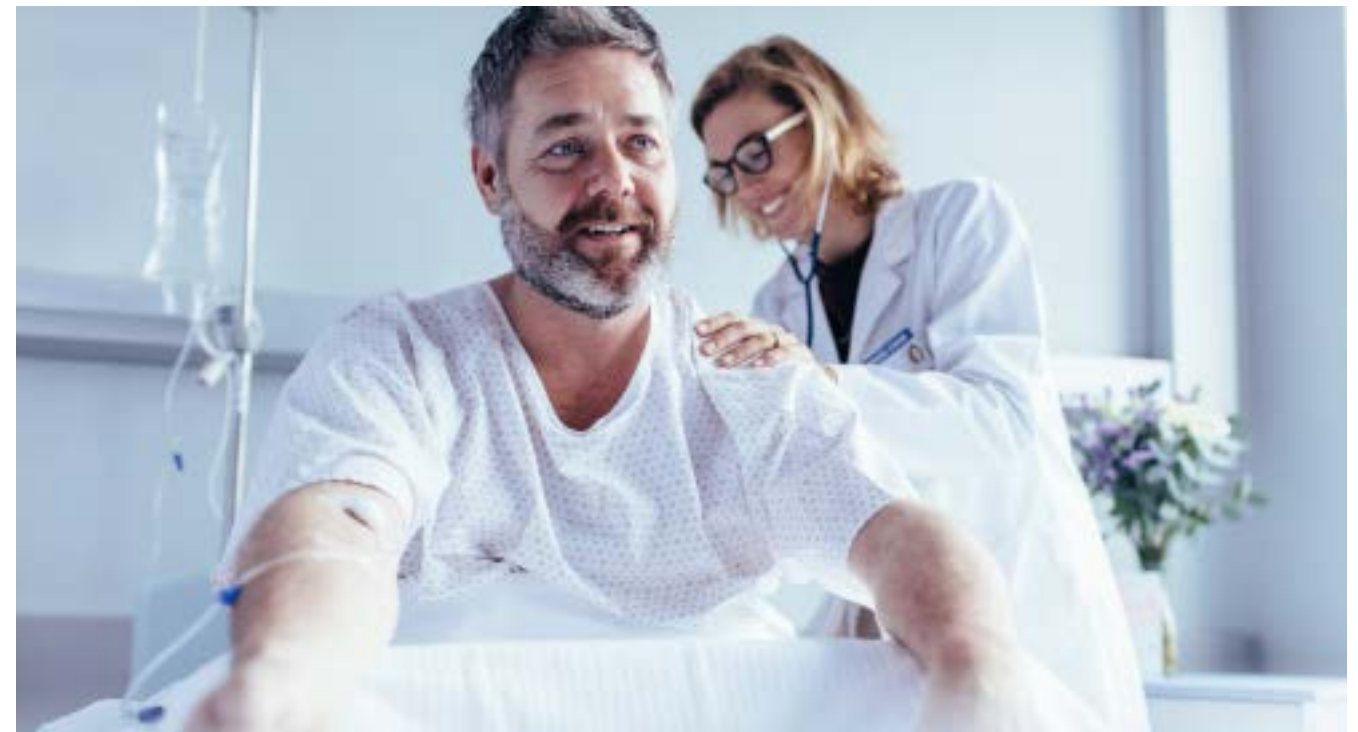
- ved etablert kreftdiagnose; kan diagnostikken gjøres enkelt/enklere

2. Behandling

- har vi effektiv behandling å tilby og med hvilke bivirkninger
- vil pasienten tåle behandlingen, spesielt fokus på WHO status
- evaluering på enklest mulig måte

Diagnostisk er det usikkerhet om effekt ved screening og tidlig diagnostikk ved ulike kreftdiagnoser. Det er fortsatt mange som stiller spørsmål ved effekten av mammografi screening. Det er enighet i Norge om at PSA screening for prostata kreft ikke skal innføres. Tarmkreft screening er nylig vedtatt innført i Norge. Screening for lungekreft er fortsatt uavklart. Noen land anbefaler, de fleste anbefaler det ikke, Norge inkludert.

Ved etablert kreft vil tenkningen være forskjellig ved en potensiell kurativ versus en sikker palliativ situasjon. Ved en kurativ situasjon vil behandlere og helsevesen stille opp med optimal diagnostikk og behandling. I en sikker palliativ situasjon må behandling veies opp mot eventuelle bivirkninger. Behandlingsnaive palliative pasienter i god allmenntilstand, vil alltid bli vurdert for aktiv behandling; kirurgi, kjemoterapi, strålebehandling, målrettet behandling eller immunterapi hvis godkjent for aktuelle diagnose. Men ved progresjon og andre, tredje ev. fjerde og femte linje behandling bør man tenke seg om. Formening om effekt versus bivirkninger må være i fokus, og kanskje er det slik at ikke å starte behandling er riktigere enn å starte behandling.



NOF var en av flere Fagmedisinske Foreninger som deltok på seminaret og som ser nytten av initiativet. Det er viktig for Legeforeningen at kampanjen har fokus på pasientens beste. De råd og tiltak som vil fremkomme er ikke for å spare ressurser, selv om noen av rådene vil gjøre nettopp det. Men i onkologien er det viktig ikke å glemme også underbehandling. I tider med persontilpasset behandling er det mer aktuelt. Norsk spesialisthelsetjeneste er ikke rustet til persontilpasset behandling for flertallet. Det mangler kapasitet ved patologiske laboratorier for aktuelle mutasjons- og genom analyser. Og det er ikke alltid mulig å tilby spesifikk behandling dersom mutasjoner påvises. Dersom godkjent blokker finnes, men på ikke-godkjent diagnose, er det i praksis ikke mulig å få tillatelse av egen fagdirektør til behandling. Og ved mutasjon med tilhørende blokker som ikke har markedsstilgang, er det umulig å starte behandling annet enn innen protokoller.

Overbehandling mot livets slutt er nok en realitet i vårt fag. NOU'en «På liv og død», som kom i desember -17 og er ute på høring, mener at det er et problem. Den foreslår å innføre «obligatoriske forhåndssamtaler» (advanced care planning) for pasienter som er i et sikkert palliativt løp (merknad fra redaksjonen: se innlegget om denne NOU skrevet av Anne-Tove Brenne i dette nummeret). Det finnes nå flere fase III studier som viser at tidlig integrert palliativ tilnærming hos uhelbredelige kreftpasienter gir bedre symptomlindring, bedre livskvalitet, og faktisk lengre overlevelse. Rasjonale for tidlig integrert palliasjon er derfor til stede. Det er mulig obligatoriske forhåndssamtaler er veien å gå, men enda viktigere er å sørge for at vi utdanner trygge og gode LiS'er som kan gjennomføre «den tunge samtalen» om at nok er nok. Gjennom de siste 10-15 år mener jeg at kvaliteten i LiS utdanningen i onkologi

i Norge er blitt dårligere. For å bedre på dette er styrking av mester-svenn det viktigste. Men det krever bedre tid på travle onkologiske avdelinger og mer tid til supervisjon og refleksjon. Usikre LiS'er medfører økt ressursbruk. Det er enklere å gi ny kur, ta en ny MR eller CT, før man evner å ta den tunge samtalen.

NOF er utfordret til å komme med 5 råd eller anbefalinger hvor det er konsensus i vårt fagmiljø. ASCO og den Canadiske onkologiske forening har utarbeidet 10 råd som er mye overlappende (1, 2). NOF vil ta utgangspunkt i de samme og vil i første omgang sende disse til de store faggruppene (NBCG, NLCG, NUCG, NGICG og Norsk Lymfom Gruppe) for innspill. Andre Faggrupper vil involveres etter hvert. Legeforeningen vil etablere en egen «Gjør Kloke Valg» web side der ulike Medisinske Fagforeningers råd legges ut. Etter konsensus i vårt fagområde vil de første 5 legges ut. Senere er tanken trinnvis å legge ut 5 nye råd, osv. Målet er at dette kan bli brukt i den kliniske hverdag, og hjelpe oss til en riktigere behandling av hver enkelt kreftpasient.

Referanser

- 1) <http://www.choosingwisely.org/societies/american-society-of-clinical-oncology/>
- 2) <https://choosingwiselycanada.org/oncology/>

Bruk av avanserte MR-teknikker for forbedret responsevaluering og behandling av pasienter med hjernekreft

Line Brennhug Nilsen og Kyrre Eeg Emblem
Avdeling for Diagnostisk Fysikk, Oslo Universitetssykehus



Magnetisk resonans (MR)-avbildning har i dag en sentral rolle innen diagnostisering, behandling og oppfølging av de fleste kreftformer, deriblant hjernekreft. I tillegg til å gi svært god framstilling av tumorvevets utbredelse, kan mer avanserte MR-teknikker også brukes til å måle fysiologiske egenskaper i vevet. Eksempler på dette er måling av diffusjon av vann og blodstrøm. Disse egenskapene vil typisk være forskjellig i tumor- og normalvev, og også endre seg som følge av behandling. Slike avanserte MR-teknikker har et stort potensial innen persontilpasset kreftbehandling. Håpet er at teknikkene kan brukes til å forstå hvilke – og hvordan – kreftpasienter responderer på de ulike behandlingene. Vår forskningsgruppe ved Avdeling for Diagnostisk Fysikk, Oslo Universitetssykehus (OUS), anvender slike teknikker i kliniske studier av pasienter med hjernekreft med mål om å forbedre responsevalueringen, og gjennom dette optimalisere kreftbehandlingen.

Her beskriver vi nærmere to av gruppens pågående studier. Den første er et prospektivt observasjonsstudium, TREATMENT, som bruker den funksjonelle MR-teknikken Vessel Architectural Imaging til å bedre forstå responsen på stereotaktisk strålebehandling og immunterapi i pasienter med metastaser til hjernen. I tillegg ble gruppens leder, Kyrre Emblem, nylig tildelt forskningsstøtte fra det Europeiske Forskningsrådet (ECR) for et annet prosjekt, ImPRESS, hvor vi blant annet ønsker å etablere en MR-teknikk i Norge for måling av stivhet i hjernevevet.

Hjernekreft inkluderer noen av de mest dødbringende kreftformene vi kjenner. Det primære målet for behandling er først og fremst å begrense tumorvekst. Selv etter mange år med dedikert forskning på sykdommen består konvensjonell behandling fremdeles hovedsakelig av kirurgi, kjemoterapi og stråleterapi. Miljøet ved OUS diagnostiserer, behandler og følger opp over 100 pasienter med primær hjernekreft hvert år. I tillegg behandler sykehuset opp mot det dobbelte antall pasienter med metastaser til hjernen. Forskerne ved OUS har omfattende erfaring med denne pasientgruppen, hvorpå hjernen også muliggjør uovertruffen MR-diagnostikk av svært høy kvalitet og kompleksitet. Dette skyldes hovedsakelig godt utviklede modeller og minimal bevegelse. Forskerprosjektene omtalt her er finansiert av uavhengige, ikke-kommersielle aktører. Disse inkluderer

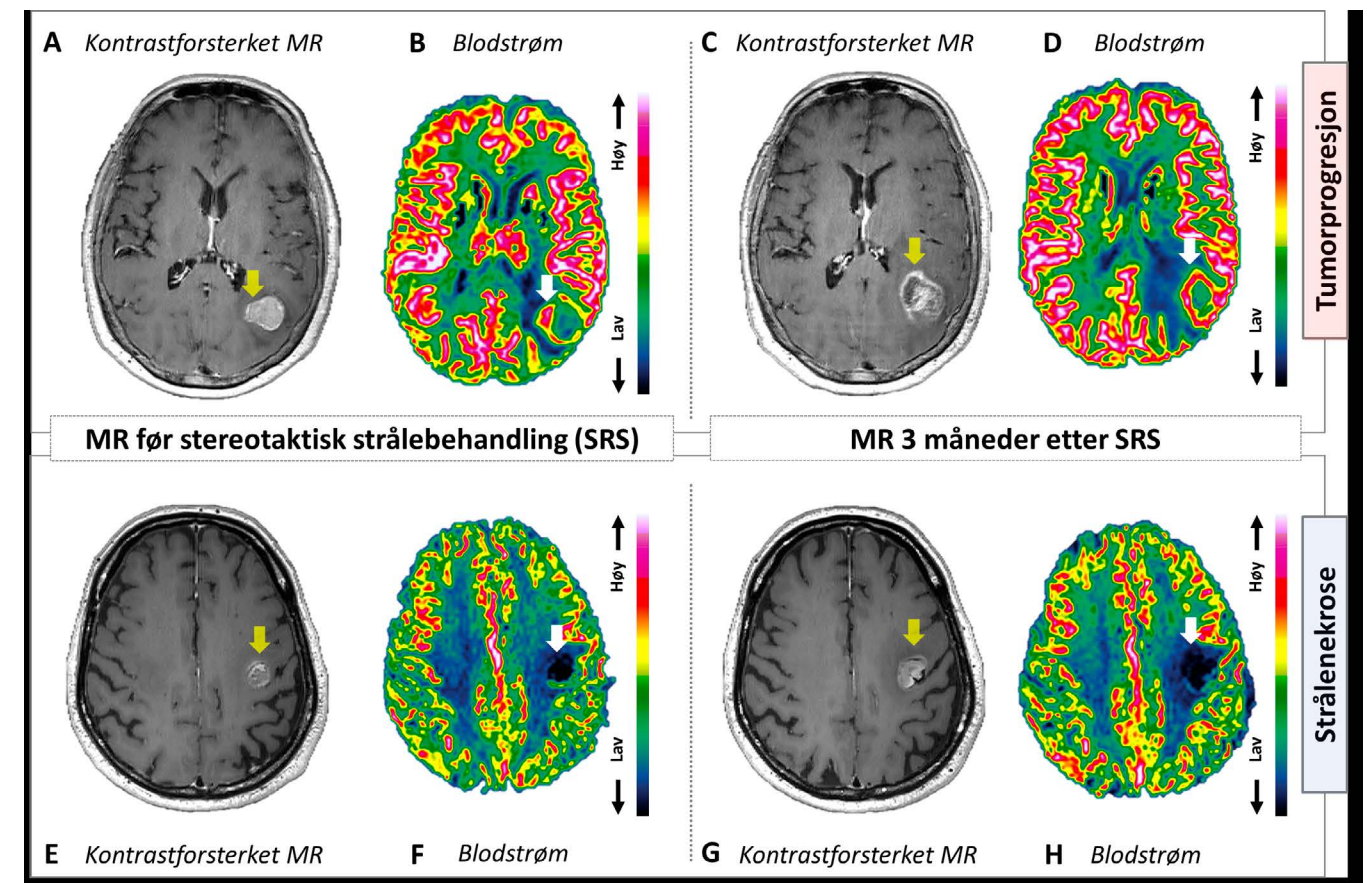
hovedsakelig Norges Forskningsråd, Helse Sør-Øst, Kreftforeningen og ERC. Alle pasienter er voksne og av begge kjønn.

TREATMENT – forbedret vurdering av behandlingsrespons i pasienter med metastase til hjernen

Stadige forbedringer innen diagnostikk og behandling av kreftsykdom gjør at pasientene lever lenger. Likevel opplever mange tilbakefall, og en økende andel kreftpasienter får spredning til hjernen (20–35 % av alle kreftpasienter¹). Forventet levetid for denne pasientgruppen varierer og kan være så kort som få måneder. Behandlingsalternativer for pasienter med én eller flere metastaser til hjernen inkluderer kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling av hele hjernen, hvor sistnevnte nå i vesentlig grad erstattes av målrettet

strålebehandling med høy dose fra 15–25 Gy fordelt på en til tre fraksjoner (stereotaktisk strålebehandling). Immunterapi er også blitt aktuelt for noen undergrupper av pasienter med hjernemetastaser.

Dagens internasjonale retningslinjer for responsvurdering etter kreftbehandling er utformet av RANO-gruppen (Response Assessment in Neuro-Oncology) og baserer seg i stor grad på å måle tumorstørrelse på kontrastforsterkede MR-bilder. Her vil tumor «lyse opp» som følge av kontrastmiddelet som blir injisert under MR-undersøkelsen (Figur 1). En utfordring for størrelsesbasert responsvurdering er at behandlinger som stereotaktisk strålebehandling og immunterapi, kan føre til nekrose eller endringer i hjernevevet som også gir økt kontrastoppladning og lyser



Figur 1: MR-avbildning for responsvurdering av stereotaktisk strålebehandling av metastase til hjernen. MR-bilder tatt før (venstre side) og tre måneder etter (høyre side) stereotaktisk strålebehandling (SRS). Figuren viser en metastase til hjernen fra malignt melanom for én pasient med påfølgende patologisk påvist tumorprogresjon (A-D) og én pasient med forbigående strålenekrose (E-H). Utfallet av SRS er vurdert fra påfølgende MR-undersøkelser. Kontrastforsterkede MR-bildene tatt før SRS (A og E) viser at metastasene «lyser opp» på bildene (gule piler) og lett kan skilles fra normalt hjernevev. De to blodstrømskartene (B og F) tatt før SRS, viser at metastasen som progredierer etter SRS har høy blodstrøm i randsonen (hvit pil, B), mens blodstrømmen i metastasen som utvikler forbigående strålenekrose er lavere (hvit pil; F). Tre måneder etter SRS viser de kontrastforsterkede MR-bildene for begge pasientene en økning av kontrastoppladning (gul pil; C og G). Basert kun på disse bildene er det vanskelig å avgjøre om økningen i kontrastoppladning skyldes tumorvekst eller strålenekrose. Blodstrømskartene viser imidlertid en økning i blodstrøm i metastasen med tumorvekst (hvit pil; D), mens den fortsatt er lav i metastasen med forbigående strålenekrose.

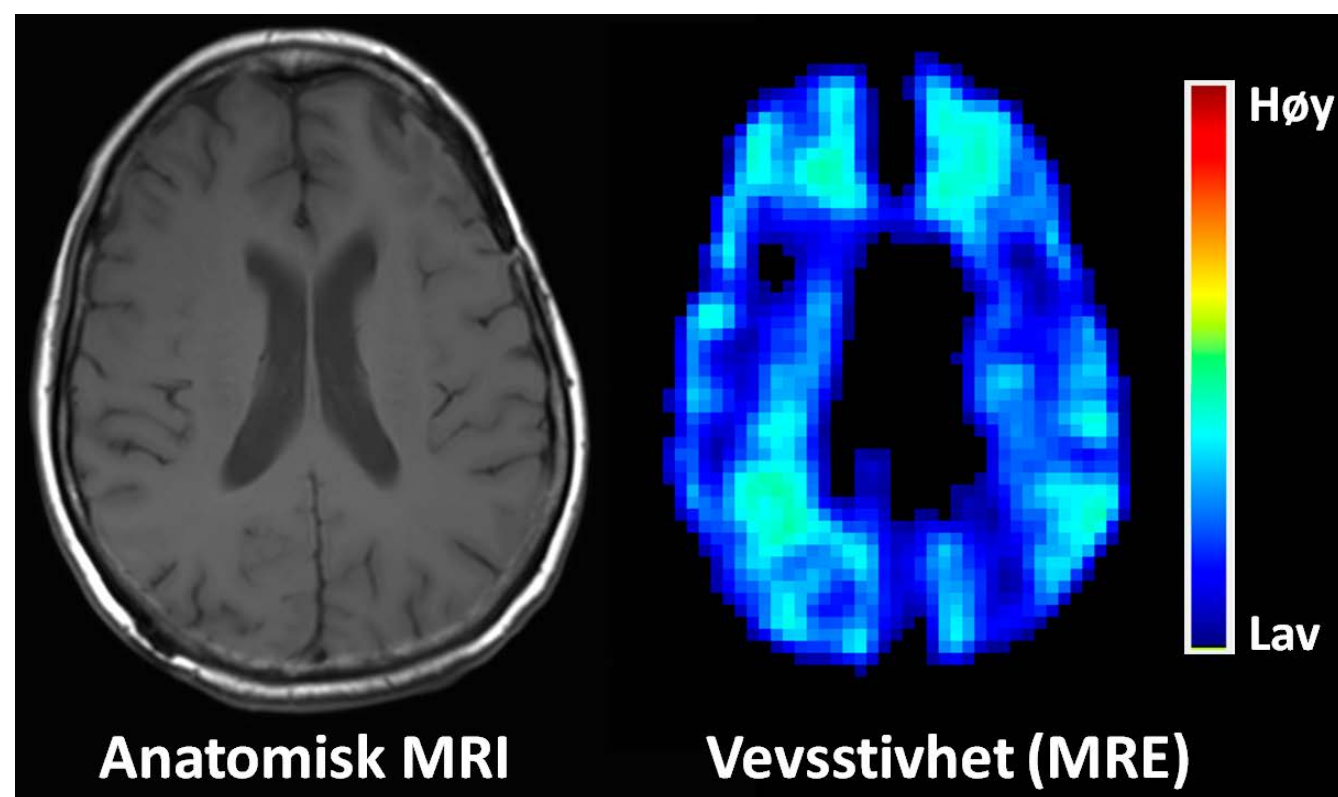
opp på MR-bildene. Pseudoprogresjon kan lett forveksles med ekte tumorvekst og gjør den radiologiske responsvurderingen svært utfordrende (Figur 1).

For å adressere behovet for ny kunnskap i responsvurderingen av pasienter med metastaser til hjernen, startet forskergruppen i 2016 opp et samarbeid med radiologer, onkologer, fysikere, radiografer og studiesykepleiere fra OUS, Sørlandet sykehus, Sykehuset Østfold og St. Olavs Hospital/NTNU. Studien fikk navnet TREATMENT ('Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors') med et mål om å etablere en ny diagnostisk rutine for pasienter med hjernemetastaser fra lungekreft og malignt melanom. Hypotesen er at stereotaktisk strålebehandling og immunterapi påvirker

blodårene i og rundt metastasene, og at vaskulære biomarkører dermed vil gi innsikt i de fysiologiske mekanismer som har betydning for behandlingsresponsen. Studien inkluderer prospektive MR-undersøkelser hver tredje måned, hvor vi blant annet måler det vaskulære nettverket ved bruk av Vessel Architectural Imaging (VAI)^{2,3}. Ved tradisjonelle MR-baserte blodstrømsmålinger, såkalt perfusjonsavbildning, kan man få et mål på mengden blod i tumor og omkringliggende vev. Med VAI metoden kan man i tillegg hente ut viktig informasjon om hvilke typer blodårer som finnes i tumor, hvor store de er og hvor godt disse blodårene vil være i stand til å levere næring og oksygen til omkringliggende vev. Metoden er utviklet i samarbeid med et forskningsmiljø på Harvard Universitet og Massachusetts

General Hospital i Boston, USA. Her har metoden blitt brukt til å vise at anti-neoplastisk terapi kan forbedre mikrosirkulasjonen og oksygenmetning, samt redusere blodårestørrelsen i pasienter med glioblastom. I TREATMENT-studien er det så langt inkludert 56 pasienter av et ønsket antall på 100 pasienter med opp til 18 måneders oppfølging.

Analyse av vaskulære MR-mål fra de 29 første pasientene tyder på at de vaskulære forholdene i og rundt metastasene allerede før stereotaktisk strålebehandling kan gi en pekepinn på hvordan pasientene vil respondere på behandlingen⁴. Det viser seg at metastaser som har et normalfungerende vaskulært nettverk i omkringliggende vev før stereotaktisk strålebehandling responderer godt på behandlingen.



Figur 2: Måling av stivhet i hjernevev ved hjelp av MR Elastografi (MRE). MR-bilder i en frisk frivillig person som viser konvensjonell anatomi (venstre side) og vevsstivhet (høyre side). Ulikt tradisjonelle MR-bilder viser MRE-teknikken funksjonelle mål på de mekaniske kreftene i bløtvevet. Ved å sammenligne MRE med blodstrømsmålinger håper vi å kunne måle redusert perfusjon som følge av tumorvekst. Sammen med økt stivhet i bindevevet kan denne veksten potensielt klemme sammen blodårene i kreftsvulsten og redusere effekten av behandling. Metoden skal valideres opp mot bildeveiledet nevrokirurgi i pasienter med glioblastom.

Metastaser som før behandling derimot har et unormalt vaskulært nettverk i omkringliggende vev, karakterisert av store områder med lav blodstrøm (Figur 1, F) og et dårlig fungerende kar-nettverk, i større grad utvikler forbigående stråleskader i vevet gjenspeiles med økt kontrastoppladning og tilsynelatende tumorvekst. Etter hvert som det inkluderes flere pasienter, ønsker vi også å undersøke om det før behandling er mulig å skille metastaser som vil få slik forbigående stråleskade fra metastaser som kun vil oppleve videre tumorvekst.

I motsetning til total hjernebestråling, er det ved stereotaktisk strålebehandling mulig å gi svært høye doser til tumor uten å gi tilsvarende høye doser til omkringliggende hjernevev. Dette åpner for rebestråling med stereotaksi ved utvikling av nye metastaser. Det viser seg imidlertid at dersom en stor nok andel av det normale hjernevevet får relativt høye stråledoser (10-15 Gy), øker sannsynligheten for å utvikle strålenekrose. Strålenekrose kan være forbigående uten

å påvirke pasienten, men kan alternativt føre til endret kognitiv tilstand og redusert livskvalitet, og i enkelte tilfeller død⁵. I TREAMENT-studien ønsker vi også å undersøke om vaskulære MR-mål kan gi økt kunnskap om hvilke stråledoser som fører til strålenekrose og andre vaskulære endringer i omkringliggende hjernevev. Dette kan ha betydning for hvordan vevet er i stand til å tåle nye runder med stereotaktisk strålebehandling og bidra til å optimalisere stråleplanleggingen. Preliminære resultater tyder på at selv i områder som får svært lave stråledoser, vil det være forbigående endringer i det vaskulære nettverket⁶. Hvilken klinisk betydning dette har er det foreløpig for tidlig å si noe om.

ImPRESS – redusert blodstrøm i hjernekreft grunnet økt trykk
Selv om et nytt terapeutisk legemiddel effektivt påvirker en helt spesiell mekanisme eller en svært spesifikk molekylær variant, tar de fleste kreftmedisiner ikke hensyn til mange av de andre komponentene

i mikromiljøet som også regulerer tumorvekst. Hovedhypotesen bak ImPRESS- ('Imaging Perfusion Restrictions from Extracellular Solid Stress') studien er at mekaniske krefter begrenser perfusjonen i kreftsvulstens mikromiljø og dermed øker behandlingsresistensen mot de fleste behandlingsformer. Mer kunnskap om disse mekanismene kan derfor ha svært stor nytte for fremtidig pasientbehandling.

ImPRESS-prosjektet ønsker å etablere et nytt paradigme innen medisinsk avbildning basert på følgende observasjoner; (I) dyrestudier antyder at en voksende kreftsvulst med tilhørende økt stivhet i det omkringliggende bindevevet kan presse kreftsvulstens blodårer sammen og dermed redusere blodstrømmen; (II) redusert blodstrøm som følge av slike mekaniske krefter er enda ikke påvist i pasienter med kreft; og (III) det finnes ingen tilgjengelige radiologiske metoder for å måle respons av medisiner som potensielt kan redusere slike mekaniske krefter. ImPRESS-studien

inkluderer pasienter med primær og metastatisk hjernekreft, og vil bruke nye bildeteknikker som måler både mekaniske krefter og perfusjon ved bruk av MR. Fordi de mekaniske kreftene fra en kreftsvulst er mye høyere i mennesker (35-142 mmHg) enn hos dyr (2-60 mmHg), vil ikke en preklinisk analog gi tilstrekkelig kunnskap. Håpet er å bedre forstå hvilke mekanismer som reduserer effekten av dagens kreftmedisiner direkte i mennesker.

MR perfusjon utføres som ved standard undersøkelse, inkludert måling av blodårestørrelse. For avbildning av stivhet i hjernevevet vil vi utføre såkalt MR Elastografi (MRE). MRE utføres ved å bruke et MR-kompatibelt oppsett for å fremskaffe mekaniske bølger i bløtvev. Oppsettet består av en mekanisk vibrator som styres via en dedikert PC på utsiden av MR-rommet. Vibratoren legges mot pasientens hode og induserer lav-frekvente (10-60 Hz) mekaniske bølger inn i hjernevevet. Dette er en veletablert teknikk for avbildning av lever, hvor den har lang brukserfaring. Etter flere års bruk innen forskning ansees metoden også som harmløs for hjerneavbildning. Via en PC utenfor MR-rommet synkroniseres så vibrasjonene med MR-opptaket for å fremskaffe MR-bilder som viser den mekaniske bølgens forplantning i vevet. Dette gir oss mulighet til å måle bølgeforplantningen og dermed stivheten i vevet (Figur 2). MR-målingene vil deretter sammenlignes med vevsprøver av pasienten under bildeveiledet nevrokirurgi.

I siste del av denne studien ønsker vi å teste medisiner som muligens kan redusere vevsstivheten i kreftsvulstens mikromiljø. Retrospektive metaanalyser i mennesker har vist at en bestemt type blodtryksmedikamenter, såkalte angiotensin reseptorblokkere, kan forlenge tiden før tilbakefall og

Radiologisk størrelsesbasert responsvurdering etter SRS av metastaser til hjernen, især i kombinasjon med immunterapi, er svært utfordrende på grunn av pseudoprogresjon

sykdomsforverring, samt forlenge total overlevelse i kreftpasienter⁷. Basert på funn fra dyrestudier tror vi dette skyldes en ekstra egenskap ved disse medisinene som reduserer trykket omkring blodårene i kreftsvulsten og dermed bedrer effekten av tradisjonell kreftbehandling⁸. Selv om dette er såkalt 'off-label' behandling, har denne typen blodtryksmedikamenter vært godkjent i flere tiår for pasienter med høyt blodtrykk og er således en relativt billig behandlingsform med en god sikkerhetsprofil.

Konklusjon
Radiologisk størrelsesbasert responsvurdering etter SRS av metastaser til hjernen, især i kombinasjon med immunterapi, er svært utfordrende på grunn av pseudoprogresjon. Størrelsesbasert responsevurdering er også utilstrekkelig for mange andre kreftdiagnoser der effektiv behandling ikke nødvendigvis fører til umiddelbar reduksjon i tumor. I fremtiden bør radiologiske responskriterier ikke bare være basert på tumorstørrelse, men også reflektere vaskulære, metabolske og strukturelle forandringer i kreftsvulsten og dets mikromiljø. Optimal avlevering av medikamenter er avhengig av mikromiljøets funksjonelle egenskaper, og robuste metoder for å kartlegge disse egenskapene vil kunne bidra til mer effektiv behandling. I TREATMENT- og ImPRESS-studiene er det etablert nye paradigmer i diagnostisering av hjernekreft som inkluderer MR-basert måling av vaskulære parametere utover tradisjonelle perfusjonsmål, samt stivheten i vevet. Forskningsgruppen ved OUS håper at MR-teknikkene kan bedre responsevurderingen og behandlingen til kreftpasienter i nær fremtid.

Referanser:

- 1 Arvola et al. Updates in the management of brain metastases. *Neuro Oncol*. 2016 Aug;18(8):1043–65.
- 2 Emblem et al. Vessel architectural imaging identifies cancer patient responders to anti-angiogenic therapy. *Nat Med*. 2013 Sep;19(9):1178–83.
- 3 Digernes et al. A theoretical framework for determining cerebral vascular function and heterogeneity from dynamic susceptibility contrast MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 June;37(6):2237–48.
- 4 Digernes et al. Brain metastases with poor vascular function are susceptible to pseudoprogression following stereotactic. *Adv Radiat Oncol* 2018 May; In press
- 5 Chao et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 1; 87(3):449–57.
- 6 Nilsen et al. Vascular responses to stereotactic radiosurgery of metastases to the brain. 2018 April;ESTRO37.
- 7 Sun et al. Do renin-angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients?: Evidence from a meta-analysis including 55 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;Mar;96(13):e6394.
- 8 Chauhan et al. Angiotensin inhibition enhances drug delivery and potentiates chemotherapy by decompressing tumour blood vessels. *Nat Commun*. 2013;4:2516.

Sirkulerende tumor-DNA: Kommer snart til en patolog nær deg



Fritt DNA i blodet har gitt oss non-invasiv fosterdiagnostikk og er på full fart inn i onkologien. Er ”flytende biopsier” bare noe forskerne har det gøy med, eller en ny biomarkør som må tas på alvor?

Av Even Holth Rustad, PhD-stipendiat ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU, og Research Fellow, Myeloma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Når kreftceller dør, slipper de ut DNA. Små mengder av dette ender opp i pasientens blod og kan isoleres fra plasma eller serum¹. Genetiske analyser av slikt sirkulerende tumor-DNA (ctDNA) kan identifisere genetiske avvik i selve kreftsvulsten, fra punktmutasjoner til strukturelle variasjoner på kromosomnivå. En utfordring er at konsentrasjonen av ctDNA er veldig lav: ofte vil kun 0.01-1 % av den totale mengden sirkulerende DNA komme fra svulsten (størsteparten av sirkulerende DNA kommer fra normale blodceller). Dette stiller store krav til sensitive analysemetoder, som først ble utviklet tidlig på 2000-tallet. Siden det har feltet vokst raskt, og i dag er ctDNA på vei inn i klinisk praksis. Samtidig gjenstår viktig arbeid for å definere hvordan ctDNA kan brukes for å gi best mulig pasientbehandling. I denne klinisk rettede oversikten skal vi se nærmere på tre bruksområder for ctDNA: (1) ”flytende biopsier” (liquid biopsies) til molekulærgenetisk diagnostikk; (2) evaluering av behandlingsrespons; og (3) kreftscreening.

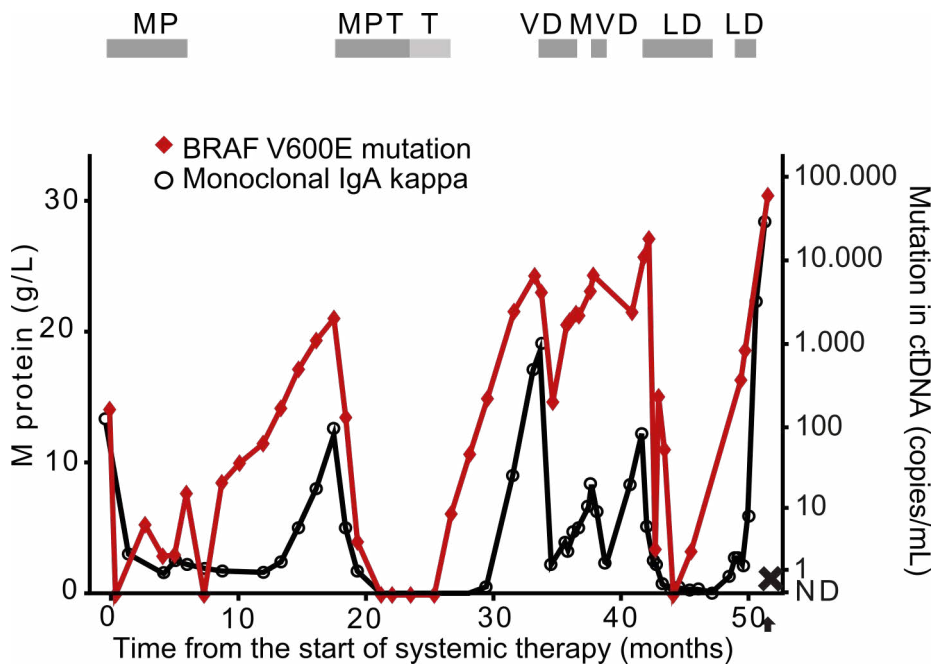
Flytende biopsier

Informasjon om genetiske endringer i kreftcellene blir i økende grad relevant for diagnostikk og kliniske beslutninger. Et aktuelt eksempel er påvisning av EGFR-mutasjoner ved avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Dette er klinisk relevant for valg av EGFR-inhibitorer, men hos mange av disse pasientene er det vanskelig å få tak i en biopsi for mutasjonstesting. Derfor har flere kliniske studier av EGFR-inhibitorer inkludert mutasjonsstatus i ctDNA som endepunkt. Resultatene viser ingen forskjell i progresjonsfri overlevelse der EGFR mutasjonen er påvist i biopsi sammenliknet med ctDNA³. Dette til tross for at det ikke er 100 % samsvar mellom mutasjonsstatus i ctDNA og biopsi; sannsynligvis har begge metodene falskt negative resultater. For ctDNA kan falske

negative svar forekomme når konsentrasjonen er for lav, av årsaker som ikke har noe med genetikk å gjøre. Konsentrasjonen av ctDNA er interessant i seg selv, men mer om dette senere. For tumorbiopsier kan ulike metastatiske lesjoner hos samme pasient ha forskjellig genetisk avvik; det kan til og med være forskjeller i ulike deler av samme tumor. Her er det fortsatt mye vi ikke helt forstår. Poenget er uansett at ctDNA og tumorbiopsier viser seg å være tilsvarende med hensyn til kliniske endepunkter. Derfor er EGFR-testing av ctDNA godkjent som klinisk test i både USA og Europa. Selv om vi enda ikke er der at ctDNA kan erstatte vanlige biopsier, kan det være et godt alternativ der det er vanskelig å få tak i biopsimateriale.

Dessverre er resistensutvikling nærmest uunngåelig ved mutasjonsspesifikk behandling. Ofte er resistensmekanismen en ny mutasjon, og flere studier har vist at man kan oppdage slike mutasjoner i ctDNA før resistens manifesterer seg klinisk. For eksempel kan man hos pasienter med metastatisk tykktarmskreft som får EGFR-inhibitor oppdage i ctDNA at en KRAS mutasjon dukker opp og fører til progresjon⁶. Ved sekvensering av ctDNA kan man også lete etter helt nye resistensmutasjoner, enten i hele det kodende genomet eller i et mindre antall gener⁷.

Det store potensialet for flytende biopsier ligger i muligheten for å ta mange prøver over tid, for å følge utviklingen i kreftsvulsten. På den måten kan man tilpasse behandlingen fortløpende til kreftsvulstens utvikling. I dag er det PCR-metoder for enkeltmutasjoner som er enklest å innføre, men nyere metoder basert på DNA-sekvensering blir stadig mer sensitive samtidig som prisen går ned. Med sekvensering av mange gener kan man undersøke kreftsvulstens klonale evolusjon over tid, og se hvordan endringene relaterer til



Figur 1: Sirkulerende BRAF V600E mutasjon og M komponent fra diagnose til død hos en pasient med myelomatose. Merk at høyre y-akse (ctDNA) har logaritmisk skala. Behandlingslinjene er tegnet inn øverst i figuren: M, melfalan; P, prednison; T, thalidomid; V, bortezomib (Velcade); D, dexametason; L, lenalidomid.

fenotype og behandling. Et slikt sekvenseringspanel for ctDNA er under implementering for klinisk bruk ved Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, der jeg for tiden er på forskningsopphold.

Evaluering av respons på behandling.

Er pasienten kurert av kirurgi – eller trenger pasienten adjuvant kjemoterapi? Denne typen spørsmål har vi hele tiden i onkologien, og ctDNA kan gjøre oss mer treffsikre. Målbart ctDNA etter forsøk på kurativ behandling identifiserer en gruppe som nesten uten unntak vil få tilbakefall. Tie og medarbeidere viste dette klart for tykktarmskreft med intermedieær risiko (stadium 2), i en prospektiv kohort med 230 pasienter⁸. Alle ble operert med kurativ intensjon, og 52 fikk adjuvant kjemoterapi. Av pasientene som ikke fikk kjemoterapi, hadde 14 påviselig ctDNA postoperativt, og 11 (78.6 %) av disse hadde fått tilbakefall etter median oppfølgingstid på 27 måneder. Blant 164 pasienter med negativ postoperativ ctDNA, fikk 16 tilbakefall (9.8 %). Forskjellen i risiko for tilbakefall var slående, med 18 i hazard ratio (95 % CI 7.9-40). Til sammenlikning hadde den konvensjonelle biomarkøren carcinoembryonalt antigen (CEA) ingen signifikant prognostisk effekt. Tre pasienter med positiv ctDNA hadde enda ikke fått tilbakefall innenfor studiens oppfølgingstid.

Pasientene som fikk adjuvant kjemoterapi ble analysert separat, og i denne gruppen var det 6 pasienter som hadde positiv ctDNA etter kirurgi, før adjuvant behandling. Gjentatte målinger av ctDNA samsvarte godt med klinikken hos fire pasienter: To ble først ctDNA negative under behandling, før ctDNA steg igjen og begge utviklet tilbakefall, mens to ble vedvarende ctDNA negative og fortsatt uten

tegn til tilbakefall etter 16 og 34 måneder. Den femte pasienten utviklet tilbakefall til tross for at ctDNA var vedvarende negativ, mens den sjette var uten tilbakefall etter 34 måneder til tross for lavgradig fluktuerende ctDNA. Dette illustrerer styrkene til ctDNA, men også det vi enda ikke forstår. For klinisk anvendelse er det av stor betydning at en situasjon med ctDNA-positivitet og høy risiko for tilbakefall kan snus til ctDNA-negativitet og langvarig overlevelse ved hjelp av adjuvant behandling. Samtidig var det totalt fire pasienter i denne studien som ikke fikk tilbakefall til tross for positiv ctDNA (en i adjuvant-gruppen, tre som bare ble operert). Kort oppfølgingstid er en sannsynlig forklaring, og det er velkjent at tilbakefall kan komme lenge etter tilsynelatende kurativ behandling. Alternativt kan resultatene skyldes en celledonasjon som likner genetisk på den opprinnelige kreftsvulsten, men som ikke gir klinisk sykdom. Fremtidige studier vil gi svar på dette.

For å forstå hvordan konsentrasjonen av ctDNA reflekterer kreftsykdommen i ulike faser fra diagnose til død, gjorde vår forskningsgruppe i Trondheim en studie av pasienter med myelomatose⁹. Myelomatose egner seg godt til å utforske egenskapene til ctDNA, fordi vi allerede har en god biomarkør for sykdomsbyrde (M komponent: monoklonalt immunoglobulin produsert av maligne plasmaceller). Vi fulgte 11 pasienter med sekvensielle serumprøver i inntil 7 år, og fant imponerende samsvar med M komponent hos 10 av 11 pasienter (se Figur 1 for funnene hos én av pasientene). Det var også viktige forskjeller mellom de to biomarkørene. Hos noen pasienter fulgte ctDNA sykdomsaktiviteten tettere enn M komponent, gjennom å falle raskere ved behandlingsrespons og stige tidligere ved tilbakefall. For responsevaluering er halveringstid viktig, og den er ca. 140

minutter for ctDNA mot 2-3 uker for komplett immunglobulin. Dette er vist elegant ved at ctDNA faller til 0 allerede dager etter radikal kirurgi¹⁰. Utover i sykdomsforløpet skjedde det også noe interessant med forholdet mellom ctDNA og M-komponent. Mens konsentrasjonen av ctDNA ble høyere for hvert tilbakefall, var M komponenten hos de fleste enten lavere eller på samme nivå som ved forrige tilbakefall (Figur 1). Hos tre pasienter som transformerte til en svært aggressiv fenotype mot slutten av forløpet, så vi eksponentiell økning i ctDNA. Dette gir viktig informasjon, både om M komponent og ctDNA. Som mange andre proteinmarkører er M komponent noe som cellen aktivt produserer og skiller ut. Det avhenger av et visst funksjonsnivå. Ettersom den maligne fenotypen utvikler seg, går slike modne funksjoner tapt, mens cellene deler seg raskere og det er økt celledød. Ved slik avansert sykdom vil konsentrasjonen av M komponent underestimere tumormassen, mens ctDNA øker mer enn det tumormasse alene skulle tilsi.

Før ctDNA virkelig kan ”ta av” som biomarkør for tumormasse i klinisk bruk, trenger vi flere studier der ctDNA brukes til å styre behandling av pasienter. For eksempel kan man se for seg noe tilsvarende dagens praksis ved akutt lymfatisk leukemi, der måling av ”minimal residual disease” i beinmargen brukes til å styre behandlingsintensitet. Pasienter som i utgangspunktet har lav risiko, men fortsatt er ctDNA-positive etter første behandlingslinje, kan randomiseres til enten mer behandling eller standard oppfølging. Her er det mye spennende forskning som kan gjøres ved så godt som alle kreftsykdommer.

Screening

Tidlig kreftdiagnostikk gjennom screening er en enkel ide med stor potensiell nytte. Dessverre er det ikke så enkelt i praksis, og en viktig årsak er at testene vi har til rådighet er for lite spesifikke til å brukes i en frisk befolkning. Som potensiell screeningtest er ctDNA svært spesifikt, men sensitiviteten er lav for små svulster. Dessuten kan ctDNA i prinsippet komme fra hvilket som helst organ. En måte å kompensere for dette er å kombinere ctDNA med kjente proteinmarkører, som Cohen og kolleger nylig publiserte i Science¹¹. Screeningtesten, som de kaller ”CancerSEEK”, leter etter vanlige kreftmutasjoner i 16 gener, og måler i tillegg 8 proteinmarkører.

Median sensitivitet var 70 % for lokaliserte svulster i syv ulike organer, hos 1005 pasienter (ovarie, lever, magesekk, bukspyttkjertel, spiserør, tykk-og endetarm, lunge og bryst). Sensitiviteten var høyest for ovarie (98 %) og lavest ved brystkreft (30 %). Svulsten kunne lokaliseres i rett organ hos over halvparten av pasientene, inkludert 84 % med tykk- og endetarmskreft, og 81 % med kreft i bukspyttkjertelen. Som negativ kontroll testet de 812 friske frivillige, hvor testen var positiv hos 7 personer. Det er ikke sikkert at alle disse var falske positive; det kan også skyldes tidlig oppdagelse av ikke-erkjent kreft. Et konservativt estimat der alle regnes som falskt positive, gir en spesifisitet på 99 %. Forfatterne anslår at metoden kan skaleres opp til en kostnad under 500 amerikanske dollar per test.

CancerSEEK-studien er spesielt viktig fordi den viser at flere kreftsykdommer kan påvises med en enkelt blodprøve. De ulike elementene av testen kan endres over tid, for å dekke andre sykdommer eller forbedre testegenskapene ettersom man oppdager nye biomarkører. Det er likevel utfordringer med studien, først og fremst at kreftpasientene allerede hadde fått diagnosen. Sensitiviteten i en reell screeningsituasjon vil derfor være lavere enn rapportert her.

Fremtiden for ctDNA

Det unike med ctDNA er at mange ulik aspekter ved kreftsykdommen kan fanges med en enkelt blodprøve; fra genetiske endringer til tumormasse. Informasjonen er spesifikk for kreftsvulsten og kan følges over tid. Dette vil gi ny innsikt i kreftsykdommers molekylære evolusjon og mekanismer for resistens mot behandling. For umiddelbar klinisk nytte har jeg stor tro på bruk av ctDNA for å evaluere respons på behandling, og her er det bare å designe kliniske studier. For selve ctDNA-analysen er det flere forskningsgrupper i Norge som bygger infrastruktur for dette. For screening har forskningen så vidt begynt, og vi i Norge er i en unik situasjon til å bidra med populasjonsbaserte studier. Når det gjelder spørsmålet jeg begynte med i ingressen, burde det nå være klart hvor gøy ctDNA er for forskere. Jeg tror derimot ikke det stopper der; ikke i dag, og definitivt ikke i fremtiden.

ANNONSE

1. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(4):223-238.

2. Normanno N, Denis MG, Thress KS, Ratcliffe M, Reck M. Guide to detecting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in ctDNA of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(7):12501-12516.

3. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol*. 2014;9(9):1345-1353.

4. Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med*. 2014;20(4):430-435.

5. Sanmamed MF, Fernandez-Landazuri S, Rodriguez C, et al. Quantitative cell-free circulating BRAFV600E mutation analysis by use of droplet digital PCR in the follow-up of patients with melanoma being treated with BRAF inhibitors. *Clin Chem*. 2015;61(1):297-304.

6. Diaz LA, Jr., Williams RT, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature*. 2012;486(7404):537-540.

7. Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature*. 2013;497(7447):108-112.

8. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8(346):346ra392.

9. Rustad EH, Coward E, Skytoen ER, et al. Monitoring multiple myeloma by quantification of recurrent mutations in serum. *Hae-matologica*. 2017;102(7):1266-1272.

10. To EW, Chan KC, Leung SF, et al. Rapid clearance of plasma Epstein-Barr virus DNA after surgical treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2003;9(9):3254-3259.

11. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018.

Cannabis: historie og om dagens bruk i palliativ behandling



Av Erik Hellem, spesialist i allmennmedisin og spesialist i palliativ behandling, Senter for kreftbehandling, Lindrende avdeling, Sørlandet sykehus, Kristiansand

Historie

Cannabis er en hardfør gressart som kan dyrkes over store deler av verden. Den kan dateres tilbake minst 5000 år, etter funn av cannabisfrø i gravplasser i Sibir. I Kina ble den omtalt til medisinsk bruk allerede for 4000 år siden, men ble først brukt til produksjon av tau, tekstiler og papir.



Bruk av cannabis som medisin er beskrevet i et av verdens eldste farmakologiskrift «The pentsáo ching», basert på muntlig formidling fra keiser Shen-Nun fra år 2700 f.kr. (History of cannabis as a medicine).

Cannabisbruk forflyttet seg så til India, hvor planten tidlig ble brukt som medisin, og rusmiddel i forbindelse med religiøs aktivitet. Skriften «Atharva Veda» beskriver cannabis som en av fem hellige planter for «source of happiness, donor of joy and bringer of freedom»

1000 år f. Kr. ble cannabis brukt til analgesi, som krampestillende, søvnmiddel, og som avslapning (mot angst, manier og hysteri).

Det ble også brukt som antibiotika mot infeksjoner og for å gi økt matlyst.

Assyrerne brukt det også til fjerning av trolldskap og hekseri. Flere av disse indikasjonene diskuteres fortsatt.

Fra Asia forflyttet cannabisbruken seg til Afrika og Middelhavslandene. Deretter bredte bruken seg til Europa etter som handelstrafikken økte. Det er lite dokumentasjon for bruk hos grekerne eller romerne, men det er funnet spor av cannabis i antikke graver i Tyskland.

På 1600-tallet kom cannabis til Mellom-Amerika, spesielt Brasil, brakt dit av afrikanske slaver. Det er der beskrevet til bruk ved religiøse seremonier, men ble etter hvert også populært blant annet mot tannverk og menstruasjonssmerter.

I Europa er bruk beskrevet fra 1700-tallet i form av extractum cannabis og tractura cannabis. Medisinsk ble det brukt på 18- og 1900-tallet spesielt som beroligende og smertestillende medikament. Fra midten av 1900-tallet ble cannabis kjent gjennom arbeidene til William B. Shaugnessy (irsk lege) som ble kjent med cannabis i India. Han testet ut flere blandinger både på dyr og pasienter, og utga sitt arbeid i 1839: «On the preparation of the Indian hemp».

Cannabis ble etter dette populært først som middel mot kramper, og det var ikke uvanlig at leger fulgte pasienter på lange reiser til eksotiske steder, der cannabis ble brukt som middel mot kramper forårsaket av tetanus eller rabies.

Den franske psykiateren Jaques -Joseph Moreau testet cannabis på seg selv og sine studenter og publiserte i 1845 «Du Hachisch et de l'Alienation Mentale». Det er et arbeid som fortsatt anses som viktig i beskrivelse av akutt cannabispåvirkning. Bruk av cannabis som medisin ble etter dette raskt populært i Europa og Nord-Amerika. Den første kliniske konferansen om bruk av cannabis ble holdt av Ohio State Medical Society i 1860.



I 1924 ble medisinsk indikasjon for cannabis delt inn i 3 grupper:

- 1. Avslapning og søvn.
 - 2. Smertestillende
 - 3. Anerosi, kvalme og gastrointestinalt besvær
- Alle 3 grupper har et titalls undergrupper/indikasjoner

I begynnelsen av forrige århundre avtok den medisinske bruken av cannabis. Det er flere årsaker til dette. En er stabiliteten til produktet, da det er minst 1000 forskjellige planter. Det ble brukt ekstrakter og tinkturer, avhengig av type cannabis. Disse varierte sterkt i innhold og effekt. I tillegg ble det utviklet virksomme vaksiner mot en rekke sykdommer, nye analgetika som aspirin ble lansert, og det ble laget sprøyter til morfin. Barbiturater overtok som sedativa.

I 1941 ble cannabis forbudt som farmakologisk preparat i USA, og resten av Vesten fulgte raskt etter. I Norge var cannabis apotekvare mot søvnløshet frem til 1965.

Som med alkohol på 30-tallet, ble det økende bekymring for cannabis som rusmiddel fra 60-tallet. Det utviklet seg nærmest til en heksejakt på brukere i den vestlige verden, hvor myndighetene likstilte dette med misbruk av andre og sterkere narkotiske stoff. Dette kulminerte i Norge i 1984, da man da kunne straffes med fengsel i opptil 21 år for narkotikabesittelse/bruk/import og salg.

I USA var det et stort misbruk i enkelte stater på 60-70-tallet som reaksjon på bl.a. sosial uro, reaksjoner på Vietnam-krigen, og i hippibevegelsen som et ønske om en mer avslappet og eksperimentell livsstil. Statistikken viser at 5 % av ungdom i Amerika hadde forsøk cannabis minst en gang i 1967, med en økning til 64 % i 1982.



En betydelig andel av elever ved norske videregående skoler har forsøkt cannabis minst en gang.

Hva er cannabis?

Cannabis er en gressplante som er lett å dyrke. Den inneholder en rekke stoffer som kan virke i kroppen via det endocannabinoid system, et system som er med på å regulere nerveimpulser på synapser perifert og sentralt. Planten inneholder opptil 120 forskjellige cannabinoider som alle har forskjellig funksjon. De 2 viktigste er tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidol (CBD).

THC er den sterkeste rusfremkallende cannabinoiden. Den har også kjent effekt mot smerter og kvalme, gir økende appetitt og sanseforandringer. Spesielt smak, hørsel og syn blir påvirket. Tidsforvrenging, der «det meste beveger seg sakte» er ofte beskrevet. Det diskuteres fortsatt om dette er en direkte effekt på nervesystemet, eller om det er den generelle euforien THC gir. Desto høyere THC-konsentrasjon, dess mer eufori med økt følelse av velvære. Historisk er det de samme effekter som har gjort cannabis populært. En liten andel av brukere kan også få ubehag som svimmelhet, angst, hjertebank, svetting og nedstemthet.

CBD har størst betydning som krampedempende middel. Det beskrives som muskelavslappende og angstdempende, men her vil tvilerne igjen si at det er euforien som er avgjørende. Samtidig er det vist at CBD virker dempende på TCH's psykoaktive virkning, og er en brems på TCH på synapsenivå.

 SATIVA Properties and Effects	 INDICA Properties and Effects
 High THC level	 High CBD level
 Best suited for day use	 Best suited for night use
 Energetic and uplifting	 Calming, sedating and relaxi
 Spacey, cerebral or hallucinogenic	 "Couch lock" or body buzz
 Stimulates appetite	 Stimulates appetite
 Relieves depression	 Reduces anxiety and pain
 Slender-leaf shape	 Wide-leaf shape
 Grows tall — up to 20 feet	 Grows 3-4 feet typically
 Flavor is typically earthy	 Flavor is typically sweet



Industriell dyrkning

Da cannabinoidblandinger gir forskjellige virkninger, er det viktig å dyrke frem rene sorter. Dette er blitt stor industri i de landene hvor cannabis nå legaliseres. I land som Canada er det strenge regler for produksjon. Urene sorter planter vanskeliggjør reproduerbare blandinger.

3 Former

Cannabis kommer naturlig i 3 former:

Marijuana (1-5 % THC), som er de tørkede bladene, med blomsterfrø. Den inntas røykende eller dampende.

Hasj (5-15 % TCH), som er et resin planten utsondrer. Dette skrapes og tørkes, og blir til faste klumper. Det kan røykes, men brukes også per oralt i form av kaker og tilsetninger i andre matvarer.

Cannabisoljer (cirka 20 % THC) som ekstraheres, og tilsettes mat og drikke før inntak.

Cannabis i dag

På 90-tallet og senere har frykten for skadevirkninger avtatt. Det viser seg at cannabisrusen er svak sammenliknet med f.eks. alkohol og diazepam. Rusen er kortvarig (1-2) timer, og gir ingen hangover. Grunnet interaksjoner mellom de forskjellige cannabinoider bremser synapseaktiviteten, og TCH slutter å virke etter en viss inntatt mengde. Det er ikke registrert overdosedødsfall. (WHO 2012) Ulempen ved bruk av tilfeldig cannabiskjøp er mulighetene for tilsetningsstoffer som kan være svært skadelige. Utover en kort rus, kan det ved lengre tids bruk sees utvikling av hallusinasjoner. Symptomene kan være vanskelig å skille fra psykoser av annen årsak eller utløst av andre årsaker/traumer tidligere i livet. Helsemyndigheter anbefaler personer med tidligere psykoser å avstå fra bruk. Schizofreni er også beskrevet i forbindelse med cannabis,



Den norske metoden

men her vektlegges familiær disposisjon å ha større betydning. Tidlig, hyppig og stort forbruk gir størst fare for psykiske lidelser.

Dette er medvirkende årsak til at cannabisbruk i dag er i ferd med å avkriminaliseres og juridisk fjernes fra gruppen av andre narkotiske stoffer. Spania, Nederland, Danmark og Belgia er eksempler på land som har avkriminalisert cannabis. I Mexico sier myndighetene at det er en menneskerett å benytte cannabis. Canada vil legalisere all bruk i 2018, og i USA er det legalisert i 29 stater. I Norge er det politiske krefter som arbeider for å få problematikken flyttet fra jus til medisin.

Onkologisk bruk av cannabis

Det er foretatt preklinisk forskning for om mulig å avdekke cannabis’ påvirkning på cancerceller. Det er påvist apoptose, hemming av tumorproliferasjon, endret vaskularisering og reduserte metastaser både in vitro og hos mus. Det er manglende forskning på cannabis som anti-neoplastisk medisin, og det har ingen plass i kreftbehandling i dag. Det pågår for tiden 5 aktive studier.

De siste årene har flere land tillatt begrenset bruk av cannabis. Dette er basert på varierende grad av evidens. I Italia kom første tillatelse etter en web-innsamling av cannabis- relatert effekt på palliative problemstillinger. I Tyskland er tillatelser gitt etter forskning som ikke er basert på retningslinjer fra European Guideline Recommendations. I andre land er det gitt tillatelser basert på enkelte case-reports, press fra befolkningen og politisk miljøer.

Cannabis i palliasjon

Det er i dag 2 medikamenter godkjent til symptomlindring:

Sativex: Blanding av THC og CBD fra naturlig cannabis i forholdet 50/50. Sativex gis som spray sublinguallt, i opptrappende doser etter skjema. Brukes mot spasmer ved MS.



Marinol: Syntetisk cannabis (dronabinol). Kapsler er beregnet på kreftpasienter, mot smerte, kvalme og vekttap.



I de områdene i hjernen som regulerer disse symptomene er det spesielt mange endocannabinoidreceptorer. Derfor er indikasjonene vel de samme nå som for flere tusen år siden?

Effekter på symptomer

Smerte

Det er svak evidens for effekt på nevropatiske smerter og kramper. Det virker best for pasienter med milde plager, men må ofte kombineres med andre smertestillende.

På annen smerte kan det vises til lindring svarende til opptil 20-30 mg Morfin i døgnet, det vil si i nedre doseområdet for mange pasienter med «kreftsmerte». Det er ikke en medisin som kan brukes der intet annet virker. Den euforiske effekten er mer uttalt for cannabis, og er nok en effekt flere pasienter søker. Det er ikke vist effekt ved akutte smerter Leger i Israel og Canada som hyppig skriver ut cannabis sier de har problemer med å forstå bruken av det, og at de fleste midlene mangler standardiserte doseringer.

Kvalme

Cannabis har tidligere vært oppfattet som virksomt mot kvalme. Nyere medikamenter som 5-HT3 antagonister, gjerne sammen med glucocorticoider viser i undersøkelser bedre effekt. Noen ønsker likevel cannabis, og igjen kommer jeg tilbake til euforien som mulig årsak.

References

History of cannabis as medicine, a review
Revisita brasileira de psiquitra Vol 28 no2, Sao Paulo June 2006

Cannabis og cannabinoider ved kreft
NIFAB, samarbeid med Kreftforeningen

Medical cannabis and cannabinoid
Natalia Magaya Kolbermatten, Cam-cancer

Fakta om cannabis, hasj, marihuana
Helsenorge.no

Cannabis som medisin
Jørgen Bramness, Tidsskrift Den norske legeforening 02/2015

Anorexi

Cannabis er kjent for å endre sanseapparatet hva gjelder smak, lukt, hørsel og tildels syn. Dette er en mulig årsak til at mat frister mer med cannabis enn uten.

Generelt

Cannabisbrukere har tilnærmet lik score på individuelle spørsmål i Quality of Life-studier. De som er brukere har derimot bedre over-all score enn ikke-brukere.

Cannabis er tillatt til medisinsk bruk i Norge, men er lite brukt. Det er dyrt, og mange som har forsøkt registrert medisin synes den er lite effektiv. Det er også tillatt å importere cannabis til medisinsk bruk fra utlandet, så lenge det er utskrevet av lege, og det er skaffet tillatelse til import. Mengden er begrenset til en måneds forbruk om gangen. De må selv reise til utlandet for å kjøpe det, og stå for import. Det må medbringes godkjent dokumentasjon. Cannabisklubber i Spania, coffee-shops i Amsterdam og store utsalgsteder i flere amerikanske stater selger cannabis også ment for alternativ medisinsk bruk.



Cannabinoider i palliativ fase
RELIS 24.02.15

Patient education: Marijuana use and addiction
UpToDate Nov 5, 2017

Cannabis use and disorder
UpToDate Oct 2017

Sativex
NEL 10.11.2016

Medical Marijuanas: Efficacy, Toxicity and Legality
Wesley M. Durand and Tina Rizack
Asco Daily News, 2018 ASCO

Internasjonale erfaringer med HDR brakyterapi som monoterapi ved cancer prostatae



Prostatakreft er en av de vanligste kreftformene i vestlige land. I Norge får mer enn 5000 menn diagnosen hvert år og pasientene behandles på nesten alle landets sykehus, både av urologer og onkologer. Vi har godt etablerte internasjonale og snarlig oppdaterte nasjonale retningslinjer for utredning og behandling. Innvendig strålebehandling med lav-dose-rate brakyterapi (LDR-BT), det

vil si en permanent implantasjon av strålekilder, anses som opsjon ved lokalisert prostatakreft i mange land (European Association of Urology, National Comprehensive Cancer Network). De siste årene har høy-dose-rate brakyterapi (HDR-BT) enten som monoterapi, eller i kombinasjon med utvendig strålebehandling, vært i økning internasjonalt (1). I Norge har man ikke tatt i bruk LDR-BT.

Av Trude B Wedde, stipendiat og Wolfgang Lilleby, overlege
Avdeling for kreftbehandling, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus

Hva er brakyterapi?

I Norge utføres HDR-BT ved OUS Radiumhospitalet for pasienter med intermedieær- og høy-risiko prostatakreft. Denne behandlingsmetoden ble tatt i bruk i 2004 og så langt er nærmere 1000 menn behandlet. Behandlingen gis som 2 doser (boosts) HDR-BT à 10 Gy etterfulgt av utvendig strålebehandling (EBRT) mot prostata og vesikler til 50 Gy. Dette gir en 2 Gy Equivalent Dose (EQD2) på 102 Gy (dosen dersom den var gitt som 2 Gy's fraksjoner) og tilsvarende «Biologically Equivalent Dose» (BED) på 170 Gy. Under HDR-BT ligger pasienten i benholdere og via transrektal ultralyd identifiseres prostata, urethra og rektum. Det utføres interstitiell implantasjon av gjennomsnittlig

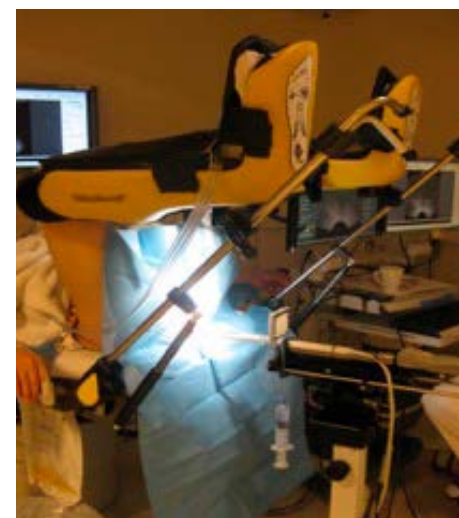
16 nåler som settes perinealt og strålekilden (iridium-192) blir plassert midlertidig inn gjennom nålene (figur 1-3) (2). Pasienten og omgivelsene er ikke stråleeksponert etter behandlingen. HDR-BT utføres i narkose slik at pasienten må ha god ECOG status, bør ikke ha stort prostata volum > 60 cc eller utbredt lokal sykdom (T3b-T4), tabell 1. Likeverdige alternativer til HDR-BT behandling ved lokalisert prostatakreft er utvendig strålebehandling (EBRT) alene og operasjon (prostektomi) (1).

Brakyterapi monoterapi

Økt kunnskap om strålebiologi (α/β ratio) og bedringen av EBRT på 90-tallet (IMRT) førte til at man kunne gi høyere stråledoser enn tidligere. Men høye doser ga bekymring

for at omkringliggende normalt vev ville få for høye doser som resulterte i alvorlige bivirkninger (3). Utviklingen av transrektal ultralyd gjorde det mulig å ta i bruk HDR-BT i behandlingen av prostatakreft og ga basis for kombinasjon med EBRT for å oppnå høye nok doser samtidig som man sparte rektum og blære.

I 1995 ble HDR-BT brukt som monoterapi for første gang i Japan. Behandlingen ble gitt som 8 fraksjoner over 5 dager til total dose 48 Gy. Året etter ble dosen økt til 54 Gy i 9 fraksjoner og inkluderte pasienter med både høy og intermedieær risiko. 5-års oppfølging av denne «førstegangsstudien» viste at biokjemisk residivfri sykdom var



Figur 1.
Pasienten ligger i litotomi posisjon (benholdere for gynekologisk leie).

83%, lokal kontroll 97% og total overlevelse 96% (4).

I tiden som fulgte ble det internasjonalt forsøkt flere variasjoner av fraksjoner og doser med gode resultater. Muligheten for doseeskalering medførte at flere sentre laget egne protokoller for HDR-BT monoterapi (5), ofte i kombinasjon med hormonbehandling etter standard retningslinjer for intermedieær- og høy-risiko sykdom.

Internasjonale pasientkriterier for inklusjon og eksklusjon er illustrert i tabell 1.

Fraksjonering og dosering

Både europeiske og amerikanske guidelines anbefaler minimum dose til PTV som selve dosen (6, 7). Vanligste fraksjoneringsregimer

i bruk i dag er 54 Gy i 6 fraksjoner eller 38 Gy i 4 fraksjoner. De siste årene har det blitt mer vanlig å bruke 2-4 fraksjoner og i noen tilfeller kun 1 fraksjon (19-21 Gy (5), tabell 3). Dosefallet for både LDR- og HDR-BT er raskt med < 10% dose til vev som ligger > 4 cm fra strålekilden (8).

α/β ratio brukes for å beskrive dose-respons av stråling til forskjellige vev. Prostata har en antatt lav α/β ratio (1.5-3), tilsvarende omkringliggende vev (3, 5). Det gir en indikasjon om at hypofraksjonering vil være en bedre behandling for prostatakreft (adenokarsinom) uten økning av sekveler (9, 10). Teoretisk vil HDR-BT ha potensiale til økt prostatakreft celledød og minimalisere strålerelaterte skader ved å øke den terapeutiske ratio. Dette vil være avhengig av fraksjonering, α/β ratio og BED (8).

Resultater

I motsetning til EBRT er HDR-BT en metode som ikke trenger korreksjonsmarginer for organbevegelse, pasientleie på benk eller teknisk usikkerheter i innstilling, det vil si CTV=PTV. Bevegelser av pasienten og prostata oppheves på grunn av indre fiksering av prostata og stråling som foregår fra innsiden (8, 11). Ved bruk av ekstrem hypofraksjonering vil feilkilder som hevelse i prostata, migrasjon av gullkorn og daglige variasjoner i blære- og rektumfylling ikke spille noen rolle på dosimetri (5).

Få studier av HDR-BT monoterapi er gjort med oppfølgingstid > 5 år. Demanes et al observerte 5-år etter behandling 99% sykdomskontroll, 97% fri for biokjemisk residiv (PSA nadir + 2 ng/ml), 99%

Tabell 1:

Inklusjonskriteria
T-stadier cT1-T2b N0M0 Gleason score ≤ 7 PSA ≤ 20 ng/ml
Eksklusjonskriteria
Kjertel størrelse > 70-80 cm ³ TUR-P siste 3 måneder IPSS > 20 Litotomi posisjon ikke mulig Anestesi ikke mulig Rektal eller vesikal fistula



Valg av behandlingsmodalitet må individualiseres og ta pasientens ønsker med i betraktningen.

metastasefri sykdom, 99% cancer spesifikk overlevelse og 95% total overlevelse (12). Men, de forskjellige fraksjoneringsregimene i bruk gjør direkte sammenligning mellom studier vanskelig. Generelt er det meget gode resultater for både biokjemisk residiv og overlevelse for pasienter med lav- og intermediær-risiko sykdom. Tabell 2 viser en oversikt over studier med fraksjoneringsregime og resultater.

Bivirkninger

HDR-BT, både som monoterapi og i kombinasjon med EBRT, er en behandlingsform som er godt tolerert for pasienter i samtlige risiko grupper (11, 13). Hauswald et al inkluderte 448 pasienter med lav- og intermediær-risiko sykdom i sin studie der HDR-BT ble gitt i median dose 43.5 Gy i 6 fraksjoner. 9% fikk hormonbehandling i tillegg. Det ble ikke

påvist bivirkninger fra tarm men 5% hadde grad 3-4 vannlatingsplager 6 år etterpå, hvor av en pasient ble diagnostisert med urethral-rektal fistula (14). Yoshioka et al observerte i 190 behandlede pasienter med intermediær- og høy-risiko sykdom (dosering 45.5-54 Gy i 7-9 fraksjoner) ingen grad 4 rektal plager og grad 3 vannlatingsplager i bare 2% (15). Jawad et al fant i 494 pasienter med lav- og intermediær-risiko sykdom lignende resultater med lite grad 4 rektal symptomer og vannlatingsplager i 1% (16). Noe høyere bivirkningsprofiler er registrert i en annen studie med 3-16% grad 3 vannlatingsplager etter 3 år (13). Morten et al utførte en randomisert fase 2 studie der de sammenlignet HDR-BT monoterapi gitt som 1 fraksjon à 19 Gy mot 13.5 Gy x 2. Begge modalitetene var godt tolerert men etter 12 måneder var vannlatingsplager

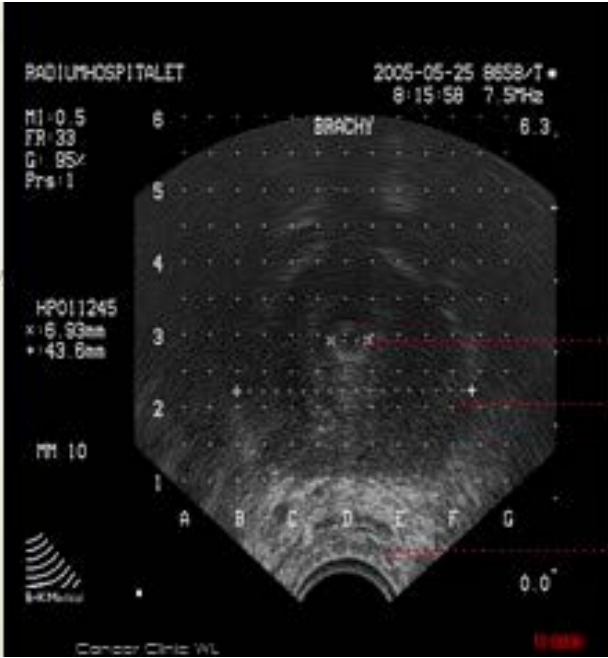
og erektil dysfunksjon høyere i 2-fraksjons armen (17).

Tabell 3 viser bivirkningsprofiler for flere store studier.

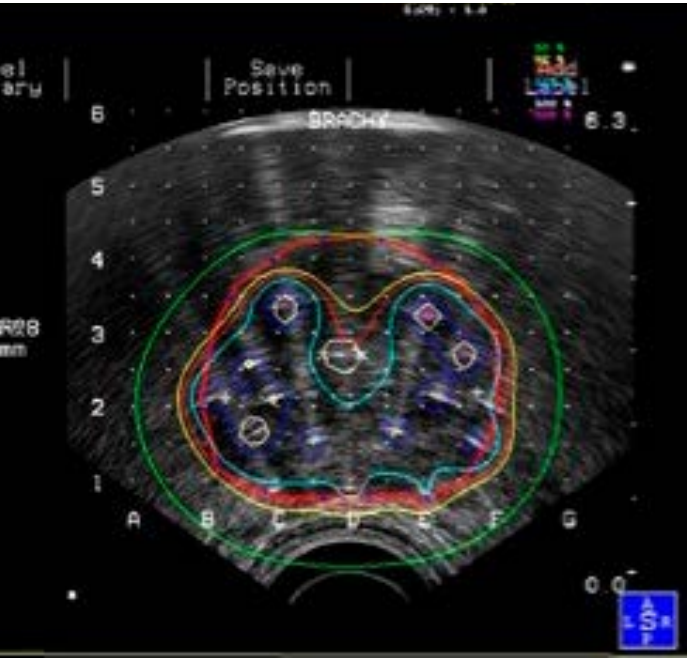
Diskusjon

Valg av behandlingsmodalitet må individualiseres og ta pasientens ønsker med i betraktningen. Pasienten må informeres grundig om potensielle bivirkninger for behandlingsvalgene. Både LDR- og HDR-BT har mer eller mindre samme overlevelsesserater sammenlignet med prostatektomi og EBRT for de individuelle risiko gruppene (etter retningslinjene for behandlingen).

Antall fremmøter til behandling for pasienten vil være færre ved HDR-BT



Figur 2. Transrektal ultralyd som viser urethra, prostata og rektum (markert som røde linjer)



Figur 3. Isodosene og inntegnet prostata

(både monoterapi og i kombinasjon med EBRT) sammenlignet med EBRT alene. Både LDR- og HDR-BT har en kostnadssparende effekt sammenlignet med EBRT. Innkjøp av utstyr er «billig» sammenlignet med en Lineær Akselerator (linac) og for HDR-BT kan strålekildene brukes mange ganger. Ved bruk av HDR-BT monoterapi vil kostnadene være enda lavere, spesielt dersom man bruker 1-2 fraksjoner (8).

HDR brakyterapi monoterapi i Norge

Siden 2013 har 14 pasienter med intermediær prostatakraft blitt behandlet med HDR-BT monoterapi ved OUS Radiumhospitalet. Pasientene hadde spesielle indikasjoner (Crohn's sykdom, muskel og skjelett sykdom) og fikk 14 Gy x 2 utenfor protokoll. Etter 5-års observasjon

har ingen pasienter hverken biokjemisk residiv eller metastatisk sykdom. Ingen er døde. Pasientene selv rapporterer lite plager etter behandlingen, hverken akutte eller sene bivirkninger. Men, det er et viktig prinsipp at pasienter skal behandles innen protokoll og vi håper å kunne få på plass et behandlingstilbud med HDR-BT monoterapi i løpet av det neste året.

Konklusjon

Til tross for begrenset langtidsdata for overlevelse har HDR-BT monoterapi blitt økende brukt internasjonalt. Ved OUS Radiumhospitalet har vi kun begrenset erfaring med HDR-BT monoterapi men så langt ser det ut til å være en behandlingsmetode som vil kunne ha store fordeler for enkelte pasienter. Internasjonale retningslinjer forbeholder HDR-BT monoterapi til pasienter med

lav- og intermediær prostatakraft selv om begrensede gode resultater også er vist for høy-risiko sykdom. Behandlingen er generelt godt tolerert og for aktuelle pasienter (f.eks. Crohn's sykdom) bør denne behandlingsmetoden vurderes og pasienten henvises.

Tabell 2: Sykdomskontroll etter HDR-BT monoterapi

Forfatter (referanse)	År	Antall (n)	Dose	Oppfølging (år)	Lokal kontroll (%)	PSA PFO (%) Risiko gruppe	MFO* (%)	CSO* (%)	TO* (%)
Barkati et al	2012	79	10-11.5 Gy x 3	3.3	99	88 (int)	-	-	-
Demanes et al	2010	157	7 Gy x 6	5.2	99	97 (int)	99	99	95
Ghadjar et al	2009	36	9.5 Gy x 4	3	-	100 (lav+int)	-	-	-
Hoskin et al	2012	55	8.5-9 Gy x 4	4.5	-	95 (int) 87 (høy)	-	-	-
Mark et al	2010	317	7.5 Gy x 6	8	-	88 (int)	-	-	-
Martinez et al	2010	141	9.5 Gy x 4	5.2	99	97 (lav)	99	99	95
Prada et al	2012	40	19 Gy x 1	1.6	100	100 (lav) 88 (int)	98	98	98
Rogers et al	2012	284	6 Gy x 6	3	100	94 (int)	99	100	98
Yoshioka et al	2011	111	6 Gy x 9	5.4	97	85 (lav) 93 (int) 79 (høy)	-	87	96
Zamboglou et al	2013	492	9.5 Gy x 4	4.4		95 (lav) 93 (int) 93 (høy)	-	-	97.5

* lav=lav risiko sykdom, int=intermediær risiko sykdom, høy=høy risiko sykdom, PFO=progresjons-fri-overlevelse (biokjemisk kontroll), MFO=metastase-fri-overlevelse, CSO=cancer-spesifikk-overlevelse, TO=total-overlevelse

Tabell 3: Rapporterte bivirkninger etter HDR-BT monoterapi

Forfatter (referanse)	År	Antall (n)	Risiko gruppe*	GU grad 2 (%)	GU grad 3 (%)	GI grad 2 (%)	GI grad 3 (%)	ED (%)
Barkati et al	2012	79	lav-int	2-6	2-4	0-3	0	43
Demanes et al	2011	157	lav-int	10	3	1	0	-
Ghadjar et al	2009	36	lav-int	25	11	6	0	25
Ghilezan et al	2012	50	lav-int	16	1	1	1	-
Hoskin et al	2012	55	int-høy	33-40	3-16	4-13	0-1	-
Mark et al	2010	317	lav-høy	3.2	0	1.3	1	-
Martinez et al	2010	141	lav-int	15-43	0	6.5	0	20
Prada et al	2012	40	lav-int	0	0	0	0	-
Rogers et al	2012	284	int	1.5	0.6	0	0	17.4
Yoshioka et al	2011	112	lav-høy	7	1	6	2	-
Zamboglou et al	2013	141	lav-høy	15.6	9.2	0	0.7	11.1

* lav=lav risiko sykdom, int=intermediær risiko sykdom, høy=høy risiko sykdom, GU=genitourinary, GI=gastointestinal, ED=erekttil dysfunksjon

References

1. Nagore G, Lopez Guerra JL, Krumina E, Lagos M, Ovalles B, Miro A, et al. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: A prospective toxicity evaluation of a one day schedule including two 13.5Gy fractions. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2018;127(2):219-24. Epub 2018/04/08. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.022. PubMed PMID: 29625808.

2. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *Jama*. 2018;319(9):896-905. Epub 2018/03/07. doi: 10.1001/jama.2018.0587. PubMed PMID: 29509865.

3. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2014;13(6):529-41. Epub 2014/08/03. doi: 10.1016/j.brachy.2014.03.002. PubMed PMID: 25085454.

4. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(2):469-75. Epub 2010/07/22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.013. PubMed PMID: 20646858.

5. Tselis N, Hoskin P, Baltas D, Strnad V, Zamboglou N, Rodel C, et al. High Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Localised Prostate Cancer: Review of the Current Status. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2017;29(7):401-11. Epub 2017/03/28. doi: 10.1016/j.clon.2017.02.015. PubMed PMID: 28341241.

6. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert F-A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;107(3):325-32. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.002.

7. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):20-32. Epub 2012/01/24. doi: 10.1016/j.brachy.2011.09.008. PubMed PMID: 22265435.

8. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nature reviews Urology*. 2017;14(7):415-39. Epub 2017/07/01. doi: 10.1038/nrurol.2017.76. PubMed PMID: 28664931.

9. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(1):89-94. Epub 2012/06/02. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.004. PubMed PMID: 22652106; PubMed Central PMCID: PMCPMC3556929.

10. Tucker SL, Thames HD, Michalski JM, Bosch WR, Mohan R, Winter K, et al. Estimation of alpha/beta for late rectal toxicity based on RTOG 94-06. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(2):600-5. Epub 2011/03/08. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.080. PubMed PMID: 21377288; PubMed Central PMCID: PMCPMC3163802.

11. Lilleby W, Tafford G, Raabe NK. Implementation of high-dose-rate brachytherapy and androgen deprivation in patients with prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(3):933-9. Epub 2011/12/06. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.028. PubMed PMID: 22138456.

12. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(5):1286-92. Epub 2011/02/12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.015. PubMed PMID: 21310546.

13. Hoskin P, Rojas A, Lowe G, Bryant L, Ostler P, Hughes R, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy Alone for Localized Prostate Cancer in Patients at Moderate or High Risk of Biochemical Recurrence. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2012;82(4):1376-84. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.031.

14. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, Wang P-C, Park S-J, Van T, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2016;94(4):667-74. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2290.

15. Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, Seo Y, Okubo H, Yamaguchi H, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer: Clinical Results for a Median 8-Year Follow-Up. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;94(4):675-82. Epub 2015/08/05. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.044. PubMed PMID: 26238951.

16. Jawad MS, Dilworth JT, Gustafson GS, Ye H, Wallace M, Martinez A, et al. Outcomes Associated With 3 Treatment Schedules of High-Dose-Rate Brachytherapy Monotherapy for Favorable-Risk Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2016;94(4):657-66. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.011.

17. Morton G, Chung HT, McGuffin M, Helou J, D'Alimonte L, Ravi A, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5Gy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2017;122(1):87-92. Epub 2016/11/09. doi: 10.1016/j.radonc.2016.10.019. PubMed PMID: 27823821.

18. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):362-8. Epub 2010/12/15. doi: 10.1200/jco.2010.31.7305. PubMed PMID: 21149658.

How can microbiome affect the urinary tract?



Urine microbiome: A new paradigm in urogenital infections and diseases

Av: Prof. Truls E. Bjerklund Johansen, Dept of Urology, Oslo University Hospital
Dr. Vitaly Smelov, IARC WHO Prevention and Implementation Group, Lyon, France
Co-authors: Kurt Naber (Germany) and Florian Wagenlehner (Germany)

A paradigm shift

Until recently the generally accepted paradigm implied that urine of healthy people is sterile. In case of urinary tract infection (UTI) a significant bacteriuria is estimated by the number of colonies of known uropathogens (Figure 1).

In the meantime numerous studies have shown that many different microorganisms might be detected in the urine of practically all healthy people, if cultured on specially enriched media (1,2). Further, the development of metagenomic sequencing technologies (MGS) and the introduction of bioinformatics enabled us to analyze complete genomes of microorganisms and brought us into the omics era (Figure 2) (3). The word microbiome was introduced to describe the “characteristic microbial community occupying a reasonably well defined habitat which has distinct physico-chemical properties. The term not only refers to the micro-organisms involved but also encompasses their theatres of activity” (4).

Man’s urine meets the criteria for being a habitat with its own microbiome. We have learned that the urogenital tract in healthy people might harbor genomes from more than a hundred different micro-organisms. This information challenges our reference points and the principles for classification of diseases of the urogenital tract (5).

Disease classification

Symptomatic UTIs are defined as a host reaction by way of symptoms, findings of white cells or other immune reaction mediators as well as evidence for the presence of a causative pathogen. By early consensus, the significant number of pathogens was set at 10^5 colony forming units per milliliter (6). This number is modified by the clinical situation, the sampling technique and the identity of the suspected pathogen, for example a CFU of 10^2 is considered significant when urine is sampled by suprapubic puncture (7,8). In general, the critical number of CFUs has been lowered with time and for tuberculosis, we use to say that detection of a single bacillus is enough to diagnose the disease. Importantly, the lower the colony counts, the higher the likelihood of contamination.

Some urological diseases have been defined by the presence of micro-organisms (urethritis, prostatitis, cystitis, pyelonephritis, sepsis), others by the absence of micro-organisms (overactive neurogenic bladder, female urethral syndrome, bladder pain syndrome/interstitial cystitis and chronic pelvic pain syndrome/ chronic inflammatory prostatitis), and others again by the evidence of a host immune response (white cells in EPS of chronic prostatitis IIIa, Mast cell response in interstitial cystitis). As extended cultures and sequencing studies demonstrated the

presence of micro-organisms in healthy people and in diseases where the diagnosis is based on “sterile urine”, we had to acknowledge that the concept of sterile urine was a myth (5).

However, sequencing technologies do not tell if genomes in the urine stem from living or dead micro-organisms and clinicians must keep in mind that antibiotics are only effective against living organisms. From a clinical perspective the term “sterile urine” might therefore be replaced by “being without significant numbers of culturable uropathogens”. Interestingly, the EAU Section of Infections in Urology (ESIU) classification of UTI from 2010 is the only classification that considers treatability by antibiotics as a criterion for severity assessment (9). This classification is therefore in a good position to be developed further depending on new findings about the role of the microbiome in various urological diseases (10).

The host reaction

The symptom language of the lower urinary tract is very much the same in diseases thought to have different etiology and most symptoms can be explained as a host reaction. As metagenomic sequencing reveals that the presence of micro-organisms in the genitourinary tract is very diverse and varies with sex, age and sexual activity, the interplay between the genes of the micro-

Figure 1. Outcome of culture. Colonyforming units of E.coli in a Petri dish diagnosed by inspection



organisms and the host is becoming more interesting.

From the field of infections we know that the host reaction is precipitated by micro-organisms invading urothelial cells or the blood stream. In patients with symptomatic UTI, there is a strong correlation between urinary IL-8 levels and urinary neutrophil numbers (11). Children prone to develop pyelonephritis have lower expression levels of chemokine receptors (CXCR1) than healthy controls and multiple mutations in the *CXCR1* gene have been identified (12).

Mice that are lacking toll like receptor 4 (TLR4) do not develop inflammation and symptoms of UTI if they are challenged with uropathogenic *E. coli*. Likewise, it has been shown that children with dysfunctional TLR4 due to gene polymorphism are susceptible to develop asymptomatic bacteriuria (ABU) with a low inflammatory response rather than symptomatic infection (13).

Details of the immunological host response provide evidence for a genetic predisposition towards development of UTI and ABU. As this information is being unveiled our scientific focus is moving from identification of single uropathogens in the diagnosis of infections to the role of genes from bacteria and viruses in the pathogenesis of urological diseases in general.

Carcinogenesis

We have known since long that there is a relationship between infections and cancer like in *Helicobacter pylori* and gastric cancer; Epstein-Barr virus and Non-Hodgkin’s and Burkitt’s lymphomas; and Human herpes virus 8 and Kaposi sarcoma. Within the genitourinary tract there is a relation between *Schistosoma hematobium* and bladder cancer and between Human Papilloma Virus and several urogenital cancers. A relevant clinical experience is that immune deficiency increases the risk of developing both infections and cancer in the genitourinary tract.

There are many similarities between sexually transmitted infections and cancer in terms of invasion, spread through lymphatic vessels to regional lymph nodes and through blood vessels to distant organs. Years of latency and resistance to effective drug treatment are seen in both infections and cancer.

Carcinogenesis may be caused by DNA from microorganisms exploiting the host cellular machinery for transcription and replication thereby interfering with genetic and epigenetic control mechanisms for differentiation and proliferation. These mechanisms are well described for HPV where there is latency of 10-30 years between infection and the manifestation of a malignant tumor and where an effective

vaccine is now available (14). Another mechanism which is met with increasing interest in prostate cancer is the effect of chronic inflammation which may cause DNA damage through oxidative stress and reactive oxygen species (15). As for infections, polymorphisms of cytokine genes have been suggested as risk factors for prostate cancer development, and significant associations have been observed between prostate cancer and promoter variants in VEGF, IL8 and IL10 (16).

TLRs with its 10 subtypes have a key role in angiogenesis, neoplasia and inflammatory response. TLRs interplay with DAMP (damage-associated molecular pattern) and PAMP (pathogen-associated molecular pattern) from both tumor and non-tumor micro-environments and TLRs appear to be a commonality in the pathogenesis of infection and cancer (17). Numerous studies are exploring the possibilities of TLR activation to enhance the immune response and TLR inhibition to induce tolerance and decrease cancer-promoting gene activation in different malignant tumors (18). Furthermore, micro-organisms and prostate cancer cells have evolved similar strategies to evade destruction by responding to environmental pressure and both are undergoing selective evolution through genetic change.

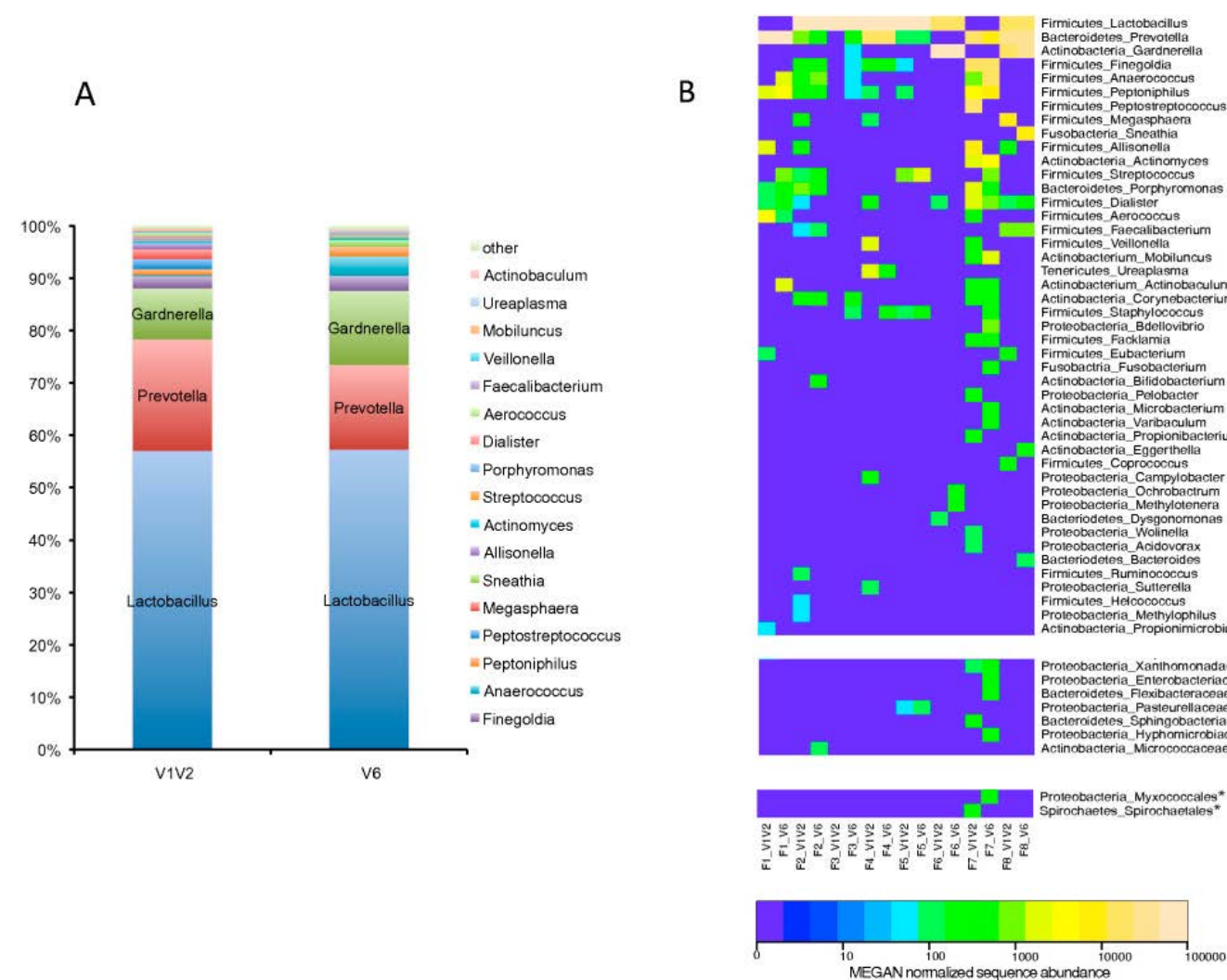


Figure 2.
Outcome of 16S rDNA sequencing. Bacterial genera detected in healthy female urine. Reprinted from (3)
A: Comparison of healthy female urine bacterial genera abundance determined by sequencing 2 different hypervariable 16S rDNA regions, V1V2 and V6. Relative abundance of 18 major bacterial genera found in the sequence pool of eight different urine samples are shown for the two 16S rDNA regions. Groups denoted "other" represent minor groups classified. Y-axis represents relative abundance. **B:** Heat map showing the relative abundance of bacterial genera across urine samples of eight healthy females. Genera denoted as phylum-genus, samples denoted as sample number_V1V2 or V6. Taxa marked with asterisk (*) could not be assigned to any genera, and are shown at the lowest common taxon: family and order. Color intensity of the heat map is directly proportional to log10 scale of the abundance normalized sequence data as done by MEGAN.

The role of genomes of micro-organisms in urinary tract carcinogenesis has become a research era of explosive growth which is triggered by metagenomic sequencing.

Antibiotic treatment

Genomes from lots of bacteria and viruses may now be detected in urine and expressed prostatic secretion in healthy individuals. These genomes most likely stem from bacteria or viruses within the urothelial cells. From studies with enhanced culture techniques, we know that

many microorganisms are alive and hence may be killed by antibiotics. It is largely unknown how the different microorganisms interact, but some commensals do prevent uropathogens from dominating the battlefield. A protective effect of commensals is supported by the negative effects of antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria in women (19). This is also the principle behind probiotic treatment with lactobacilli and bladder instillation treatment with apathogenic types of E.

coli to prevent recurrences of UTI with uropathogenic E. coli (20).

All bacteria that are exposed to antibiotics may develop resistance, not just the causative pathogens in UTI. There is also a risk that members of the normal human microbiome become extinct for certain periods of time. Recognition of the big diversity of micro-organisms makes it clearer to us that using broad spectrum antibiotics for prophylaxis and treatment is to shoot sparrows with cannons. This is

the rationale for recent studies on treatment of UTI with anti-inflammatory drugs only, for phytotherapy and for the development of antibodies against specific types of uropathogens. Moreover, the frequent use of antibiotics has strikingly been associated with an elevated risk of some malignancies (21).

Future research

The concept of a urine microbiome has introduced a new paradigm in our understanding of urogenital infections and urological diseases in general. Our focus is shifting from pathogens to genes and the microbiome in general and numerous questions arise. When do all the different microorganisms enter the urinary tract, when are they alive, what is their interaction

with each other and what is their role in the development of infections, stones, cancer, and other urological diseases? What is the effect of antibiotic prophylaxis and antibiotic treatment on the microbiome? A vast new research field is waiting to be explored.

References

1. Hilt E, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger P: Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 871–876.
2. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, Gudima IA, Naber KG. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urologia Internationalis* 2015;94(4):445-52
3. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol.* 2011 (Nov 2);11:244. doi: 10.1186/1471-2180-11-244.
4. Lederberg, J; McCray, AT (2001). "Ome Sweet 'Omics-a genealogical treasury of words". *Scientist*.2001;15:8
5. Smelov V, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Letter to the Editor: Diagnostic Criteria in Urological Diseases do not Always Match with Findings by Extended Culture techniques and Metagenomic Sequencing of 16S rDNA. *The Open Microbiology Journal* 2016;10:23-26
6. Kass EH. Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infections of the urinary tract. *Am J Med* 1955;18:764-7817
7. EAU Guidelines on Urological Infections M. Grabe (Chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen, T. Cai (Guidelines Associate), M. Çek, B. Köves (Guidelines Associate), K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt (<http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>). European Association of Urology, 2015
8. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK: Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *New Engl. J Med* 1982;307:463-468
9. Bjerklund Johansen TE, Botto H, Cek M et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *IJAA* 2011;38(Suppl):64-70
10. Smelov V, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *Eur Urol Suppl.* 2016;15:71-80
11. Benson M, Jodal U, Agace W, Andreasson A, Mårild S, Stokland E, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 1996;174:1080-4
12. Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Svanborg C. Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. *J Infect Dis.* 2001;183 Suppl 1:S56-60.
13. Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 2007;196(3):475-84.
14. Mûnger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol* 2004; 28 (Nov):11451-11460
15. Bardia A, Platz EA, Yegnasubramanian S, demarco AM, Nelson WG. Anti-inflammatory drugs, antioxidants, and prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:419-26
16. McCarron SI, Edwards SP, Evans PR, Gibbs R, Deamaley DP, Dowe A et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer res* 2002;62:3369-72
17. Jounai N, Kobiyama K, Takeshita F, Ken J, Ishii KJ. Recognition of damage-associated molecular patterns related to nucleic acids during inflammation and vaccination. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 168. doi:10.3389/fcimb.2012.0016818
18. Steinhagen F, Kinjo T, Bode C, Klinman DM. TLR-based immune adjuvants. *Vaccine* 2011;29(17):3341-3355
19. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, Malossini G, Boddi V, Bartoletti R. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(6):771-7
20. Wullt B, Sundén F. Asymptomatic bacteriuria with the model strain *Escherichia coli* 83972 protects against symptomatic urinary tract infections. In: Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns C, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund-Johansen TE, eds. *Urogenital infections. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology–International Consultation on Urological Diseases*, 2010:314–8
21. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yu-Xiao Yang. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation – Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer* 2015;51:2655-2664

Note from editor: This article was previously published in European Urology Today, EAU's 2017 Congress News.

Leger gjør feil



Å være lege er ikke bare en jobb, det er noe man er, det er en del av vår identitet. Jobben er krevende men i høyeste grad også meningsfull. I onkologi kan lidelsestrykket være høyt, og vi må gi mye av oss selv i møtet med alvorlige syke pasienter og familier i krise. Onkologi er komplekst. Behandlingsarsenalet er bredt, potensialet for bivirkninger og komplikasjoner er stort. Det er høye krav til faglig og emosjonell kompetanse, som empati, forståelse og nærhet. Samtidig er det ofte travelt med høyt pasienttrykk over lang tid, og mange oppgaver med korte frister. Vi gjør så godt vi kan. Likevel skjer det feil. Det er menneskelig å feile sies det– men ikke hvis du er lege. Det en ingen aksept for det – hverken fra pasienter, pårørende eller samfunnet generelt. Ikke fra systemet eller kollegiet heller – vil noen si. Gjør vi feil risikerer vi å miste alt. Det vet vi alle, men vi rasjonaliserer det vekk for å kunne fungere i arbeidshverdagen. Vi vet svært lite om hvordan norske leger lever med feil som begås og frykten for å begå dem. Et teppe av stillhet og tabu dekker godt over denne siden av jobben vår - i sterk kontrast til målet vi har om åpenhetskultur. Dette gjør at vi mister muligheten for viktig lærdom og dermed et viktig aspekt i kvalitetssikringsarbeid, men vi mister også muligheten for å gi og få kollegial støtte i potensielt svært krevende situasjoner.

Av Kathrine F. Vandraas, lege i spesialisering, Avd. for kreftbehandling, Kreftsenteret, Ullevål, Oslo universitetssykehus

Da jeg var fersk LIS tok jeg i mot en mann på sengepost med aggressiv inkurabel kreftsykdom. Han orket ikke mer strålebehandling og kjemoterapi poliklinisk, han følte seg slapp og kvalm. Jeg tok anamnese og undersøkte han. Han klaget over ryggsmarter, men det hadde han hatt gjennom mange år, og han hadde blitt kvalm etter å ha fått smertestillende den dagen. Da jeg så han virket han ganske kjekk, vitalia var normale, buken var bløt og uømt ved palpasjon. Blodprøvene var også normale. Jeg tolket det dithen at han var sliten av behandlingen og kvalm på grunn

av opioider og kjemoterapi. Jeg forordnet antiemtika, iv væske, snakket med hans kone, gav rapport til påtroppende nattevakt og gikk hjem for dagen. Da jeg kom på jobb dagen etter ble det rapportert et mors på avdelingen – pasienten hadde dødd av et perforert aortaaneurisme.

Kjenner du igjen følelsen? Frykten for å ha gjort noe feil. Det er som en stor, mørk stein faller ned i magen, man blir uvel og kvalm. Man blir lettere panisk, finner en pc, slår opp journalen, leser gjennom det som er gjort, skrevet – har vi ryggen fri,

er vi flere om samme feilvurdering, er det systemsvikt? Eller er det bare du som rett og slett har gjort en feil? Hva gjør du da? Ringer du noen? Går du inn til en kollega på nabokontoret? Eller krummer du nakken, bærer det med deg videre uten å luften det? Ikke så lett å snakke om det hjemme heller kanskje – jobber man ikke som lege selv er det kanskje ikke så lett å forstå.

Jobber du på sykehus vil du være involvert i en alvorlig pasienthendelse før eller siden. Det er langt mer sannsynlig å dø på sykehus som følge av en feil, enn å dø i trafikken (1).



Så langt i 2018, har Pasientskadeerstatning utbetalt over 230 millioner kroner i erstatning til pasienter etter feilbehandling (2). I Norge har Legeforskningsinstituttet analysert data fra Legepanelet, et representativt utvalg av mer enn tusen leger, med henblikk på omfanget og konsekvenser av å gjøre feil. Av disse oppgav 28 % i 2008 at de hadde vært involvert i hendelser med alvorlig utfall for pasienten. Menn i kirurgiske disipliner hadde høyest risiko. Å snakke med kollegaer om etisk eller profesjonell uakseptabel atferd ble anført å være vanskelig for mer enn halvparten av de spurte (3). I en oppfølgingsstudie som ble publisert i fjor, var antall leger involvert i feil økt til 35 %. Alt i alt hadde 27 % av legene inkludert i studien blitt meldt til Helsetilsynet (4). Konklusjonen er altså at det er vanlig å gjøre feil og forekomsten kan se ut til å øke. I 2017 ble 399 saker meldt til Helsetilsynet, de aller fleste sendt fra fylkesmannen som på sin side avslutter majoriteten av klagesaker som mottas. Det vites ikke hvor mange saker leger melder om seg selv eller kollegaer, men det er trolig store mørketall. Kunnskapssenteret har uttalt at så mange som 7000 dødsfall på norske sykehus burde vært undersøkt nærmere, og at kun en brøkdel blir meldt til Helsetilsynet.

Onkologi er i særstilling

Onkologi er i en særstilling hva gjelder feil. Vi er nesten topp på antall klagesaker til NPE i forhold til spesialitet, kun bak ortopedene – og sammen utgjør disse to spesialitetene mer enn halvparten av klagen NPE mottar. Vi er også i en særstilling fordi konsekvensen av feil kan bli særlig alvorlig gitt kreftsykdommens natur og bruk av potensielt bivirkningsbefengt behandling. Ser man på årsakene til klagen, er det en årsak som er langt hyppigere for onkologi enn for andre spesialiteter; feiltolkning av prøvesvar eller klinisk undersøkelse. Dette er en type feil der den menneskelige faktoren er viktig, og det belyser den iboende usikkerheten knyttet til mange avgjørelser vi tar. Vil pasienten ha nytte av mer behandling? Vil hun tåle en linje til med kjemoterapi? Representerer funnet på CT progresjon eller behandlingsrespons? Slike feil kan være lettere å leve med i ettertid hvis avgjørelsen eller behandlingsvalget er gjennomtenkt og gjort i beste hensikt. Noen vil kanskje si at dette er en del av det å være onkolog.

Så er det feil som rett og slett er uhell, forglemmelser og forvekslinger, og feil knyttet til mangel på kunnskap. Felles

for disse feilene er de som regel går ofte hånd i hånd med systemsvikt. Tenk på alle store og små avgjørelser du tar i løpet av en dag. Kan vi gi pasienten en valium før strålebehandlingen? Ja sier du på telefonen, uvitende om pasientens allergi mot benzodiazepiner. En nyansatt LIS som forordner feil dose cellegift – ja det er hennes signatur på forordningen, men hva med mangelen på opplæring? Og de manglende rutinene? Og hva med den manglende tryggheten for å kunne varsle fra? Innimellom gjør vi absolutt alt vi kan for å sikre god og rett pasientbehandling, og så blir det forferdelig feil likevel. Det er lett å tenke at feil kun rammer inkompetente leger. Men det er selvsagt feil. Feil kan ramme uavhengig av erfaring og kompetansenivå. Jeg tør påstå at majoriteten av leger tar kravet til kompetanse på ytterste alvor. Antagelsen om at vi gjør færre feil med økende erfaring, er trolig også feil – med erfaring kommer også mer ansvar, og med ansvaret følger flere vanskelige avgjørelser i krevende situasjoner. Det som derimot synes å stemme er at med alder og erfaring følger en forventning om at du i enda større grad skal mestre feil som skjer, og tåle å stå i det alene.



Fryktkultur er det absolutt mest ødeleggende man kan ha i denne sammenheng

Legen er også et offer

En klok kollega sa til meg at så lenge man er flink og gjør alt rett så er det godt å være sykehuslege, man er del av et inkluderende og særdeles viktig kollegialt fellesskap kjennetegnet av høy grad av kompetanse, respekt og anseelse. Men gjør man feil, da står man alene. Konsekvensen av å gjøre feil som lege kan få konsekvenser både profesjonelt og personlig. Med førsteside-oppslagene kan man bli offentlig «dømt» uten alltid mulighet for å gi nyansering eller tilsvaer. Noen vil oppleve seg utstøtt av kollegiet, at de ikke får støtte fra ledelse og systemet de er en del av, noe som kan føles urettferdig eller rent feil. Noen vil oppleve å miste tillitt og anseelse, miste jobben i verste fall. Man kan måtte gå gjennom krevende prosesser med tilsynsmyndigheter og oppleve å bli sanksjonert, man kan bli fratatt lisensen. I ytterste konsekvens kan man bli strafferettslig forfulgt og risikere tiltale for drap. Parallelt med dette kan man bli dypt traumatisert selv og gjennomgå en form for identitetskrise. Man kan miste selvtilitten, følelsen av respekt og anseelse i kollegiet. Hvis jeg ikke er den legen jeg trodde jeg var, hvem er jeg da? Dette kan gi seg uttrykk som depresjon, angst, posttraumatisk stress lidelse, og det er også rapportert økt risiko for suicid. Dette har ledet frem til begrepet «second victim», som beskriver legen som et sekundæroffer i slike saker og reflekter hvor dyptgående sog skjebnesvangre slike hendelser kan være. Dersom man i en slik situasjon ikke opplever støtte fra kollegiet og systemet man jobber i, kan det legge betydelig sten til byrden og forsterke disse følelsene. I den norske studien referert til innledningsvis, oppgav 20 % av legene at de ikke hadde fått støtte fra kollegaer etter hendelsen.

Hvorfor så vanskelig å snakke om?

I første paragraf av «Etiske regler for leger», som medlemmer av den norske legeforening er forpliktet til, står det at vi skal verne om menneskets helse. Når vi begår feil bryter vi med denne grunnleggende rettesnoren for virket vårt. Men vi bryter også med noe grunnleggende i oss selv; ønsket om å mestre, «å være flink», å fremstå med kontroll og kompetanse. Det er kanskje nettopp fordi det går så fundamentalt på tvers av det vi ønsker å utrette som leger og mennesker, at det å gjøre feil er forbundet med så stor skam, og følelse av skyld og ansvar. Det er kanskje også grunnen til at vi ikke snakker om det. Det er ikke tilfeldig hvem som blir leger. Vi er en selektert gruppe med mange skolelys og oppvakte sjeler, vant til å fikse det aller meste. Kanskje har man aldri opplevd en skikkelig nedtur før. Det ligger i legeyrkets natur en forventning om at vi skal mestre arbeidshverdagen. Når vi ser rundt oss i kollegiet kan man få følelsen av at alle takler hverdagen på stående fot uten tvil eller feil. Dette kan skape en ond sirkel av stillhet.

Det å ikke varsle er også en konsekvens av at vi står i risiko for å miste alt. Dette på tross av at vår varslingsplikt i henhold til «Lov om Helsepersonell», og at vi vet at åpenhet ovenfor pasient og pårørende er viktig, og riktig i henhold til god medisinsk praksis. Frykt for «straff» fra ledelsen, kollegaer og samfunnet, er trolig en viktig årsak til at «stillhetskulturen» råder. Kombinasjonen korte vikariater, lav forutsigbarhet for egen stilling, og liten tid til opplæring, spiller sannsynligvis også en rolle for yngre leger. Men dessverre vet vi alt for lite om disse mekanismene da det knapt er gjort noe forskning i norsk skala på emnet.

En åpenhetskultur kjennetegnes av trygghet og lav terskel å lufte egne feil, «nesten-feil», observerte feil hos kollegaer og kritikkverdige forhold generelt. Ville du beskrevet arbeidsplassen din med et slikt ordlag?

Fra stillhet til åpenhet

Hvordan man får dette til er et stort og viktig spørsmål. Det krever en kulturendring som må starte allerede på medisinstudiet. Ved Universitetet i Oslo har de mot slutten av utdanningen et seminar om risiko for å gjøre feil og håndtering av feil. Jeg kjenner ikke til om tilsvarende finnes ved de andre universitetene. I beste fall må dette beskrives som en sped begynnelse. Selv erfarte jeg under studiet kun å høre anekdoter fra erfarne klinikere om deres «private kirkegård» og forsikringer om at vi alle kom til å gjøre feil. Så ble det stille. Formalisert undervisning og diskusjon rundt håndtering av feil bør være en integrert del av medisinstudiet, og det bør være en formalisert del av spesialiseringen. For å bli spesialist kreves mange kurs, og i ny spesialiststruktur (som beskrives nærmere i denne utgaven av Onknyt) legges det stort fokus på oppnåelse av definerte læringsmål. Ingen av disse tar spesifikt for seg risiko for og håndtering av feil. Det er et krav om regelmessig veiledning, men innholdet i veiledningen er ikke godt nok formalisert. Dette kunne vært en verdifull arena for yngre kollegaer for å lufte vanskelig situasjoner de står i. Mange kreftavdelinger har psykiatriveiledning for LIS, og denne tematikken burde vært et fast punkt på agendaen.

Feil som går videre til Helsetilsynet fra egen avdeling må gjennomgås i plenum. Dette kan gjøres uten at noen føles seg som «syndebukk» - hvis man har fokus på læringspotensialet som ligger i disse sakene, og systemet fremfor enkeltpersoner. Noen avdelinger lykkes bedre enn andre på dette området. Lokal ledelse har mye å si. En leder som starter morgenmøtet med å dele av egne opplevelser og feil legger terskelen lavt for at andre kan gjøre det samme. Fryktkultur er det absolutt mest ødeleggende man kan ha i denne sammenheng.

Overleger har ingen formaliserte tilbud til veiledning på jobb. Mange lufter nok krevende situasjoner med kollegaer, gjerne innenfor samme seksjon eller den man deler kontor med, og man skal ikke undervurdere betydningen av dette. Lokalt arbeidsmiljø og følelse av kollegial støtte blir derfor desto viktigere. Mer overordnet finnes generelle tilbud til leger; Legeforeningen tilbyr kollegastøtte ordninger som Lege-til-Lege og man har steder som Villa Sana, som tilbyr rådgivning og støtte blant annet etter opplevelser knyttet til feil. I følge Tron Svagård, som er leder der, er derimot dette en mindre vanlig årsak til at leger tar kontakt med dem. Dette kan reflektere at

det sitter langt inne for erfarne leger å dele i plenum de opplevelser de har og eventuelle feil de gjør. Det trengs mer forskning og dybdekunnskap om denne delen av jobben vår. Pasienten jeg hadde som fersk LIS, som døde brått den natten, hadde et kjent aortaaneurisme over mange år som ikke hadde blitt erkjent i forbindelse med kreftbehandlingen. Han skulle ikke opereres for det og ville dødd av det selv om jeg hadde tenkt tanken da jeg tok i mot han. Men på grunn av meg fikk han ikke en rolig, verdig avslutning på livet. Natten var preget av kaos, mange ulike leger, forvirring og uro inntil man erkjente situasjonen. Både han og hans kone må ha vært redde og utrygge. Jeg klandret meg selv for dette lenge etterpå. En snill og dyktig overlege på avdelingen tok initiativ til etterlatt-samtale, der pasientens kone, overlegen og jeg møttes og snakket oss gjennom forløpet. Det betydde så mye for meg å få vite at hun ikke klandret meg, og at hun, på tross av alt, var lettet over at mannen fikk slippe et langvarig sykeleie og en plagsom død. Samtalen var viktig for meg og det var viktig for henne. Så enkelt kan den til tider uholdbare delen av jobben vår; frykten for og risikoen for å gjøre feil, bli litt lettere å leve med.

Jeg har snakket mye om feil der jeg jobber, særlig etter «Haukland-saken» der en lege ved en forveksling satte vinkristin intratekalt på et barn med døden til følge (5). I kjølevannet av det har jeg fått mange tilbakemeldinger fra leger som uoppfordret deler sine feil med meg, ting som kan ha skjedd flere tiår tilbake i tid. Likevel er hendelsene levende for den det gjelder, og følelsen av skyld, skam og ansvar lever i beste velgående. Fellesnevneren for alle har vært at det ikke ble snakket om da det skjedde. Vi sosialiserer yngre kollegaer inn i samme stillhetskultur. Denne uken ble resultatet av den nasjonale medarbeiderundersøkelsen ForBedring lagt frem for Oslo Universitetssykehus. Konklusjonen var at leger i spesialisering opplever stor grad av ansvar og melder i mindre grad fra om avvik (6). Arbeidet mot større åpenhet må starte med den enkelte, og det må starte nå.

References

- 1 Nettside: <http://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/om-oss/om-pasientsikkerhetsprogrammet/pasientskader-i-norge>
- 2 Nettside: <https://www.npe.no/no/Om-NPE/aktuelt/238-millioner-kroner-i-erstatningsutbetalinger-etter-feilbehandling-utbetalt-hittil-i-ar/>
- 3 Aasland OG, Førde R. Impact of feeling responsible for adverse events on doctors' personal and professional lives: the importance of being open to criticism from colleagues. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 13–17
- 4 Førde R, Aasland OG. Is imperfection becoming easier to live with for doctors? *Clin Ethics*. 2017 Mar;12(1):31-36
- 5 Vandraas, K. Leger gjør feil. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2018 Apr 17;138(7). doi: 10.4045/tidsskr.18.0210. Print 2018 Apr 17.
- 6 Nettside: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2018/05/23/lous-lis-leger-melder-i-mindre-grad-om-avvik/>

Judah Folkman og jakten på tumor-angiogenesen

På 1980-tallet var man kommet langt i forskningen på kjemoterapi og man hadde et arsenal av medikamenter til onkologenes disposisjon. Problemet var bivirkningene, i og med at kjemoterapi ikke ser forskjell på malignt- og normalt vev. Mer ”målrettet behandling” var nødvendig. Utover 1980 og 1990-tallet utviklet man såkalt ”targeted therapy”- det vil si medikamenter som angriper tumorcellene mer ”direkte” og sparer normalt vev til en stor grad. Enkelt forklart angriper disse medikamentene signalveier som er essensielle for cancercellenes vekst og overlevelse. Til tross for at disse medikamentene er relativt moderne er det noen av dem som er et resultat av en 80 år gammel hypotese.



Av Erlend Tenden Øverbø, konst.overlege, OUS

Allerede i 1939 postulerte forskere fra Universitetet i Rochester, USA, at tumorceller produserer faktorer som stimulerer nydannelse av blodkar. Få år senere kom National Cancer Institute på banen med hypotesen om at cancersvulster bare kunne overleve ved at det forelå nok blodforsyning til cellene. Deretter oppsto det et vakuum i videre forskning på dette feltet.

Den kalde krigen var et kappløp mellom de to supermaktene USA og Sovjetunionen. Foruten de militære konfrontasjonene i bl.a Vietnam og Korea var det ”the space race” som i høyest grad fanget omverdenens oppmerksomhet. Yuri Gagarin ble første mann i verdensrommet i sitt romfartøy Sputnik i 1961. Få år senere, i 1969, ble Neil Armstrong første mann på månen. Det var imidlertid ikke bare innen romfarten at kappløpet fikk sine konsekvenser. Enorme beløp ble også kanalisert inn i vitenskapelig forskning og flere medisinske gjennombrudd ble resultatet av satsningen. Onkologien fikk også et verdifullt våpen.

Kirurg Judah Folkman (1933-2008) var mellom 1960 og 1962 løytnant i den amerikanske hæren. Som et resultat av satsningen på medisinsk forskning ble han forespurt om å utvikle blodsubstitusjoner som de kunne ha som alternativ til blodtransfusjoner. Folkman tenkte umiddelbart at ”celle-frie” suspensjoner av hemoglobin kunne benyttes og igangsatte forsøk der han in-vitro perfunderte thyroidea-kjertelen med sine suspensjoner for å holde kjertelen i live. Folkman hadde også et aldri så lite bi-prosjekt gående. Han tilsatte cancerceller i perfusjonsvæsken og observerte deretter dannelsen av små svulster. Noe overrasket ble han da han observerte at svulstene kun forble på få millimeter i størrelse. Han skar så ut de små svulstene av

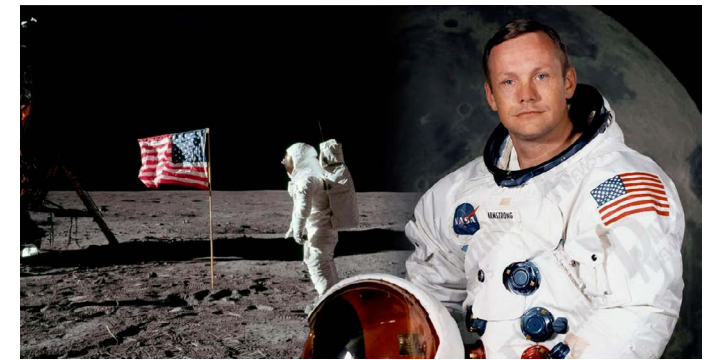
skjoldbruskkjertelen og injiserte de subkutan i mus. Deretter oppdaget han at svulstene vokste seg større og han konkluderte med at de små svulstene i thyroidea-kjertelen hadde stagnert i sin vekst fordi at forholdene i suspensjonene ikke lå til rette for videre vekst. Han ble derfor overbevist om at tumorvekst var avhengig av en velfungerende blodforsyning som involverte tilførsel av oksygen og næringsstoffer samt muligheten til å fjerne avfallsstoffer. Han konkluderte med at en cancersvulst var avhengig av angiogenese og at tumor selv sannsynligvis produserte vekstfaktorer for å utvikle en blodforsyning for å sikre videre vekst. Han publiserte sin hypotese i New England Journal of Medicine i 1971. Først ble hans teori mottatt med stor skepsis i det akademiske miljø, men videre forskning resulterte i en jakt etter blodåredannende vekstfaktorer



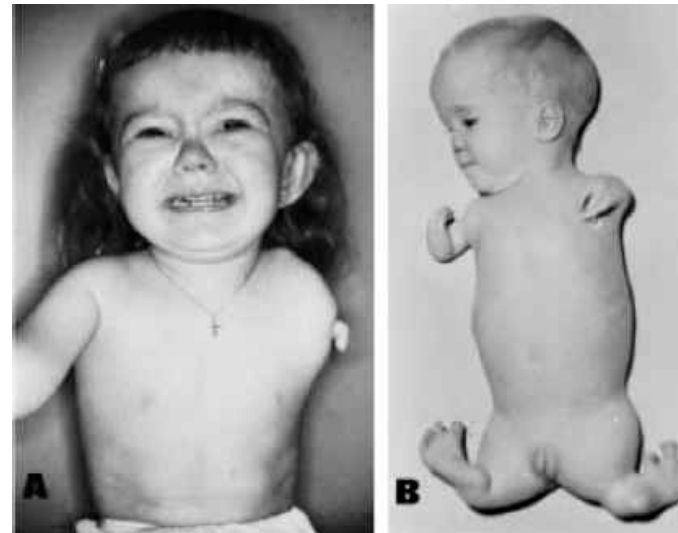
Judah Folkman



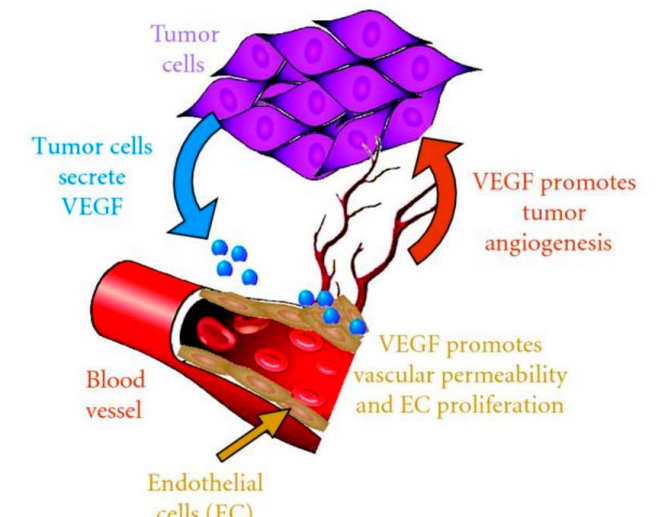
Yuri Gagarin, første mann i verdensrommet



Neil Armstrong, første mann på månen



Medfødte misdannelser hos ”thalidomid babyene”



Tumor angiogenese

en dekade senere. Resultatet var bl.a funnet av VEGF (vascular endothelial growth factor/vaskulær endotelial vekstfaktor) som man anså som den viktigste regulatoren av angiogenesen.

Dermed sto man overfor neste utfordring; finne substanser som kunne blokkere funksjonen til disse regulatorene av angiogenesen. Løsningen skulle komme fra Italia. Napoleone Ferrara fullførte medisinstudiene i 1983 ved Universitetet i Catania og reiste til USA for å jobbe for det bioteknologiske firmaet Genentech (samme firma som var viktig i utviklingen av Trastuzumab, se Onkohistorisk spalte i Onkonytt nr 1 2017). I 1989 klarte han å klonе genet som kodet for VEGF og i 1993 demonstrerte han et monoklonalt antistoff som i museforsøk blokkerte VEGF og dermed hindret dannelsen av blodkar og sekundært også tumorvekst. Antistoffet ble så humanisert og det endelige produktet fikk det generiske navnet bevacizumab (solgt under handelsnavnet Avastin i Norge). Bevacizumab har effekt både som monoterapi og i kombinasjon med cellegift i behandlingen av metastatisk kolorektal kreft og er i dag en viktig del av behandlingen av denne typen cancer. Andre indikasjonsområder er ikke-småcellet lungekreft og metastatisk brystkreft.

Oppdagelsen av en annen angiogenese-inhibitor har en trist forhistorie som er godt kjent for mange med medisinhistorisk interesse. Thalidomid ble bredt foreskrevet som et antiemetikum i svangerskapet mellom 1956 og 1961. Det grusomme utfallet ble

kjent for omverdenen kort tid senere. Medikamentet ble videt kjent som et svært teratogent middel og man antar at ca 12.000 barn ble født med alvorlige misdannelser etter å ha blitt eksponert for medikamentet gjennom fosterlivet. Den massive foreskrivningen av thalidomid er trolig en av de største katastrofene i nyere medisinsk historie. 30 år senere, i 1994, fant man imidlertid nye bruksområder for medikamentet. En kollega av Judah Folkman oppdaget at thalidomid var en svært potent angiogenese-inhibitor. Denne egenskapen var også sannsynligvis sterkt medvirkende til misdannelsene hos ”thalidomid-babyene”. Videre forskning viste at thalidomid hadde effekt i behandlingen av myelomatose og Kaposi’s sarkom.

I 2008 var det mer enn 10 FDA-godkjente angiogenese-inhibitorer og det er estimert at mer enn 1 million mennesker hvert år blir behandlet med denne typen målrettet behandling.

Kilder:

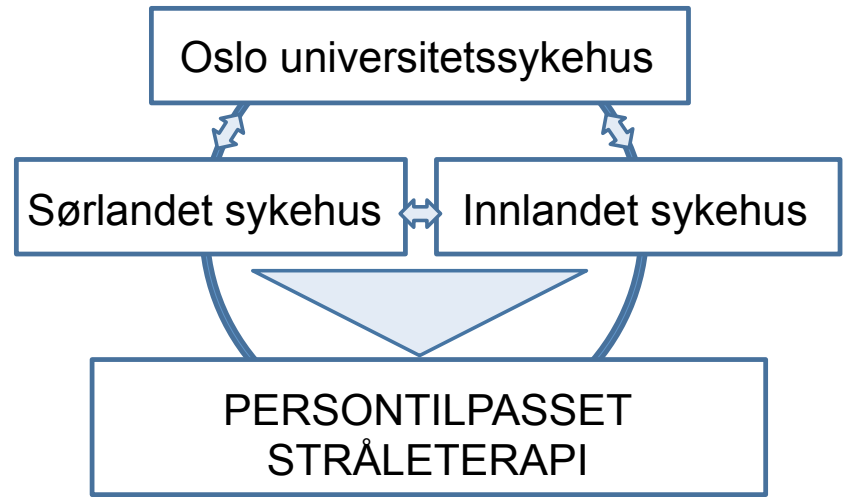
1. Wagener Th. *The History of Oncology*. Houten: Springer, 2009.
2. *Medikamentell Kreftbehandling. Cytostatikaboken. 7 utgave. Farmakologisk Inst. Det Medisinske Fakultet. Universitet i Oslo. 2009*
3. “Homage to Judah Folkman” *The Oncologist* February 2008 vol. 13 no. 2 205-211
4. “Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis.” Ribatti D. *Angiogenesis*. 2008;11(1):3-10.

Regionalt forskningsnettverk i stråleterapi

Heidi Lyng, forsker ved Seksjon for strålingsbiologi, Institutt for kreftforskning, OUS.
På vegne av nettverket.



Omlag halvparten av alle kreftpasienter får stråleterapi, og behandlingsformen har stor betydning både i kurativ og palliativ sammenheng. På tross av mange pasienter i Helse Sør-Øst har det vært lite fokus på forskning og utdanning i stråleterapi. Feltet er i rivende utvikling internasjonalt, og det er et stort behov for å styrke den vitenskapelige og kliniske aktiviteten. Helse Sør-Øst bevilget i fjor midler til etablering og drift av et regionalt forskningsnettverk i stråleterapi. Nettverket har som mål å samle alle med interesse for forskning i stråleterapi ved Oslo universitetssykehus (OUS), Sørlandet sykehus og Innlandet sykehus, for å styrke forskning og kompetanse i fagfeltet (Figur 1). En slik koordinert satsning



Figur 1. Helse Sør-Øst forskningsnettverk i stråleterapi

med deltakelse fra alle stråleterapisentrene vil kunne bidra til innføring av nye, og bedre behandlingsstrategier og fremme et likeverdig tilbud til flest mulig kreftpasienter i regionen.

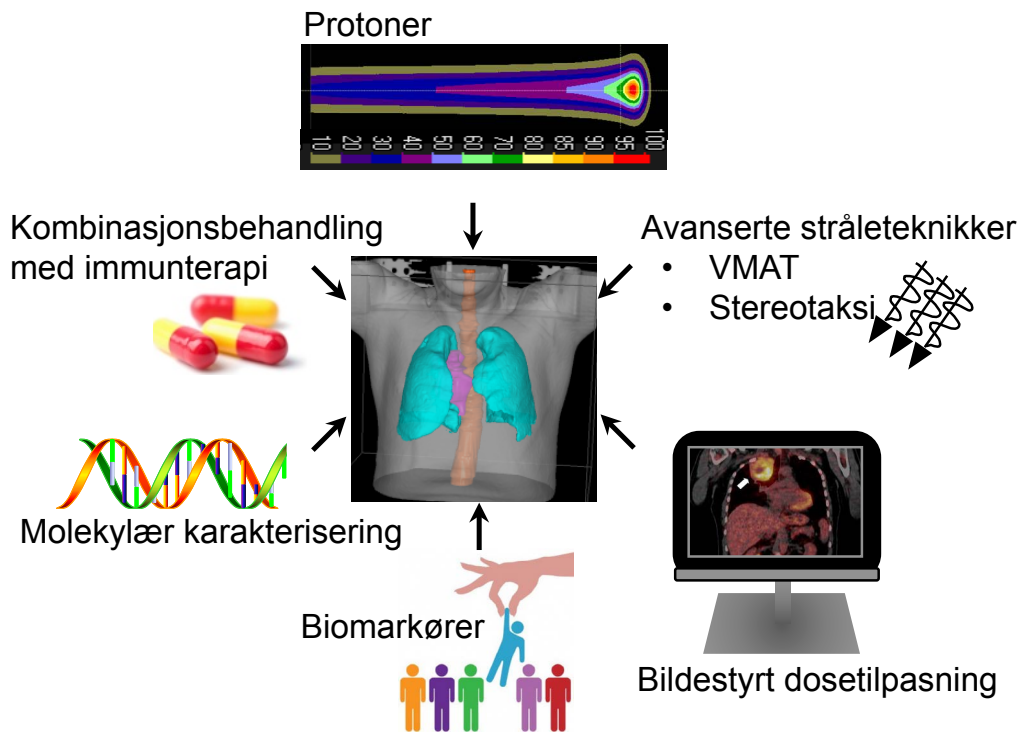
En ny æra i persontilpasset stråleterapi

Dagens strålebehandling er allerede i stor grad tilpasset den enkelte pasient, siden strålefeltet beregnes ut fra tumorens utbredelse, eventuell spredning til nærliggende lymfeknuter og beliggenhet i forhold til kroppens organer. Allikevel ser vi at strålingen kan forårsake betydelig akutt skade til kritiske organer, og mange pasienter får tilbakefall av sykdommen eller sliter med alvorlige langtidsbivirkninger. Nye, revolusjonerende fremskritt innenfor teknologi og biologi gjør det mulig å oppnå en enda bedre tilpasset behandling og

dermed øke sjansen for kurasjon og redusere risiko for seneffekter (Figur 2) (1).

Partikkelterapi, spesielt med protoner, er på vei inn i klinisk bruk. Protonsentre er under planlegging i Oslo og Bergen, og for tiden sendes aktuelle pasienter utenlands for denne typen stråleterapi. Protoner har fysiske egenskaper som gjør det mulig å levere stråledosen med mindre skade til normalvev enn ved konvensjonell bestråling (2). Det har også vært en betydelig utvikling i behandling med høyenergetisk røntgenstråling, der stereotaktisk stråleterapi og volumetrisk modulert bueterapi (VMAT) er gode eksempler. Stereotaksi har vist seg effektivt for radikal behandling av oligo-metastaser (3) og kan bli en viktig behandlingsform for metastatisk sykdom. Videre er dagens stråleterapi fullt ut integrert med medisinsk avbildning. Inntegning av målvolym gjøres oftest på bilder fra computertomografi (CT), og disse kan fusjoneres med bilder fra magnetisk resonans (MR) og positronemisjontomografi (PET) for bedre identifisering av tumor og kritiske organer. Adaptiv strålebehandling er en ny og lovende strategi for bedre utnyttelse av slike bilder. Dette innebærer bildestyrt tilpasning av stråledosen underveis i behandlingsløpet for å korrigere for skrumpning og endring av tumorens beliggenhet i forhold til organer (1). Her modifiseres pasientens doseplan på grunnlag av informasjon i bilder tatt under behandlingen.

Stråleterapi gis ofte i kombinasjon med strålesensibiliserende medikamenter for å forsterke effekten av behandlingen. Nye, målrettede medikamenter, og spesielt immunterapi, er på fremmars,



Figur 2. Teknologiske og biologiske fremskritt for bedre tilpasset stråleterapi

og disse er høyst relevante for kombinasjonsbehandling (4, 5). Ved å spesifikt angripe resistensmekanismer i tumoren, kan responsen økes med mindre bivirkninger enn det som er mulig med dagens medikamenter (4). En forutsetning for vellykket bruk av slike målrettede medikamenter er utvikling av biomarkører for å veilede seleksjon av pasienter (6). I denne forbindelsen er det et stort fokus på parametre fra for eksempel MR- og PET-bilder som reflekterer biologiske resistensmekanismer (7). I tillegg har nylig utviklede metoder for medisinsk kreftgenetikk vist seg lovende for å identifisere stråleresistente tumorer og forstå hvilket medikament som vil være mest nyttig for den enkelte (4, 8).

Forskningsfeltets utfordringer

Forskningsfeltet står overfor flere utfordringer som må møtes for å kunne ta de teknologiske og biologiske innovasjonene i klinisk bruk. Stråleterapi bygger på tverrfaglig kunnskap, der ekspertise innenfor medisinsk fysikk, avbildning og kreftbiologi er viktige disipliner i tillegg til onkologi. Mange forskningsprosjekter og kliniske studier, både nasjonale og internasjonale, mangler deltakelse fra flere disipliner og er dårlig koordinerte på tvers av

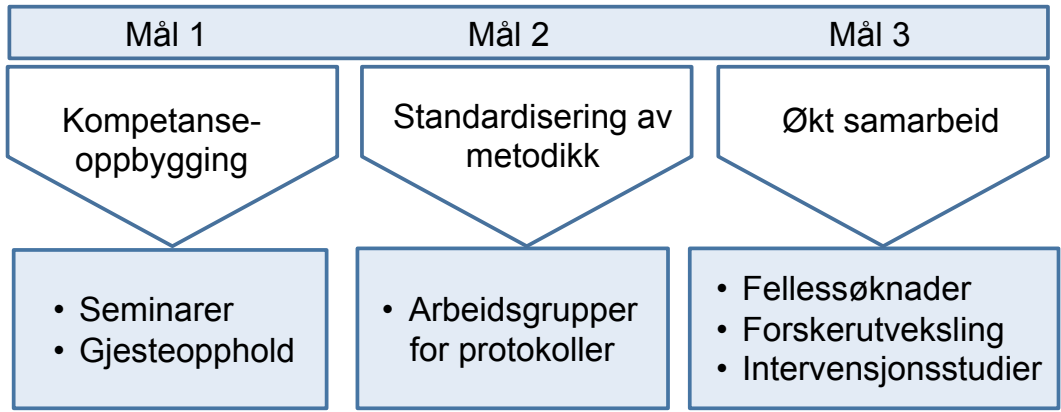
tumorgrupper. Avbildningsstudier er sjelden integrert med biologiske studier og omvendt, og ulike analysemetoder og prekliniske modellsystemer er brukt. Generelt er det for få kliniske studier i stråleterapi. I tillegg er protokoller for avbildning, innsamling av biologisk materiale og responsmonitorering lite standardiserte, biopsier og bilder er ikke samlet inn i de samme studiene, og antall inkluderte pasienter er lavt. Dette reduserer bruken av materiale, data og resultater på tvers av studier og institusjoner. I vår region er de mulighetene som ligger i avansert behandlingssystemer og avbildningsteknikker langt fra fullt utnyttet, og et rammeverk for uttesting av basalignerte forskningsresultater i kliniske studier mangler. Forskningsaktiviteten og samarbeidet mellom sentrene bør styrkes. Dette er av stor betydning for å øke pasientgrunnlaget i kliniske studier og vil gjøre det enklere å initiere og delta i store internasjonale studier.

Helse Sør-Øst i en unik posisjon

I Helse Sør-Øst har vi gode forutsetninger for å bygge et sterkt nettverk som kan møte utfordringene i forskningsfeltet og fremme pasientorientert forskning på et høyt internasjonalt nivå. Stråleterapisenteret ved OUS er blant de største i verden med 17

moderne lineærakseleratorer. De regionale sykehusene har 2 lineærakseleratorer hver, og alle sentrene har mulighet for VMAT og avansert avbildning. I løpet av de neste årene vil det bli etablert nye sentre ved flere sykehus (9), og OUS vil få et protonsentre med mulighet for klinisk og preklinisk forskning. I 2016 fikk omlag 6000 pasienter stråleterapi i regionen (10), noe som utgjør nær halvparten av landets stråleterapipasienter. Antall pasienter som fikk stereotaktisk stråleterapi for hjernemetastaser økte fra 12 i 2007 til 179 i 2016. Dette nye behandlingsoveralternativet er kun etablert ved OUS i dag, men er planlagt ved de andre sentrene i nær fremtid.

I tillegg til et godt pasientgrunnlag og en avansert utstyrsbase, har OUS et sterkt forskningsmiljø i persontilpasset stråleterapi, med Avdeling for kreftbehandling, Avdeling for medisinsk fysikk og Institutt for kreftforskning i samme klinikk. Kliniske stråleterapistudier er i gang for flere tumorgrupper, inkludert analkreft, livmorhalskreft, lungekreft, hode/halskreft og prostatakreft. Programvare for doseplanlegging av protonterapi er innstallert og in silico-studier pågår. Humane tumormodeller, bestrålingsmaskin, og MR- og PET-scanner



Figur 3. Nettverksmål og virkemiddel

for forsøksdyr er i bruk i prekliniske studier. Prekliniske studier i protonterapi gjøres i syklotronlaboratoriet ved Universitetet i Oslo (UiO). Ved Sørlandet sykehus er det god ekspertise i strålebehandling generelt og spesielt i palliativ bekkenbestråling, der resultater fra multisenterstudier på prostata- og rektumkreft, med deltakelse også fra Innlandet sykehus og OUS, nylig er publisert (11, 12).

Kompetanseoppbygging, standardisering av metodikk og økt samarbeid

Gjennom nettverket vil vi skape en felles plattform for onkologer, medisinsk fysikere, stråleterapeuter, biologer, radiologer, patologer og andre i vår region med interesse for forskning i stråleterapi. Nettverket

skal initiere og gi økonomisk støtte til forskningsrelaterte aktiviteter med følgende mål (Figur 3):

- Økt kompetanse i nye stråleterapiteknikker og strategier.
- Standardisering og utveksling av forskningsmetodikk for studier i stråleterapi.
- Økt multidisiplinært forskningssamarbeid innenfor nettverket, med kommende stråleterapisentre i regionen og med nasjonale og internasjonale forskningsinstitusjoner og stråleterapisentre.

Eksempler på aktiviteter er seminarer, kurs, gjesteopphold og forskerutveksling innenfor nettverket, eller ved nasjonale og utenlandske sentre, samt møter for planlegging og utarbeidelse av kliniske

protokoller og felllessøknader om eksterne forskningsmidler. På denne måten kan nettverket bidra til flere og "smartere" kliniske stråleterapistudier, økt kvalitet på forskningen, samt raskere generering av resultater og overføring av disse til klinisk bruk. I tillegg vil et levende forskningsmiljø i stråleterapi forhåpentligvis tiltrekke gode doktorgradsstudenter og gjesteforskere og øke sjansen for å hente inn midler til forskningsprosjektene. Nettverket vil dermed kunne spille en rolle i kompetanseoppbygging og utvikling av persontilpasset stråleterapi i vår region som, i det lange løp, kan føre til et mer velbegrunnet valg av behandlingsstrategi for den enkelte pasient.

Referanser:

1. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Reviews Cancer*. 2016; 16: 234-49.
2. Jiang GL. Particle therapy for cancers: a new weapon in radiation therapy. *Frontiers of Medicine*. 2012; 6: 165-72.
3. Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. *Journal of Radiation Research*. 2016; 57: 158-68.
4. Giaccia AJ. Molecular radiobiology: the state of the art. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32: 2871-8.
5. Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2016; 4: 51.
6. Liu FF, Okunieff P, Bernhard EJ, Stone HB, Yoo S, Coleman CN, et al. Lessons learned from radiation oncology clinical trials. *Clinical Cancer Research*. 2013; 19: 6089-100.
7. Malinen E, Muren LP. Image guided therapy - do we get the picture? *Acta Oncologica*. 2014; 53: 3-5.
8. Bentzen SM, Gregoire V. Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Seminars in Radiation Oncology*. 2011; 21: 101-10.
9. Loftshus CM. 048-2016 Saksfremlegg. Styreprotokoll (<https://www.helse-sorost.no/om-oss/styret/styreprotokoller#godkjente-protokoller-fra-styremoter-i-helse-sor-ost-rhf>). 2016.
10. Rødal J, Kaasa S, Smeland S, Green T, Jetne V. Rapport om stråleterapibruken i Helse Sør-Øst 2016. Oslo universitetssykehus HF. 2017.
11. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, van Helvoirt R, Weyde K, Undseth C, et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic incurable prostate cancer - A prospective multicenter study. *Radiotherapy and Oncology*. 2015; 115: 314-20.
12. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, van Helvoirt R, Weyde K, Undseth C, et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic rectal cancer - a prospective multicenter study. *Acta Oncologica*. 2016; 55: 1400-7.

Ultralydforsterket opptak av kjemoterapi hos kreftpasienter

Av Margrete Haram, overlege i radiologi ved St. Olavs hospital, og stipendiat ved Institutt for klinisk og molekylær medisin (NTNU)

En velkjent utfordring ved kreftbehandling er lavt opptak av kjemoterapi i tumorvev. For å oppnå en tilstrekkelig dose i tumor utsettes også kroppens friske celler for store mengder kjemoterapi. Bivirkninger begrenser dose- og behandlingsintensitet. Forskere ved NTNU, SINTEF og St.Olavs hospital har arbeidet preklinisk med å optimalisere opptaket av kjemoterapi i kreftsvulster ved hjelp av ultralyd og mikrobobler. Basert på lovende resultater skal ultralyd-forsterket opptak av kjemoterapi videreutvikles og styrkes i en klinisk studie ved kreftavdelingen ved St. Olavs hospital.

Bakgrunn

For å øke opptak av kjemoterapi i tumor må flere barrierer overkommes – barrierer som vi tror skyldes defekt vaskularisering, høy cellularitet i tumor, svekket lymfedrenasje og høyt interstitielt trykk.

Forskningsmiljøer i Norge har hatt gjort en rekke gjennombrudd på dette feltet de siste årene. Ultralyd kombinert med mikrobobler har vist seg å være en lovende måte å øke opptak og distribusjon av nanomedisin på over biologiske barrierer. Snipstad et al ved Institutt for Fysikk ved NTNU har vist at ultralyd-indusert kavitering og kollaps av mikrobobler resulterte i signifikant økning i opptak og distribusjon av kjemoterapi-bærende nanopartikler i solide tumores. Det økte opptaket viste seg å føre til komplett og stabil remisjon av musemodeller for brystkreft med subkutantransplanterte svulster (xenograft)¹.

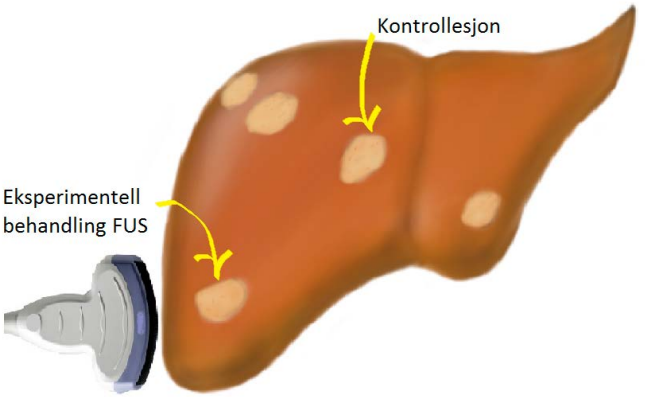
En klinisk studie utført ved Haukeland sykehus av Dimcevski et al har allerede gitt oppløftende resultater. I tidsrommet januar 2012 – november 2013 ble det rekruttert 10 pasienter med inoperabelt adenokarcinom i pancreas. I tillegg til konvensjonell behandling med Gemcitabine (etter datidens retningslinjer) mottok disse også eksperimentell tilleggsbehandling med Sonovue ultralydbobler og fokusert ultralyd ved bruk av kommersielt tilgjengelig utstyr utviklet for diagnostikk. Sammenlignet med historiske data økte median overlevelse fra 8,9 måneder til 17,6 måneder².

Målet med den nye NTNU-initierte kliniske studien er å undersøke om fokusert ultralyd og mikrobobler kombinert med konvensjonell kjemoterapi kan øke behandlingseffekten. Vi vil i denne proof of principle-studien studere levermetastaser hvor ikke-eksponert

metastase hos samme pasient vil fungere som intern kontroll. Når mikroboblene som injiseres i blodet ankommer svulsten som eksponeres for ultralyd begynner de å vibrere og vil etter hvert sprekke, som beskrevet i artikkelen av Snipstad i OnkoNytt Nr 2 fra 2017. Teorien er at mekaniske effekter av disse hendelsene vil øke opptaket av kjemoterapi lokalt.

Hvem skal inkluderes?

Pasienter med levermetastaser fra brystkreft og kolorektalkreft rekrutteres fra Kreftklinikken ved St. Olavs hospital. Pasientene skal være aktuelle for 1. linje behandling med hhv taksaner eller kombinasjonsregimet FOLFIRI.



Figur 1: Studiedesign



På bildet (fra venstre): Stein-Martin Tilrum Fagerland, Margrete Haram, Ola Finneng Myhre, Eva Hofslí, Rune Hansen, Catharina de Lange Davies, Steinar Lundgren, Åsmund Flobak

Forskningsgruppa som står bak planlegging av denne studien består av:

Catharina Davies, professor ved Institutt for fysikk, NTNU

Margrete Haram, stipendiat ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU og overlege i radiologi, St.Olavs hospital

Eva Hofslí, I. amanuensis og overlege i onkologi, NTNU/St.Olavs hospital

Steinar Lundgren, professor og overlege ved Kreft-klinikken, NTNU/St.Olavs hospital

Åsmund Flobak, lege, sivilingeniør, postdoktor ved NTNU/St.Olavs hospital

Rune Hansen, sivilingeniør, forsker, ISB, NTNU

Ola Finneng Myhre, sivilingeniør, postdoktor, ISB, NTNU

Lars Slørdal, professor i farmakaologi, NTNU/ St.Olavs hospital

Grethe Albrechtsen, professor i medisinsk statistikk, NTNU

Stein-Martin T. Fagerland, cand. med, stipendiat ved institutt for fysikk, NTNU

Bjørn Atle Angelsen, professor i Biomedisinsk teknikk, NTNU

Hvordan skal dette gjennomføres?

Pasientene gjennomgår vanlig undersøkelse med CT abdomen som utgangspunkt før oppstart kjemoterapi. På disse bildene vil man etter forhåndsvalgte kriterier velge to lesjoner som begge ligger til rette for behandling med fokusert ultralyd. Disse lesjonene vil bli randomisert til enten å være «mållesjon» som skal motta fokusert ultralyd, eller «kontrollesjon».

På behandlingsdagen skal pasienten først motta kjemoterapi etter nasjonale retningslinjer. Deretter skal de motta den eksperimentelle behandlingen. Ultralydproben fikseres over den aktuelle lesjonen som er randomisert til eksperimentell behandling. Pasienten skal



Figur 2: Eksperimentell behandling

så få injisert mikrobobler i form av Sonovue, som er et vanlig brukt kontrastmiddel ved ultralydabildning. Injeksjonene skal gjentas 9 ganger i løpet av ca 30 minutter. Kolorektalkreftpasientene vil få tilkoblet 5-FU på infusor etter at den eksperimentelle behandlingen med fokusert ultralyd er avsluttet.

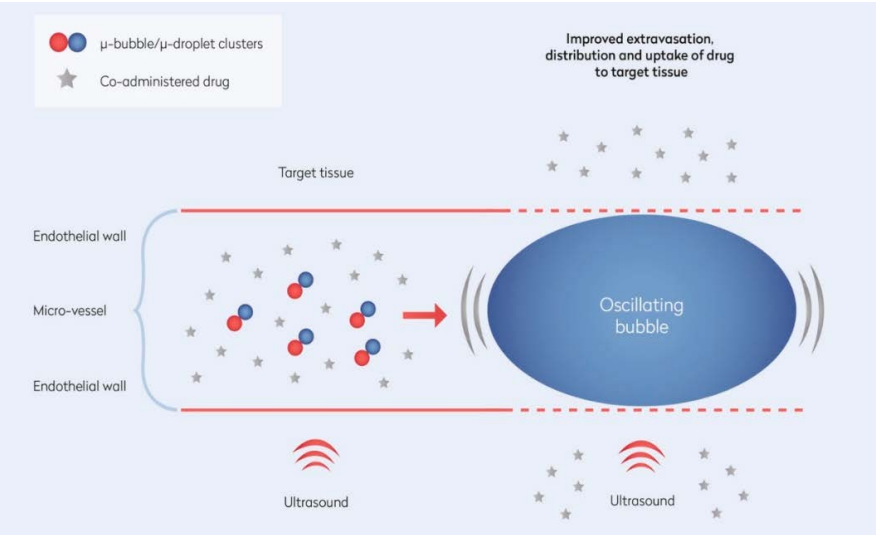
Hos brystkreftpasientene skal denne behandlingen gjentas hver 3. uke, både for pasienter som behandles med ukedose Taxol og for pasientene som mottar Taxotere hver 3. uke. For pasientene med kolorektalkreft vil behandlingen bli gitt i forbindelse med hver kur i perioden før responsevaluering, altså hver 2. uke. Ved responsevaluering med CT skal respons i mållesjon sammenlignes med respons i en kontrollesjon. Studiens primære endepunkt er forskjell i respons mellom metastasene som har mottatt eksperimentell tilleggsbehandling med fokusert ultralyd og mikrobobler og metastasene som kun er behandlet konvensjonell kjemoterapi og mikrobobler.

Teknologi og innovasjon

For å kunne tilby målrettet bildeveiledet behandling med fokusert ultralyd er man avhengig av tilfredsstillende bildekvalitet og oversikt over området som skal behandles. Samtidig må energien som avgis fra ultralydscanneren være optimalisert for å oppnå de biologiske effektene vi ønsker for å bedre tumors opptak av kjemoterapi. Denne studien er også et ledd i utviklingen av en bifrekvent 3-D ultralydprobe til bruk for kombinert diagnostikk og behandling. I samarbeid med Surf Technology og Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk (ISB) ved NTNU utvikles en bifrekvent probe som vi planlegger å ta i bruk i framtidige studier.

Figur 3: ACT Mekanismer.

Ved lokal ultralyd eksponering av svulsten vil ACT komponenten generere en større boble som midlertidig deponerer i patologisk mikrovaskulatur. Ytterligere ultralyd gjør at ACT boblen oscillerer, strekker på blodåreveggen og gjør denne mer permeable for legemiddel. Dette fører til lokalt øket opptak, forbedret distribusjon av virkestoff og en betydelig økning i terapeutisk effekt (illustrasjon: Phoenix Solutions AS / RIM DESIGN)



Hva kan resultatene brukes til?

En vellykket metode for økt lokal terapierespons vil kunne ha en rekke kliniske anvendelser både innen palliativ og kurativ virksomhet. Økt lokal effekt kan tenkes å føre til at man kan tilby lavere doser systemisk behandling og mindre bivirkninger. For lokalavanserte, inoperable tumorer vil økt lokal effekt også kunne være et viktig framskritt som ledd i neoadjuvant behandling.

Studien er godkjent av REK midt 2018/30 og er registrert på ClinicalTrials.gov/NCT03477019

Nye studier i Bergen

I tillegg til studien på levermetastaser i Trondheim, planlegges en oppfølgingsstudie/utvidelse av pankreasstudien² i Bergen. Samme basale konsept for ultralydmediert, målrettet legemiddelbehandling vil benyttes; økt kjemoterapeutisk opptak i svulsten ved hjelp av samtidig administrering av cellegift, mikroboblekontrastmiddel (SonoVue) og lokal ultralyd insonering. Denne økning i opptak tilskrives rent biomekaniske effekter som oppstår når mikroboblene oscillerer i lydfeltet og dannelsen av transiente porøsiteter i cellemembranen.

Basert på forskningsgruppens tidligere positive erfaringer fra den første humane studien, har vi nå som mål å

optimalisere prosedyren preklinisk og deretter overføre dette til dagens førstelinjes behandling av pasienter med bukspyttkjertelkreft. Vi har og tidligere vist at metoden er sikker og trolig gir forbedret terapeutisk effekt sammenlignet med cellegift alene. Vi mener denne type behandling vil gi en forlenget overlevelse og planlegger en større fase I/II studie for å bekrefte dette.

Studiene i Trondheim og Bergen vil begge benytte seg av regulære mikrobobleprodukter, i utgangspunktet utviklet som kontrastmidler for ultralyddiagnostikk. Som en forbedring av konseptet arbeider Phoenix Solutions AS (et norsk bioteknologiselskap) med utvikling av et nytt produkt hvor boblenes egenskaper er optimalisert for terapeutisk bruk; Acoustic Cluster Therapy (ACT). Virkningsmekanismene er som ved bruk av regulære ultralyd kontrastmidler, men ACT boblenes størrelse gjør at virkningsgraden blir vesentlig forbedret (cf. Figur 3). ACT representerer en unik plattform for målrettet levering av legemidler og har gjennomgått en lang rekke prekliniske studier med svært lovende resultater^{3,4,5}. I samarbeid med Institute of Cancer Research/Royal Marsden Hospital (UK), Oslo og Haukeland Universitetssykehus planlegges oppstart av kliniske studier med ACT kombinert med konvensjonell kjemoterapi for behandling av levermetastaser fra kjent adenocarcinom i januar 2019.

Avsnittet som omhandler studien i Bergen er skrevet av professor Georg Dimcevski ved NSGU, Haukeland Universitetssykehus /Klinisk institutt I, UiB.

Referanser:

1. Snipstad D, Berg S, Mørch Y, Bjørkøy A, Sulheim E, Hansen R, Grimstad I, van Wamel A, Maastrand AF, Torp SH, Davies CL. Ultrasound improves the delivery and therapeutic effect of nanoparticle-stabilizes microbubbles in breast cancer xenografts. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Nov;43(11):2651-2669.
2. Dimcevski G, Kokopoulis S, Bjånes T, Hoem D, Schjøtt J, Gjertsen BT, Postema M, Gilja OH. A human clinical trial using ultrasound and microbubbles to enhance gemcitabine treatment of inoperable pancreatic cancer. *Journal of Controlled Release* 243 (2016) 172–181.
3. A. vvan Wamel et al. Acoustic Cluster Therapy (ACT) - pre-clinical proof of principle for local drug delivery and enhanced uptake, *J Control Release*, 224 (2016) 158-164.

4. S. Kotopoulis et al., *Acoustic Cluster Therapy (ACT®) induces transient tumour volume reduction in a subcutaneous xenograft model of pancreatic ductal adenocarcinoma. J Control Release*, 245 (2016) 70-80.
5. Bush N. et al., *Acoustic Cluster Therapy (ACT) enhances the therapeutic efficacy of Doxil™ for treatment of triple negative human breast cancer in mice, poster at "Acoustic bubbles in therapy: recent advances with medical microbubbles, clouds and harmonic antibubbles", Le Studium Conference, October 2017, Tours, France.*

Fysisk aktiv under kreftbehandling – FAKT-studien.



Adjuvant kjemoterapi tilbys etter operasjon for flere krefttyper, også kolorektalkreft. Slik behandling medfører bivirkninger i ulik grad.

Av Ingunn Hatlevoll, overlege i onkologi, St. Olavs hospital



Metaanalyser av randomiserte studier viser at fysisk trening både under og etter behandling for kreft påvirker muskelstyrke, aerob kapasitet, livskvalitet og trøtthet (fatigue) i positiv retning. Fortsatt mangler vi kunnskap om optimal treningsmengde og intensitet i de ulike fasene av sykdommen. Majoriteten av studiene er gjort på brystkreftpasienter, men den senere tiden er det gjennomført studier med effekt på samme utfallsmål hos pasienter med prostatakreft, magekreft, lungekreft og andre krefttyper. Det er rapportert om få uønskede hendelser som følge av fysisk trening.

I denne studien skal vi undersøke om individuelt tilrettelagt trening til kolorektalkreftpasienter som mottar adjuvant kjemoterapi kan bidra til å redusere graden av fatigue og perifer nevropati.

Bakgrunn

I Norge er kolorektalkreft den nest hyppigste kreftform for både kvinner og menn med totalt 4343 nye tilfeller i 2016 (Kreftregisteret). Standardbehandling av tykktarmskreft er kirurgi etterfulgt av adjuvant kjemoterapi for stadium III og ved høy-risiko stadium II-sykdom. Ved endetarmskreft vurderes også en del for adjuvant kjemoterapi ut fra forskjellige kriterier. Som hovedregel gis kombinasjonsbehandling med oxaliplatin + 5FU/capecitabin med varighet 3 – 6 mnd. til pasienter under 70 år, mens til de over 70 år gis monoterapi med enten intravenøs 5FU/kalsiumfolinat eller peroral capecitabin i 6 mnd.

Vanlige akutte bivirkninger er benmargsdepresjon, anoreksi, kvalme, brekninger, diare og mukositt. Erfaringsmessig sliter mange kreftpasienter med ernæring under pågående kjemoterapi. I kliniske studier rapporteres insidensrater for kreftrelatert fatigue å være på 70 – 80 % under kjemoterapi, men også etter fullført kreftbehandling rapporteres vedvarende kreftrelatert fatigue i varierende grad.

En hyppig bivirkning av oxaliplatin er perifer sensorisk nevropati (PSN) som forekommer i ulik grad hos over 90 % av pasientene. Nevropatien har ofte en negativ innvirkning på pasientenes livskvalitet, og kan i verste fall bli invalidiserende. Hos de fleste er nevropatien reversibel, men den kan vedvare i flere år, og hos noen blir skaden irreversibel. I en studie var det registrert vedvarende PSN

hos 15,5 % av pasientene 4 år etter fullført adjuvant kjemoterapi (1). Det finnes i dag ingen etablert behandling for å forebygge eller å motvirke oxaliplatin-indusert perifer sensorisk nevropati utover å redusere oxaliplatindosen eller seponere medikamentet.

Til tross for at kolorektalkreft er en av de hyppigste kreftformer, er det gjort svært få randomiserte studier på fysisk aktivitet hos denne pasientgruppen sammenlignet med studier på pasienter med brystkreft og prostatakreft. Videre finnes det få studier som har undersøkt effekten av fysisk aktivitet under pågående kjemoterapi for å forebygge spesifikke bivirkninger av behandlingen, og ingen som spesifikt ser på fysisk aktivitet og nevropati hos pasienter som får adjuvant behandling ved tykk- og endetarmskreft. En studie fant redusert grad av perifer nevropati hos lymfompasienter randomisert til fysisk trening sammenlignet med en kontrollgruppe (2). En annen randomisert, kontrollert studie fant at 8 ukers multimodal trening reduserte progresjon av kjemoterapiindusert perifer nevropati hos metastatiske kolorektalkreftpasienter (3).

Forskningsgruppa ved St. Olavs hospital/NTNU med dr. Eva Hofsløi i spissen har lenge ønsket å gjennomføre en randomisert studie på fysisk trening under pågående adjuvant kjemoterapi blant kolorektalkreftpasienter.

Målsetting

I denne studien vil vi undersøke hvilken effekt et individuelt tilrettelagt treningsprogram og ernæringsveiledning under kjemoterapi etter operasjon for tykk- eller endetarmskreft har på selvrapportert fatigue og perifer nevropati. Vi har valgt pasientrapporterte utfall i vår studie både fordi flere studier har vist forskjell mellom kliniker- og pasientrapportert nevropati, og det har blitt økende fokus på viktigheten av pasientrapportert utfall i studier.

Andre endepunkt vi skal undersøke er forekomst av metabolsk syndrom, kroppssammensetning og ernæringsstatus. Vi tester også fysisk kapasitet, balanse og muskelstyrke. Videre registreres hematologisk toksisitet, fullføringsgrad av den adjuvante kjemoterapi og tid før man kommer tilbake i jobb. Vi skal også se på livskvalitet, selvrapportert fysisk aktivitet og klinikerrapportert nevropati, og til slutt registreres total- og sykdomsfri overlevelse.



Forskningsgruppa som står bak planlegging av denne studien består av:

Eva Hofsløi, I. amanuensis og overlege i onkologi, NTNU/St. Olavs hospital

Ingunn Hatlevoll, stipendiat ved avd. for forskning og undervisning, Kreftklinikken og overlege i onkologi, St. Olavs hospital

Line Oldervoll, professor II/seniorforsker, NTNU / LHL-klinikkene

Arne Wibe, professor og overlege i gastroenterologisk kirurgi, NTNU/St. Olavs hospital

John-Arne Skolbekken, professor i helseetikk, NTNU

Guro Birgitte Stene, PhD spesialfysioterapeut/forsker, St. Olavs hospital

Lene Thoresen, PhD, klinisk ernæringsfysiolog St. Olavs hospital

Studien er godkjent av REK nord 2015/1050.

Studien er støttet med PhD midler fra Extrastiftelsen.

Design, metode og materiale

Dette er en prospektiv, 2-armet randomisert intervensjonsstudie der den ene gruppen blir randomisert til et tilrettelagt trenings- og ernæringsprogram og den andre til kontrollgruppe som innebærer standard behandling.

Treningsintervensjonen består av en kombinasjon av aerob trening etter intervallprinsipper, styrkeøvelser og sansemotorisk trening. Treningsprogrammet starter ved oppstart av kjemoterapi og vil pågå under hele den aktive behandlingsperioden. Det legges opp til trening tre ganger per uke, hvorav en økt er under veiledning av fysioterapeut i hjemkommunen eller ved sykehusets Pusterom, og to økter er egentrening. Ernæringsstatus til deltagere i intervensjonsgruppa overvåkes ved regelmessig utfylling av ernæringskjema (PG-SGA SF), og tiltak settes inn ved behov.

Pilotstudie

På St. Olavs hospital er vi nå godt i gang med en pilotstudie for å undersøke gjennomførbarheten av en større randomisert studie. Per 4. juni 2018 er 17 av totalt 20 planlagte pasienter inkludert, og utvalgsstørrelsen i den planlagte randomiserte studien vil bli beregnet etter at piloten er gjennomført. Et foreløpig estimat er 80 inkluderte pasienter i den randomiserte studien. I pilotstudien får deltagere to veiledete økter i uka ved sykehusets Pusterom. Erfaringer så langt er at treningen er gjennomførbar, og at de aller fleste er meget godt fornøyde med treningsopplegget. I følge screeninglogg har 17 av 33 potensielle deltagere takket ja. Vanlige årsaker til ikke å ønske deltagelse er for lang reisevei, og at man ikke ønsker å binde seg opp til to treninger i uka. Således håper vi på

Referanser:

1. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16.
2. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, Baumann FT, Kleber M, Ihorst G, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol.* 2014;25(2):493-9.

enda bedre inklusjon i den randomiserte studien når treningen vil foregå nærmere pasientens hjem, og det kun blir en veiledet trening per uke.

I piloten gjør vi også en kvalitativ studie der samtykkende deltagere gjennomgår semistrukturerte dybdeintervju på flere tidspunkt. Målsetting er å finne ut mer om pasientenes forventninger og opplevelser av å gjennomføre tilrettelagt trening under behandling med adjuvant kjemoterapi.

Hvem kan delta?

I den randomiserte studien blir tykk- og endetarmskreftpasienter som planlegges for adjuvant kjemoterapi etter operasjon for stadium II - IV sykdom rekruttert fra kreftklinikker i Midt-Norge (St. Olavs hospital, Ålesund sjukehus og Sykehuset Levanger). Vi regner også med at Sørlandet sykehus Kristiansand blir med, og vi håper å få med oss Ullevål sykehus, OUS.

Vi planlegger oppstart av den randomiserte studien ila. høsten 2018. Dersom flere sykehus ønsker å delta i studien kan de ta kontakt med ingunn.hatlevoll@stolav.no.

Forventet nytte

Resultatene fra denne studien vil kunne danne grunnlag for nye anbefalinger angående fysisk aktivitet for pasienter med kolorektalkreft. Intervensjonen er lagt opp slik at den lett kan implementeres i klinisk praksis.

3. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebing U, Schenk A, Paust R, Bloch W, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018;26(2):615-24.

Disputaser ved Universitetet i Oslo

Vi beklager at det i forbindelse med trykking av forrige utgave av Onkonytt hadde oppstått feil i omtalen av flere doktorgrader avlagt ved UiO. Under følger korrekt informasjon om disse, etterfulgt av omtale av påfølgende doktorgradsdisputaser.

Disputas: Dlawer Abdulla Barzenje - Hemato-onkologi



MD. Dlawer 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, Radiumhospitalet

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 strålefelter 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 overlevelsesevinst. Sammenlignet med normalbefolkningen, hadde strålebehandlede 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.

Disputas: Marianne Lisludr Smebye - Kreftgenetikk



Cand.med. Marianne Lisludr 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: Forsker Francesca Micci, Seksjon for kreftcytogenetikk, Institutt for kreftgenetikk og medisinsk informatikk, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet

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 Lisludr 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 genuttryksanalyser.

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 fusjongen. Ved å sammenligne de tidligere DNA-funnene med de nye RNA-analysene fant Smebye og medarbeidere flere mulige fusjongener. Et slikt eksempel er fusjongenet 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.

Disputas: Anne Holck Storås - Onkologi



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 seksualfunksjon 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

Disputas: Eduard Baco - Urologi



MD Eduard Baco ved Institutt for klinisk medsin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 6. feb. 2018:

The Role of MRI-3D-TRUS Image Fusion Guided Prostate Biopsy in the Diagnostic Work-up in Patients with Clinical Suspicion of Prostate Cancer.

Hovedveileder: Overlege Heidi B. Eggesbø, Oslo universitetssykehus HF

Sammendrag

Prostatakreft diagnostiseres tradisjonelt med ultralydveilede biopsier

Kreft i prostata er oftest usynlige på ultralyd, derfor tilstreber man å ta vevsprøver fra 12 ulike regioner i prostata. Ultralyd kan ikke registrere nøyaktig biopsi plassering. Ved positiv biopsi er det derfor ikke mulig å predikere presis lokalisasjon eller omfang av kreften. Negative biopsier kan heller ikke utelukke behandlingskrevende kreft. Pasienten må derfor ofte gjennomgå nye biopsirunder.

Studier har vist at mistanke om kreft kan påvises på MR, men biopsi er fortsatt gullstandard for å bekrefte diagnosen.

I sin avhandling The Role of MRI-3D-TRUS Image Fusion Guided Prostate Biopsy in the Diagnostic Work-up in Patients with Clinical Suspicion of Prostate Cancer har Eduard Baco og medarbeidere undersøkt nytten av MR og ultralyd fusjonerte prostata biopsier.

Første artikkel er en klinisk randomisert studie som sammenlikner påvisning av kreft ved tradisjonelle prostata biopsier vs. MR-ultralyd fusjonerte biopsier.

Hos pasienter med forhøyet prostata spesifikt antigen (PSA) og normal rektal prostata undersøkelse fant man at to MR-ultralyd fusjonerte biopsier rettet mot MR suspekt område detekterte like mange kreft som 12 tradisjonelle biopsier.

Andre artikkel er en studie utført på pasienter som fikk fjernet prostata pga. kreft. Undersøkelse av prostata etterpå viste at MR-ultralyd fusjonerte biopsier detekterte og lokaliserte den klinisk viktigste kreften hos 95 % av de opererte.

Tredje artikkel omhandler kreft helt fortil i prostata. Denne lokalisasjonen er vanskelig å nå ved den tradisjonelle ultralyd-metoden. For pasientene kan dette bety flere år med utredning og flere biopsirunder med 12 negative biopsier før kreftdiagnosen endelig blir stilt. Med MR-ultralyd fusjonerte biopsier ble prostatkreft helt fortil, diagnostisert med kun to biopsier.

Som konklusjon viser Baco sin avhandling at MR-ultralyd fusjonerte biopsier er en presis og effektiv metode for å diagnostisere prostatakreft.

Disputas: Erlend Strønen - Kreftimmunologi



Cand.med. Erlend Strønen ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 2. feb. 2018:

Exploring donor T-cell repertoires in cancer immunotherapy

Hovedveileder: Professor Johanna Olweus, Institutt for kreftforskning, Kreftklinikken, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Immunforsvaret vårt er spesialisert for å beskytte oss mot infeksjoner. Immuncellene kan angripe celler som er infisert av for eksempel influensavirus, fordi viruset endrer cellene slik at de oppfattes som fremmede og farlige. Når kreftsykdom spres, er det fordi immunsystemet tolererer kreftcellene. Immunterapi har de senere år revolusjonert kreftbehandling. Ved vellykket immunterapi ”lures” immunsystemet til å ”tro” at kreften er en infeksjon.

Flertallet av pasienter som har kreft med spredning blir imidlertid fortsatt ikke kurert. Effekten av immunterapi begrenses når pasientens immunforsvar ikke oppfatter kreftcellene som fremmedeller farlige, og ved de fleste kreftformer er målrettet immunterapi ikke tilgjengelig fordi man mangler gode mål molekyler.

Strønen og medarbeidere viser i avhandlingen ”Exploring donor T-cell repertoires in cancer immunotherapy” at immunceller fra friske personer kan benyttes til å målrette immunterapi. Immunceller fra friske individer kan gi kraftige immunreaksjoner ved organtransplantasjon dersom vevstypen mellom pasient og giver ikke er matchet. I to artikler viser Strønen og kolleger hvordan en slik avstøtningsreaksjon kan målstyres mot bestemte proteiner som er unike for visse celletyper, og dermed ”avstøte” kreftceller fra pasienter med føflekk-kreft og blod-/lymfekreft. I andre deler av arbeidet viser forfatterne at immunceller fra friske givere kan gjenkjenne flere mutasjoner i kreftceller fra pasienter med føflekkreft enn det immunceller fra pasientene gjør. Slike mutasjoner er egnede mål molekyler for behandling fordi de bare finnes i kreftcellene og ikke i friske celler.

Strønen og kolleger viser også at immunitet mot kreft kan overføres når gener som koder for immunreseptorer, såkalte T-cellerreseptorer, ble overført til andre immunceller. Dette gir håp om at immunforsvaret til friske givere kan benyttes til å utvikle ny og målrettet immunterapi for pasienter med kreft.

Disputas: Sebastian Meltzer – Onkologi



Cand.med. Sebastian Meltzer ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden ph.d., 14. des. 2017: «Circulating Markers of Immunogenicity and Metastasis in Combined-Modality Treatment of Rectal Cancer»

Veileder: Forsker Kathrine Røe Redalen, Kreftavdelingen, Akershus universitetssykehus HF

Sammendrag

Nye tall fra Kreftregisteret viser at nordmenn rammes av endetarmskreft i økende grad, og forekomsten i Norge er i verdenstoppen. Det gjøres intensiv forskning på denne sykdommen for å effektivisere og individualisere behandlingen, og i dette doktorgradsarbeidet har vi funnet markører man kan måle i blodprøver før og under behandling som kan gi et bilde av sykdommens aggressivitet og behandlingsrespons. Om sykdommen har vokst igjennom tarmveggen eller inn i andre bukorganer ved diagnosetidspunktet, er det vanlig å tilby sykdomsrettet cellegiftbehandling og strålebehandling i forkant av operasjon. 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 vil en ekstra blodprøve kunne gi innsikt i sykdommens biologi, og mulighet for å tilpasse behandlingen til den enkelte pasient underveis. For pasienter der sykdommen allerede har spredd seg til andre organer, kan en blodprøve gi innsikt i mulige bakenforliggende mekanismer for sykdommens aggressivitet, og videre kunne åpne for nye behandlingsmuligheter for denne svært alvorlige sykdommen.

Disputas: Maria Thomsen - Onkologi



Cand.med. Maria Thomsen ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 24. nov. 2017:

Factors Influencing Survival and Quality of Life in Treatment of Metastatic Colorectal cancer: Studies on the NORDIC-VII Cohort

Hovedveileder: Professor Kjell Magne Tveit, Avdeling for kreftbehandling, Kreftklinikken, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Faktorer som påvirker overlevelse og livskvalitet ved behandling av tykktarms- og endetarmskreft med spredning

Tykktarms- og endetarmskreft er i Norge den tredje mest vanlige kreftform hos menn og den nest mest vanlige hos kvinner. Når 50 % av pasientene utvikler spredning til andre organer. De fleste av disse pasientene kan ikke kureres for sin sykdom og har relativt kort forventet levetid. Behandlingen må tilpasses slik at den enkelte pasient får effektiv behandling, samtidig som livskvaliteten bevares i den siste del av livet. I sin avhandling «Factors Influencing Survival and Quality of Life in Treatment of Metastatic Colorectal cancer: Studies on the NORDIC-VII Cohort» har Maria Thomsen og medarbeidere undersøkt faktorer som påvirker overlevelse og livskvalitet ved behandling av tykktarms- og endetarmskreft med spredning. Arbeidet er basert på data fra ‘The NORDIC-VII Study’, en randomisert multisenter fase III studie.

Resultatene fra denne studien understreker viktigheten av å kombinere ulike pasientkarakteristika og egenskaper ved svulstvevet for bedre å kunne ha en oppfatning om sykdomsforløpet og prognosen og kunne bidra til en individuell behandlingsstrategi for den enkelte pasient.

I denne studien med minimum 5-års oppfølging og bruk av utvidete RAS-mutasjonsanalyser, fant man ingen tilleggseffekt ved å legge til antistoffet cetuximab til kjemoterapiregimet Nordic FLOX ved tykktarms- og endetarmskreft med spredning.

Videre fant man at forhøyede inflammasjonsmarkører, som CRP og IL-6, samt forhøyede verdier av tumormarkørene CEA og CA 19-9 var assosiert med dårlig prognose. Dette var spesielt framtreddende hos pasienter med BRAF muterte svulster.

Studien ga ikke holdepunkt for at antistoffet cetuximab påvirket pasientenes livskvalitet negativt. Livskvaliteten var generelt dårligere hos pasienter med alvorlig prognose, hos pasienter med BRAF muterte svulster og forhøyede inflammasjons markører.

Disputas: Nataliia Moshina - Kreftepidemiologi



M.Sc. Nataliia Moshina ved Institutt for medisinske basalfag forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 17. nov. 2017:

Understanding the role of mammographic density in a population based breast cancer screening program:A step towards stratified screening for breast cancer in Norway.

Hovedveileder: Leder av mammografiprogrammet Solveig Hofvind, Kreftregisteret, Oslo

Sammendrag

Mammografisk tetthet er et uttrykk for mengden kjertelvev i brystet som er synlig på mammografibildene. På bildene fremstilles tett kjertelvev som hvite eller lysegrå områder, mens fettvevet fremstår som lavtette områder som er svarte eller mørkegrå. Studier har vist at kvinner med høy mammografisk tetthet (>75%) har 4-6 ganger høyere risiko for å utvikle brystkreft enn kvinner med lav tetthet (<25%). Kreftsvulster i brystet kan være skjult av tett kjertelvev. Dette kan redusere muligheten for å oppdage brystkreft. I den senere tid er det blitt diskutert om kvinner med mammografisk tette bryst bør tilbys hyppigere screening eller andre screeningmetoder i tillegg til mammografi. Dette kalles stratifisert screening.

Etablert kunnskap om mammografisk tetthet er i all hovedsak knyttet til kvinner med brystkreft. For å bruke mammografisk tetthet til å stratifisere screeningprogrammet er det nødvendig med kunnskap om mammografisk tetthet blant screenede kvinner. Målet med doktorgradsprosjektet var å innhente slik kunnskap blant kvinner som deltok i Mammografiprogrammet i perioden 1996-2015. Prosjektet ble utført ved Kreftregisteret med støtte fra Extrastiftelsen.

Resultater fra studiene viste at screenede kvinner med høy mammografisk tetthet oftere gjennomgikk tilleggsundersøkelser uten å få diagnostisert brystkreft enn kvinner med lav tetthet. Gjennomsnittlig svulstdiameter var større blant kvinnene med høy tetthet og en større andel av disse kvinnene hadde spredning til lymfeknuter i armhulen. Videre så vi at subjektive tetthetsklassifiseringer var samsvarende med estimatene fra en helautomatiske klassifiseringen, men at kompresjonsparametere (kompresjonstrykk og komprimert brysttykkelse) kunne påvirke tetthetsestimatet. Vår konklusjon er at det er behov for mer kunnskap om mammografisk tetthet blant screenede kvinner før variabelen kunne brukes til å stratifisere screeningprogrammet i Norge.

Disputaser ved NTNU

Disputas: Maren F. Olsen



Bruk av ny sekvenseringsteknologi for å forbedre diagnostikk av arvelig tykk- og endetarmskreft

Hovedveileder: Wenche Sjursen, Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU og Avdeling for medisinsk genetikk, St. Olavs Hospital.

I avhandlingen «Use of new sequencing technology to improve clinical diagnostics of hereditary colorectal cancer» har Maren F. Olsen og medarbeidere tatt i bruk ny sekvenseringsteknologi for å finne den genetiske årsaken i familier hvor det er mistanke om arvelig tykk- og endetarmskreft. Disse familiene har tidligere vært utredet i diagnostisk sammenheng, uten funn av genetisk årsak.

Det er viktig å identifisere familier med økt risiko for tarmkreft for å gi for dem tilbud om regelmessig oppfølging. Slik oppfølging innebærer blant annet koloskopi og andre undersøkelser for å oppdage og fjerne forstadier til kreft. Hvor høy risiko familiemedlemmer har for å utvikle kreft, og om andre organer enn tykk- og endetarm er involvert, er forbundet med hvilken sykdomsgivende genvariant en familie har. Hvis man kan identifisere sykdomsgivende genvariant, har man mulighet til å teste hvilke familiemedlemmer som har den aktuelle genvarianten, og hvem som ikke har den. Bare de som har genvarianten, har økt risiko for tarmkreft og dermed behov for et kontrollopplegg. De familiemedlemmene uten sykdomsgivende genvariant, slipper ubehagelige tarmundersøkelser og bekymring. Hvis vi ikke finner genfeilen som gir økt risiko, blir alle familiemedlemmene tilbudt et kontrollopplegg basert på familiehistorie. Dette er resurskrevende for helsevesenet og belastende for familiene. Å finne genfeil gir også en mulighet til å skreddersy oppfølging og kontrollopplegg av risikoindivider på en bedre måte enn hva som er mulig med et kontrollopplegg basert på familiehistorie alene.

Teknologien for sekvensering av DNA har hatt en formidabel utvikling de siste årene. Sanger sekvensering, som ble utviklet på 70-tallet, var hovedmetoden for sekvensering av DNA helt fram til 2000-tallet. Da kom det en nyere og mer effektiv sekvenseringsteknologi kalt «Next generation sequencing» (NGS) og tok over markedet. Sanger sekvensering er meget nøyaktig, men også en svært kostbar og arbeidskrevende metode. Dermed er det kun mulig å sekvensere noen få gener av gangen ved bruk av denne metoden. NGS er billigere og mer effektiv, sammenliknet med Sanger sekvensering, og det er derfor mulig å sekvensere mange flere gener samtidig.

Tradisjonelt har pasientens fenotype og symptomer blitt tatt med i vurderingen når klinikeren skal velge gener til analyse ved diagnostikk av arvelig kreft. Imidlertid er det slik at fenotypen for de ulike tarmkreftsyndromene overlapper en god del og gjør det utfordrende å velge riktige gener til analyse. Begrensingen ved Sanger sekvensering, at det bare kan analyseres noen få gener av gangen, har ført til at noen familier har endt opp med å bli utredet i årevis hvor man undersøker det ene genet etter det andre. Med ny sekvenseringsteknologi er det mulig å utføre en bredere analyse. For eksempel kan alle gener relatert til en sykdom, eller hele det humane genom undersøkes i en analyse. Dette gir muligheter for at flere familier får avklaring i forhold til deres genetiske predisposisjon raskere.

I den første studien inkludert i denne avhandlingen, etablerte vi en analyse for diagnostisering av Lynch syndrom, som er den vanligste formen for arvelig tykk- og endetarmskreft. Denne analysen var basert på NGS og ble brukt i diagnostikken fra 2012 til 2016. På grunn av rask utvikling innen feltet er denne analysen allerede utdatert og erstattet.

I den andre studien undersøkte vi en familie med mange tilfeller av tarmkreft, noe som indikerer en genetisk årsak til deres økte kreftrisiko. Denne familien hadde vært utredet ved St. Olavs Hospital siden 1995 hvor flere kjente risikogener var undersøkt, uten funn av sykdomsgivende genfeil. Ved bruk av ny sekvenseringsteknologi analyserte vi alle genene i det humane genom (såkalt eksom sekvensering) hos et utvalg medlemmer. Vi fant en genfeil i et gen som kalles POLE til å være årsak til familiens økte risiko for kreft. Denne studien er et viktig bidrag til å kartlegge syndromet som denne type genfeil forårsaker, slik at retningslinjer for oppfølging og kreftkontroller kan utarbeides. I tillegg har denne familien endelig fått en avklaring i forhold til deres kreftrisiko.

I den tredje studien inkluderte vi 274 pasienter med familiehistorier som indikerte arvelig tykk- og endetarmskreft. Disse pasientene var også tidligere utredet, uten funn av genfeil. I denne studien sekvenserte vi 112 gener relatert til tykk- og endetarmskreft for å se om vi kunne finne genetisk årsak til økt kreftrisiko. Vi fant en sikker genetisk årsak i 16 (6 %) av pasientene inkludert i studien. I tillegg fant vi genvarianter av usikker klinisk betydning i 21 (8 %) pasienter. Ved videre forskning vil mest sannsynlig noen av disse genvariantene vise seg å være sykdomsgivende. Denne studien viser at det er større diagnostisk utbytte ved å bruke en bredere genetisk undersøkelse ved utredning av arvelig tykk- og endetarmskreft.

OnkoLiS 2019

31. Januar - 1. februar

Scandic Oslo Airport Gardermoen



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING



Norsk onkologisk forening arrangerer OnkoLiS 2019

CNS tumores og lymfomer og non-melanoma hudcancer

Invitasjonen med informasjon om påmelding vil bli sendt ut til leger i spesialisering innen onkologi i desember
Informasjon: René van Helvoirt, epost rene.helvoirt@sshf.no

Program

Vi har gleden av å invitere til det sjette GI-Forum

GI-Forum 27. september 2018 kl. 17.15

Hotel Continental, Oslo

Multimodalitx therapy in upper GI cancers

Chair: Hanne M. Hamre

17.15 *Finger foods are served*

17.45 **Perioperative chemotherapy and survival in gastric cancer**
Salah-Eddin Al-Batran, Professor, Oncologist, University of Frankfurt

18.30 **Surgical approach to oesophageal and gastric cancer**
Magnus Nilsson, Professor, Surgeon, Karolinska Institutet

19.15 *Coffee break*

GIST and endoscopy in upper GI cancers

Chair: Ebbe Bällmann Thorgersen

19.30 **Surgical and biological risk factors in gastrointestinal stromal tumour (GIST)**
Toto Hjeltnes, Senior Consultant, Surgeon, Oslo University Hospital

20.00 **Endoscopic ultrasound in submucosal lesions in the upper GI tract**
Kim V. Anonsen, Consultant, Gastroenterologist, Oslo University Hospital

20.30 **Update from the industry.**
Amgen, Bayer and Roche

20.50 **Generalforsamling (General Assembly) for GI-Forum**

21.00 *Topas and beverages*

GI FORUM



Science For A Better Life



Påmelding på e-post til krit.dyttebakk@gmail.com innen 15. september 2018. Ingen deltakeravgift.
Reisekostnader dekkes av den enkelte. Møtet arrangeres av Foreningen GI-Forum (org.nr.: 915520138)

Ny spesialistutdanning

Det vil fra mars 2019 innføres ny spesialistutdanning fra leger. Deler av denne er allerede implementert (LIS 1). Her gis det en kort innføring i hva den nye ordningen innebærer, av det vi vet så langt i prosessen.

Av Mari Ystgaard, lege ved Avdeling for Kreftbehandling, Ullevål, Oslo universitetssykehus

HISTORIE/BAKGRUNN

Det har gjennom mange år og flere rapporter vært et ønske fra myndighetene å gjøre spesialistutdanningen for leger bedre og mer effektiv. Noe av bakgrunnen for dette var at gjennomsnittlig spesialiseringstid var på 11 år, og at det var mangel på spesialister innenfor mange fagområder. Ved juletider 2016 kom den nye forskriften om spesialistutdanningen, som trådte i kraft mars 2017 (1). I denne forskriften legges det føringer på hvordan utdanningen skal gjennomføres. Det faglige innholdet for de forskjellige spesialitetene (læringsmålene) er enda ikke klarlagt, men skal ferdigstilles i løpet av første del av 2018.

HOVEDSTRUKTUR

Den nye spesialiststrukturen følger et tredelt løp. LIS 1 er felles for alle, og erstatter den gamle turnustjenesten. Som turnustjenesten vil LIS 1 bestå av 1 år på sykehus og 6 måneder i allmennpraksis.

Dersom man spesialiserer seg innen kirurgiske eller indremedisinske fag følger del 2 og del 3. LIS 2 er felles for alle indremedisinske fag, mens LIS 3 er spesifikk for det enkelte fagområdene (tidligere grenspesialisering). For onkologi vil det kun være LIS 3, det samme gjelder de andre ”småfagene”.

LÆRINGSMÅL OG LÆRINGSAKTIVITETER

Tidligere var det obligatorisk tjenestetid og gjennomførte prosedyrelister og kurs som avgjorde når man ble ferdig spesialist. Dette erstattes med læringsmål. Veileder og supervisor skal fortløpende vurdere om læringsmålene er innfridd. Det vil også bli knyttet læringsaktiviteter, som kan være kurs, prosedyrer, e-læring osv. opp mot de enkelte læringsmålene. Generelt sett så er det det

enkelte utdanningsstedet som bestemmer hvilke læringsaktiviteter som må være gjennomført for å oppnå læringsmål, men det ble nylig klart at obligatoriske kurs vil videreføres.

Den nye ordningen gir en minstetid på 6,5 år for alle spesialiteter. For onkologi er dette tilsvarende minstetid slik ordningen er nå, men for flere andre spesialiteter blir minstetiden nå kortere enn tidligere. Men tidskravet innenfor ulike fagområder/seksjoner er altså falt bort til fordel for læringsmål. Hvilke læringsmål som blir gjeldende for onkologi har vært på høring i alle helseforetakene, og ble vedtatt i april 2018. Disse finnes tilgjengelig på nett (3). Her ligger også forslag til læringsaktiviteter/prosedyrelister. Neste steg i prosessen er at læringsaktiviteter skal vedtas, på de enkelte utdanningstedene. Dersom utdanningsstedet ikke har ressurser eller kompetanse til å gjennomføre aktiviteter som er nødvendig, kan man bestemme at dette gjennomføres på et annet sykehus (tilsvarende tidligere gruppe 1-tjeneste). Dette vil kunne variere betydelig, slik at den gamle ordningen med gruppe 1- og gruppe 2 sykehus opphører.

FELLES KOMPETANSEMODULER

Felles kompetansemoduler er læringsmål som er felles for alle spesialitetene. Dette er temaer innen etikk, kommunikasjon, brukermedvirkning, opplæring av pasienter og pårørende, helseystemkunnskap, forskningsforståelse og kunnskapshåndtering, kvalitet og pasientsikkerhet, lover, samhandling, ledelse og organisering.

Disse læringsmålene er vedtatt og ligger tilgjengelig på nett (3). De strekker seg over hele utdanningsløpet, men de fleste av disse

læringsmålene godkjennes under del 1, som i eksempelet som er vist under.

HVA MED FORSKNING?

I dagens ordning gir forskning tellende tjeneste inntil 6 måneder. Dette vil nå falle bort. Imidlertid åpner den nye ordningen for at deler av utdanningen kan gjennomføres utenfor sykehus (under forutsetning av at man har samme grad av veiledning og supervisjon). Dette vil avhenge av hvordan læringsmålene ser ut, og ikke minst hvilke læringsaktiviteter som knyttes opp mot dem. I høringsforslaget til læringsmål i onkologi er både publisering av artikler, deltakelse på kongresser og arbeid med kliniske studier foreslått som læringsaktiviteter for bl. a. læringsmålet ”inneha akademisk kompetanse”. Dersom dette skal være obligatorisk vil det kunne kreve betydelige ressurser. Høringsuttalelsene ligger tilgjengelig på helsedirektoratets sider. (4)

HVEM BESTEMMER?

I den nye spesialistutdanningen blir legeforeningens rolle noe annerledes. Helsedirektoratet har det overordnede ansvaret, de

Kilder:

1. *Spesialistforskriften*: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2016-12-08-1482>
2. <http://tidsskriftet.no/2017/08/aktuelt-i-foreningen/alt-du-ma-vite-om-ny-spesialistutdanning>
3. <http://lis-utdanning.info/>
4. *Høringsutkast læringsmål for de medisinske spesialitetene del 2 og 3*. <https://helsedirektoratet.no/horinger/leringsmal-for-de-medisinske-spesialitene-del-2-og-3>

Ny spesialistutdanning for leger (LIS 2 og 3)

Tilføringer til innlegg av tillitsvalgt ved OUS, Mari Ystgaard
av Ingvil Mjaaland, leder av spesialitetskomiteen i onkologi

De største endringene i den nye ordningen er etter mitt skjønn følgende:

- at utdanningen i større grad blir **kompetansebasert** og ikke lenger styres etter obligatorisk tjenestetid, men angir en minstetid på 6,5 år for alle spesialiteter (medregnet LIS1 1,5 år)
- at **ansvaret for gjennomføring og koordinering** av utdanningen tydeliggjøres og legges til helseforetakene. Helseforetakene må angi hvilke læringsmål som kan oppnås innenfor eget foretak og må utarbeide en plan og legge til rette for helhetlige utdanningsløp, på tvers av helseforetak. Dette krever økt samarbeid mellom de enkelte foretak innad i hver helseregion og mellom helseregionene og skal føre til samordnet og harmonisert utdanning i hele landet
- at det opprettes **regionale utdanningsssentre** som har ansvar for felles læringsaktiviteter og for utdanning av veiledere
- at utdanningen **dokumenteres** i et nasjonalt IKT verktøy: E dagbok for LIS, kompetanseportal dossier

bestemmer læringsmål og godkjenner utdanningsinstitusjoner. De regionale helseforetakene skal sørge for at det utdannes nok spesialister i forhold til behovet, og det skal opprettes regionale utdanningsssentre som er ansvarlige for gjennomføringen av læringsaktivitetene. Legeforeningen får nå en mer rådgivende rolle enn tidligere, men det er presisert i forskriften av helsedirektoratet skal be om råd ved godkjenning og vurdering av utdanningsvirksomheter, samt ved forslag om endringer av læringsmål eller læringsaktiviteter.

NÅR INNFØRES ORDNINGEN?

Del 1 starter høsten 2017, del 2 og 3 starter mars 2019. Leger som har mindre enn 3 år igjen av spesialiseringen 1. mars 2019 kan søke om å få godkjent spesialisering etter gammel ordning. Leger som har påbegynt spesialisering 1. mars 2019 trenger ikke å gjennomføre LIS1, og har rett til å få vurdert gjennomført utdanning opp mot læringsmålene.

Det legges fortløpende ut informasjon på <http://lis-utdanning.info/>

Vellykket nevroonkologimøte i Trondheim



Scandinavian Neuro-Oncology Group (SNOG) arrangerer møter hvert andre år. Tredje til femte mai i år ble møtet arrangert i Trondheim. Flere internasjonale storkanoner som foredragsholdere, høy vitenskapelig kvalitet og multidisiplinæritet gjorde at møtet ble faglig interessant. Effektiv organisering og gode konferanselokaler bidro til at møtet som helhet ble meget vellykket.

Av Petter Brandal, onkolog, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus

Tumor Treating Fields (TTF)

Sett fra klinisk side var det flere interessante temaer. Ett av dem er det ikke lenger fullt så nye behandlingsprinsippet alternerende elektriske felter. Det er ca 20 år siden man begynte å studere alternerende elektriske felters virkning på kreft. Kort fortalt utnytter man at celledelingen er en prosess som er avhengig av elektriske krefter. Ved å utsette de delende cellene for alternerende elektriske felter, forstyrres mitosen slik at svulstcellene ikke klarer å dele seg. Fel tretning, -intensitet og -frekvens er viktige momenter som påvirker behandlingens effekt. Nettopp alternerende elektriske felter var sentralt da Roger Stupp innledet møtet med foredraget «From temozolomide to tumor treating fields in the treatment of glioma – a journey of successes and failures». Han startet med å fremheve temozolomid som en suksess, både hos unge og eldre pasienter med glioblastom (1, 2). Stupp var deretter innom noen av de mange andre studiene som er gjort de siste 15 årene og som dessverre ikke har vist effekt av behandlingen man har testet (3-6). Han beveget seg så over til alternerende elektriske felter med fokus på de to studiene som er utført hos pasienter med glioblastom. Studien som ble gjort ved tilbakefall var negativ, mens studien der man la alternerende elektriske felter til standardbehandling ved primærdiagnose viste en klar overlevelsesgevinst (7, 8).

Den sistnevnte studien har vært noe omdiskutert i det nevroonkologiske miljøet. Det har blitt fremhevet at man initierte studien på bakgrunn av en negativ studie ved recidiv, at virkningsmekanismen ikke har vært godt nok beskrevet/forstått, at studien ikke var blindet, at studien ble lukket for tidlig, og at studiedesign inkludert tidspunkt for randomisering ikke var optimalt (9). I tillegg er behandlingen kostbar. Dette tatt i betraktning er det likevel vanskelig å komme unna at man i den randomiserte studien for pasienter med nydiagnostisert glioblastom kom ut med en signifikant overlevelsesgevinst ved bruk av alternerende elektriske felter. Lørdag formiddag holdt undertegnede et innlegg med alternerende elektriske felter som tema. Diskusjonen etter dette innlegget viste at fagmiljøene i Sverige, Danmark og Norge er positive til denne behandlingsmodaliteten, mens Finland er mer avventende. I Sverige er det gjennomført en Health technology assessment og det ventes at man vil ta behandlingen i bruk i løpet av få måneder. Hvis du ønsker å lese mer om denne behandlingen, kan du finne en artikkel om det i Onkonytt nr 2, 2015, (publisert på Onkonytt's nettside i januar 2016): Current Status of Tumor Treating Fields (TTF) Therapy (Optune™, formerly NovoTTF™-100A System) for Glioblastoma.

DEN-STEM-studien og BORTEM-studien

Ellers var det morsomt at to norske, kliniske intervensjonsstudier ble presentert. DEN-STEM er en studie for glioblastompasienter ved primærdiagnose hvor tumor må ha ha metylert MGMT-promotor. Denne studien går nå ved Oslo universitetssykehus og ble presentert av Einar Vik-Mo (det vil bli et innlegg om denne studien i neste utgave av Onkonytt). BORTEM er en studie for glioblastompasienter ved tilbakefall og er utgående fra miljøet i Bergen. Martha C. Enger hadde flere presentasjoner relatert til denne studien og dens bakgrunn. Blant annet poengterte hun at monoterapi bortezomib ikke ser ut til å ha effekt ved glioblastom, men at medikamentet kan sensitisere glioblastomceller mot temozolomid. Dette gjøres ved å motvirke MGMT og blokkere autofagi. MGMT-blokkering gjør at man kan tenke seg en spesielt god effekt hos pasienter med umetylert MGMT-promotor. Det er derfor designet en studie der man ved recidiv av glioblastom med umetylert MGMT-promotor skal kombinere temozolomid og bortezomib. Studien ventes å åpne som fase Ib til høsten og forhåpentligvis gå over i fase II fra årsskiftet. Planen er at studien i fase II skal inkludere pasienter fra hele Norge.

Valganciclovir

Av andre aktuelle nordiske studier ble VIGAS II presentert av Cecilia Söderberg-Naucler. Dette er den lenge planlagte oppfølgingsstudien til VIGAS hvor man så på effekten av valganciclovir hos pasienter med nydiagnostisert glioblastom (10). I VIGAS-studien fant man ingen signifikant effekt av valganciclovir, men eksplorative subgruppeanalyser medførte interesse for en større randomisert studie (11). Temaet ble ikke så hett diskutert som under tidligere SNOG-møter og det synes å være en randomisert fase III-studie på trappene.

Kirurgi

Nevrokirurg Joerg-Christian Tonn snakket om kirurgi ved recidiv av glioblastom. Han påpekte at det er lite evidens for at kirurgi alene i denne situasjonen er av verdi for totaloverlevelsen for pasientene. Han fremhevet at gross total resection av alt synlig kontrastladende vev sannsynligvis er nødvendig for å bedre pasientenes prognose, og at det er å påføre pasientene nevrologiske sekveler ved reoperasjon i seg selv er en dårlig prognostisk faktor. Tonn mente på denne bakgrunn at hyppig MR-kontroll for å knipe recidivene tidlig er essensielt om man ønsker å tilby pasientene reoperasjoner. Videre mente han at en god indikasjon for kirurgi ved tilbakefall av glioblastom, er biopsi for vevsundersøkelse med tanke på

studieinklusion. For øvrig var det en morsom pro et contra diskusjon om verdien av våken kirurgi for pasienter med hjernesvulst. Også dette åpenbart et område uten sterk evidens og dette var en fordel for contra-debattant Ole Solheim. Sammen med pro-debattant Jannick Brennum var han imidlertid klar på at dette kan være et nyttig verktøy og at det uansett er den såkalte onko-funksjonelle balansen som er viktig for den enkelte pasient. Nevrokirurg Asgeir Jakola hadde en fin gjennomgang av behandlingsstrategier ved lavgradige gliomer og fremhevet tidlig kirurgi (12), bruk av kjemoterapi i form av PCV og gross total resection GTR. Han tok også opp flere ubesvarte spørsmål, inkludert at man har lite kunnskap om senbivirkninger etter kombinasjonsbehandling med PCV og strålebehandling, og det noe uavklarte forholdet mellom PCV og temozolomid . For anaplastiske astrocytomer og glioblastomer har man evidens for at temozolomid har effekt på totaloverlevelse, mens det for anaplastiske oligodendrogliomer og lavgradige gliomer er PCV man har evidens for at påvirker totaloverlevelse. Internasjonalt er det mange som av toksisitetshensyn bytter ut PCV med temozolomid. Om dette gir samme effekt er uvisst.

Verdien av GTR ble fulgt opp av Ole Solheim som snakket om kirurgi ved oligodendrogliomer. Også dette et område med ubesvarte spørsmål, men hvor Solheim landet på at GTR er av nytte for pasienten.

Molekylære markører

Etter at den reviderte WHO-klassifikasjonen for svulster i sentralnervesystemet kom i 2016 (13), har det vært mye fokus på molekylære markører. Så også på dette møtet. Nevropatolog Pieter Wesseling hadde et interessant foredrag under tittelen «Diffuse glioma growth – a guerilla war». Hans hovedpoeng var at det

Referanser

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
2. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027-37.
3. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong YK, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1100-8.
4. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):709-22.
5. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699-708.
6. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1373-85.
7. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in

diffuse vekstmønsteret til disse gliomene er den diagnostiske og terapeutiske hovedutfordringen, i tillegg til intratumoral biologisk heterogenitet. Han presenterte også cIMPACT-NOW, et konsortium som rapporterer patologiske/molekylærbiologiske oppdateringer mellom de offisielle WHO klassifikasjonsoppdateringer (14). Det ble presisert at man ikke ønsker å erstatte WHO-klassifikasjonen. Konsortiet er tenkt å være et verktøy for å fange opp ny kunnskap om molekylære markører og oppnå konsensus slik at man raskt kan ta i bruk ny viten ved klassifikasjon av hjernesvulster. Som eksempel nevnte han at konsortiet forventer å publisere et arbeid hvor de viser at en svulst med kombinasjonen +7/-10 og EGFR-amplifisering i det som ellers ser ut som et lavgradig gliom, kanskje bør føre til at svulsten diagnostiseres som glioblastom. I samme gate var innlegget fra nevropatolog Bjarne Kristensen. Han diskuterte verdien av metyleringsprofilering i gliomdiagnostikk og viste blant annet til en nylig Nature-publikasjon om temaet (15). Hans konklusjon var at dette er et viktig verktøy, men at det bør brukes sammen med klassisk histopatologi for optimalt resultat. Noen av gruppene han mente kan profitere på denne type diagnostikk er pediatriiske svulster, grad I-III gliomer, og glioblastomer hos pasienter under 30 år og/eller med atypisk histopatologi.

Andre temaer som ble tatt opp inkluderte bruken av PET i nevroonkologi, hvordan progresjon av glioblastomer best diagnostiseres ved MR, protonbestråling av hjernesvulster og kommunikasjon med pasienter og pårørende rundt diagnose, prognose og behandling.

Professor Ole Solheim og hans medhjelpere kan se tilbake på et vel gjennomført møte. Neste SNOG-møte går av stabelen i Finland, tidspunkt for dette er ennå ikke klart.

1. *Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*. 2017;318(23):2306-16.
8. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192-202.
9. Wick W. TTFIELDS: where does all the skepticism come from? *Neuro Oncol*. 2016;18(3):303-5.
10. Stragliotto G, Rabbar A, Solberg NW, Lilja A, Taher C, Orrego A, et al. Effects of valganciclovir as an add-on therapy in patients with cytomegalovirus-positive glioblastoma: a randomized, double-blind, hypothesis-generating study. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1204-13.
11. Soderberg-Naucler C, Rabbar A, Stragliotto G. Survival in patients with glioblastoma receiving valganciclovir. *N Engl J Med*. 2013;369(10):985-6.
12. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgard G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*. 2012;308(18):1881-8.
13. Louis DN, International Agency for Research on C. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th Revised ed. ed. Lyon \$b IARC Press 2016.
14. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, et al. Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol*. 2017;133(1):1-3.
15. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555(7697):469-74.

European Congress of Head and Neck Oncology 2018, Roma



ECHNO (European Congress of Head and Neck Oncology) arrangeres hvert andre år og var denne gangen lagt til Roma 11.-14. april. Kongressen er multidisiplinær og inviterer både onkologer, kirurger og annet helsepersonell som jobber med hode-halskreft. Den ble første gang arrangert i 2001 med 300 deltakere. Årets kongress var den 8. i rekken med over 800 deltakere.

Av Hanne Tøndel, overlege i onkologi, Avdeling for stråleterapi, St. Olavs Hospital.
Leder i Norsk forening for hode-og halskreft (NFHHK)

Hode-halskreft utgjør cirka 4 % av alle krefttilfeller i Norge og er en heterogen gruppe både vedrørende alder, tumorlokalisasjon og stadium. Kurative pasienter mottar kirurgisk behandling og/eller avansert strålebehandling, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi. Mange av disse pasienter får betydelig grad av akutt toksisitet som ofte krever innleggelse underveis. Samtidig vil en stor del av disse pasientene utvikle betydelige senbivirkninger som kan påvirke livskvaliteten i stor grad. Den palliative hode-halskreftpasienten kan også være utfordrende med blant annet lokale residiv uten fjernmetastaser som ofte gir stor symptombelastning. Derfor er dette en viktig og krevende gruppe pasienter innenfor onkologien til tross for den lave insidensen. I Norge behandles hode-halskreftpasienter ved de fire største universitetssykehusene: Oslo Universitetssykehus, Haukeland Universitetssykehus, St.Olavs Hospital og Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Tidligere var hode-halskreft forbundet med eldre pasienter, oftest menn med et overforbruk av både tobakk og alkohol. De siste årene har dette bildet endret seg drastisk og man ser nå yngre, ikke-røykende pasienter med HPV-relatert kreft, særlig i oropharynx (tonsiller og tungebasis). Disse pasientene har en mye bedre prognose sammenlignet med tobakk/ alkoholrelatert hode-halskreft. I tillegg har det vært en betydelig utvikling vedrørende behandlingsalternativer for hode-halskreft, både innen diagnostikk, stråleterapi, kirurgi og medikamentell behandling. Som eksempler nevnes introduksjon av IMRT, VMAT, partikkelstråling, robotassistert kirurgi og ikke minst immunterapi. Alle disse temaene

ble belyst under kongressen. Muligheten for kombinasjon av de ulike diagnostiske verktøyene og behandlingsmodalitetene ble trukket fram som det største fremskritt de siste årene.

Blant viktige highlights var studien fra Noronha et al som viser bedre lokoregional kontroll når konkomitant cisplatin gis hver tredje uke fremfor ukentlig for pasienter som skal ha postoperativ eller primær radiokjemoterapi (ref 1). EXTREME-regimet (cisplatin + 5-FU + cetuximab) er fortsatt Standard of Care i 1. linje residiv situasjon / metastatisk setting. Immunterapi med Nivolumab er aktuelt for pasienter som har progrediert etter cisplatinbasert kjemoterapi. Flere andre studier med immunterapi i denne settingen pågår bl.a. i regi av EORTC's hode-halskreftgruppe som ble presentert av Vincent Gregoire, stråleonkolog og godt kjent innenfor hode-halskreftmiljøet.

Eldre med kreft er en økende gruppe innenfor onkologien generelt, også for hode-halskreft. Selv om den biologiske alderen er viktigere enn den kronologiske, krever eldre pasienter en egen tilnærming i forhold til aktuelle behandlingsalternativer. I gruppen med eldre hode-halskreftpasienter er det flere kvinner enn menn, færre har alkohol/ tobakksrelatert cancer og komorbiditet kan være betydelig. Livskvaliteten betyr ofte mye for disse pasientene og kan gå drastisk ned dersom pasienten bor alene og mangler sosial og psykologisk støtte. Dette bør være med i vurderingen når man beslutter hvilken behandling pasienten skal ha, eventuelt ikke ha. Livskvalitet ble for øvrig også godt belyst i en egen seanse med flere



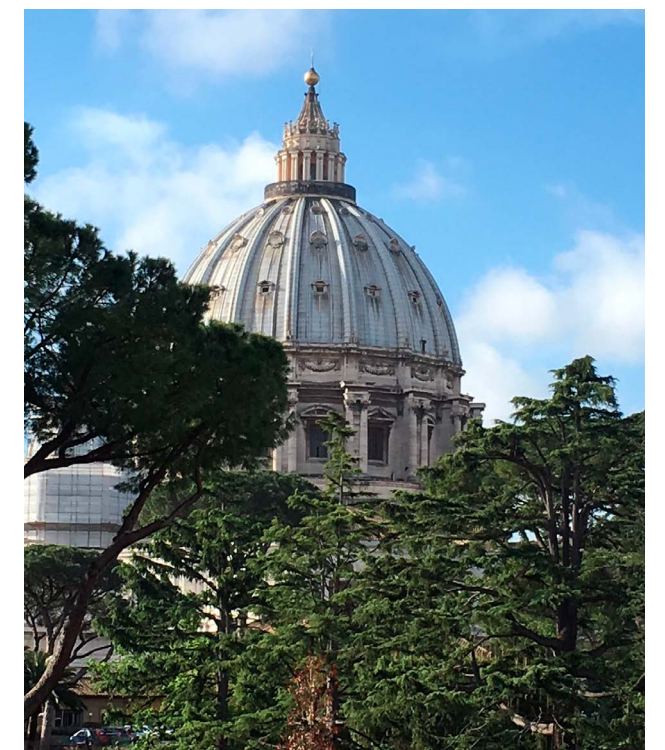
foredragsholdere, bl.a. holdt Kristin Bjordal (OUS/UiO) innlegg om QoL spørreskjema og Patient Reported Outcomes (PRO).

Det var fin balanse i foredragene mellom onkologi og kirurgi. I tillegg var det lagt vekt på presentasjoner av abstrakte og kliniske kaser. Til sammen fikk 54 stykker presentert sitt forskningsarbeid i abstrakt-seansene. Som kliniker er det alltid interessant når ulike kaser legges fram og salen kan delta interaktivt med avstemming over hvilken behandling som bør gis. Og heldigvis er det ikke bare en fasit og ikke bare suksess historier som blir presentert slik at alle kan lære noe.

ECHNO 2018 gav en fin oversikt over hode-hals kreft behandling og aktuelle problemstillinger og anbefales både for kirurger og onkologer innenfor faget. At konferansen ble arrangert i Roma, var heller ingen ulempe. Det er et historisk sus over hele byen og den evige stad kan by på fantastiske byggverk og kunstopplevelser, deilig vårvær for en vinterblek nordkvinne og ikke minst nydelig mat og vin. Byen kan derfor også anbefales på det varmeste til tross for noen hasardiøse taxi-turer gjennom Romas kaotiske gatesystem. Neste ECHNO-kongress arrangeres i Brussel i begynnelsen av mai 2020.

References

1 Noronha et al, *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1064-1072



ASCO 2018 – Påfyll fra noen av lungekreftsesjonene



Med ca. 40 000 deltakere, leger, sykepleiere, utstillere og media medregnet, er ASCO en liten by i seg selv, med egne «trafikkonstabler» som dirigerer til høyre og venstre når tilstrømningen til de mest populære sesjonene tetner til. Konferansen kan til tider være en overveldende opplevelse. For den som har noen timer å avse i programmet, eller kanskje noen timers ventetid på fly den siste dagen, kan en båttur nedover Chicagoelven anbefales på det varmeste. Det er en lærerik og avslappende avslutning på en intens uke. Elven er et system av elver og kanaler gjennom sentrum av Chicago omkranset av gangstier, grønne områder samt skyskrapere fra ulike epoker.

Av Mette Sprauten, overlege, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet

Med tanke på lungekreftbehandling, kom ASCO i år dessverre ikke med banebrytende forskning, men noen resultater var det allikevel verdt å merke seg. Enkelte av disse oppsummeres under.

1. Er det riktig at steroider ved baseline immunterapi ikke er bra?

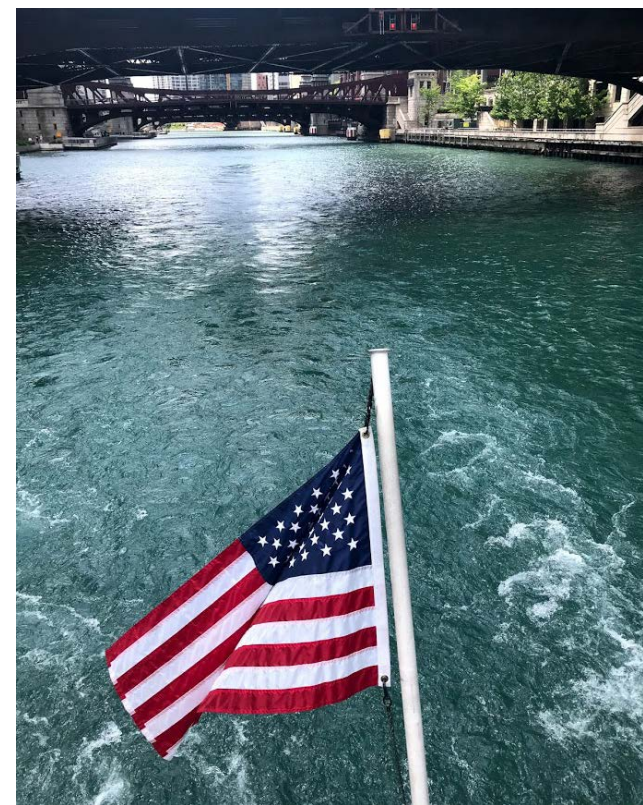
En retrospektiv gjennomgang av pasienter ved Memorial Sloan Kettering Hospital (455 pasienter) og Gustave Roussy Hospital (185 pasienter) sammenlignet pasienter som benyttet steroider ved start av immunterapi med pasienter som ikke benyttet dette. Totalt 90 pasienter ved de to sykehusene benyttet steroider $\geq$ 10 mg prednisolon eller ekvivalent dose av andre steroider ved oppstart immunterapi. I tillegg benyttet 17 pasienter lavere dose enn 10 mg, hvorav flertallet for binyrebarksvikt. Disse ble poolert i non-steroid gruppen.

Resultater: Forfatterne fant at baseline steroid dose over 10 mg prednisolon ved oppstart immunterapi er signifikant assosiert med dårligere progresjonsfri overlevelse (PFS) og overall survival (OS), også når justert for negative prognostiske faktorer som ECOG $\geq$ 2, røyking og hjernemetastaser.

Konklusjon: Baseline steroider ved oppstart PD-(L)1 blokkade er assosiert med dårligere PFS og OS. Hvorvidt effekten er prediktiv eller prognostisk er usikkert. Anbefales fortsatt forsiktig bruk av steroider hos pasienter hvor PD-(L)1 blokkade vurderes. Om det er mulig med annen lindrende behandling enn steroider for kreftrelaterte symptomer, bør dette benyttes, men man bør ikke avstå fra nødvendig ødemdempende behandling ved for eksempel hjernemetastaser. Hvorvidt steroidbehandling har negativ betydning for pasienter som får kjemoterapi kombinert med PD-(L)1, er usikkert.

2. Kan lymfeknute «kit» bedre kvaliteten på stadium III reseksjon ved NSCLC?

De ansvarlige for denne studien fant den store heterogeniteten i 5-års overlevelse etter kirurgi for NSCLC st III innen hvert enkelt N stadium påfallende, og antok ulik praksis for disse inngrepene. De tok således initiativ til denne prospektive populasjonsbaserte studien som involverte alle pasienter aktuelle for kirurgi med kurativ intensjon ved 11 sykehus i USA som hadde minst 5 slike reseksjoner/år. Det deltok 32 kirurger på totalt 1171 inngrep fra 2014-2017. Et lymfeknute-kit (boks med dedikerte rom for ulike



lymfeknutestasjoner) ble benyttet under 650 (56 %) inngrep utført av 20 kirurger, mens de øvrige 521 inngrepene ble utført uten kit.

Resultater: Pasientgruppene var sammenlignbare for rase, stadium, kjønn og forsikring. Gjennomsnittsalder var litt høyere i kit (68 år) versus non-kit (67 år) gruppen. Operasjonstiden var signifikant kortere for kit gruppen, 127 min versus 144 min, men med et noe høyere transfusjonsbehov i kit gruppen. Komplikasjonsraten var lik. Kvaliteten på lymfeknutereksjonen gikk opp. Det var færre pNX inngrep hvor det ikke forelå evaluerbare lymfeknuter ved bruk av kit, og det var signifikant høyere antall uttatte N2 glandler samt evaluerbare lymfeknutestasjoner. Etter median 20 måneders oppfølging, var 3 års overlevelsen signifikant bedret for kit versus non-kit gruppen, med 80 % versus 73 %. Merkelig nok ble i etterkant av studien alle inngrep igjen gjort uten kit, og kvaliteten ble da reversert til utgangspunktet.

Konklusjon: Forfatterne understreker behovet for et slik kit for å bedre kvaliteten på patologisk lymfeknute staging og OS etter reseksjon av NSCLC med kurativ intensjon.

3. Check Mate 227; Nivolumab-Ipilimumab vs Nivolumab-Kjemoterapi vs Kjemoterapi

Tidligere studier har vist bedret effekt av behandling ved kombinasjon av PD(L)1 hemmer og standard kjemoterapi som første linjes behandling ved utbredt sykdom, non-squamous NSCLC. I denne studien ønsket en å vurdere effekt og tolerabilitet ved Ipilimumab + Nivolumab og Nivolumab + kjemoterapi versus kjemoterapi hos < 1 % PD-L1 uttrykk ved NSCLC. Pasientene ble inndelt etter høy versus lav tumor mutational burden (TMB).

Resultater: Nivolumab + kjemoterapi hadde signifikant bedre PFS (HR 0,74; 95 % CI: 0,58, 0,94) sammenlignet med kjemoterapi alene hos pasienter med < 1 % PD-L1 ekspresjon, i samsvar med tidligere studier. PFS ble bedret ytterligere hos de med høy TMB, (HR 0,56; 95 % CI: 0,35, 0,91), sammenlignet med kjemoterapi alene hos pasienter med < 1 % PD-L1 ekspresjon. Pasienter med lav TMB og PD-L1 < 1 % syntes ikke å ha noe å hente på verken kombinasjonen nivolumab + kjemoterapi eller nivolumab + ipilimumab. PFS for de med høy TMB var 7.7 mnd, 6.2 mnd og 5.6 mnd for henholdsvis nivolumab + ipilimumab, nivolumab + kjemoterapi og kjemoterapi alene. Responsen var mer langvarig i nivolumab + ipilimumab og nivolumab + kjemoterapigruppen sammenlignet med kjemoterapi alene, med 1 års responsrater på henholdsvis 45 %, 27 %, 8 % for gruppen med høy TMB. Det var færre grad 3 og 4 adverse events i nivolumab + ipilimumab gruppen enn i nivolumab + kjemoterapigruppen.

Konklusjon: Kombinasjonen nivolumab + ipilimumab synes å gi en signifikant bedre PFS enn nivolumab + kjemoterapi og kjemoterapi alene ved NSCLC med høy TMB og PD-L1 <1 %. TMB synes å være en viktig og uavhengig tumormarkør ved NSCLC.

4. Rova-T ved småcellet lungekreft, utbredt sykdom

Det finnes ingen godkjent 3. linjes behandling for SCLC med utbredt sykdom, ei heller ikke noen biomarkør-drevet behandling. Denne fase II studien inkluderte DLL3 positive pasienter som tidligere hadde gjennomgått 2 eller flere regimer. Alle inkluderte pasienter fikk behandling med Rovalpituzumab tesirine (Rova-T). Ca. 85 % av SCLC pasienter vil teste positivt for DLL3. Totalt 40 % av pasientene hadde på ett eller annet tidspunkt hatt påviste hjernemetastaser.

Resultater: Så mange som 66 % mottok to kurer. Studien rapporterer tilnærmet 20 % respons rate (RR) med median OS 5.7 mnd. Responsen var høyest for de med høy DLL3 ekspresjon, hvor de med klinisk nytte hadde 7.8 mnd median OS. Til sammenligning viser retrospektive materialer med 4.4-4.7 mnd OS ved 3. linjes kjemoterapi. Vanligste bivirkninger var fotosensitivitet hos 35 %, pleuravæske hos 31 %, perifere ødemer hos 31 %, og pericardvæske hos 15 %.

Konklusjon: Rova-T viser aktivitet hos SCLC med ca. 20 % RR hos de som har fått 3 linjer eller mer. De med høy DLL3 har størst sannsynlighet for behandlingseffekt. Adverse events (AE) var håndterbare. Rova-T utprøves i flere fase III studier og i fase I studie i kombinasjon med kjemoterapi, nivolumab og nivolumab/ipilimumab. Norge deltar i en fase III studie. I tillegg er medikamentet tilgjengelig i early access for de som har gjennomgått behandling med 3 linjer eller mer.

ESTRO 2018



Sommeren hadde kommet til Barcelona da en stor gjeng leger og fysikere fra Oslo Universitetssykehus deltok på ESTRO 20-24 april 2018. ESTRO, The European Society of Radiation Oncology, inviterte for 37.gang til årskonferanse for sine mer enn 7000 medlemmer, og kunne skilte med et imponerende og variert program, inkludert 7 ulike forkurs og mer enn 150 forelesninger over fire dager.

Av Kathrine F. Vandraas, lege i spesialisering, Avd. for kreftbehandling, Kreftsenteret, Ullevål, Oslo universitetssykehus

Fra Oslo Universitetssykehus, avdeling for kreftbehandling og avdeling for medisinsk fysikk, var vi rundt 30 leger og fysikere som deltok, inkludert flere foredragsholder og flere poster-presentører. I nydelig flyvær med uhindret utsikt over Alpene og Mount Blanc, sørget en popquiz-interessert flykaptein for at vi alle kom trygt frem til hovedstaden i Catalonia, nordøst i Spania, pittoresk situert langs Middelhavets kystlinje. Etter en evigvarende vinter i Norge var skyfri himmel og 24 grader ved ankomst kjærnt tilkommet for vitamin-D depriverte onkologer og fysikere

Forkurs partikkelterapi

Partikkelbestråling brukes mer og mer. I forelesningen til Dr K. Prise fra Belfast, ble det rapportert at drøyt 175 000 pasienter har mottatt denne behandlingen så langt, og mer enn 85 % av disse har fått protonbestråling. I 2015 ble i underkant av 50 norske pasienter sendt utenlands for behandling, primært barn og unge med svulster i sentralnervesystemet. I statsbudsjettet for 2018 er det bevilget midler til bygging av to protonsentre i Norge, både for å gjøre behandlingen mer tilgjengelig men også for å etablere et solid forskningsmiljø.

Prinsippet for behandlingen er, sagt meget enkelt, å gi en høyere dose med mer presis strålebehandling til dypereliggende tumorvev, med påfølgende mindre skade på friskt vev, sammenlignet med konvensjonell fotonbestråling. Protoner er tunge kjernepartikler som ikke avsetter like mye energi på vei til tumorvevet. Begrepet LET, linear energy transfer, beskriver energien avsatt per enhet lengde i proton ”sporet”, betegnet som kiloelektron volt per mikrometer. Alfa-partikler og karbonioner har høy LET (tett ioniserende). En enkelt alfa-partikkel vil produsere 60 000 ioniseringer, sammenlignet med en enkelt rtg-stråle som vil produsere 300. Jo høyere LET jo mer effektiv celledrap. Alfa partikler forårsaker derfor clustre av DNA skader. Enkle DNA skader repareres lettere enn komplekse DNA skader men effekt vil i stor grad avhenge av vevet og tumorcellene som treffes. Som ved konvensjonell strålebehandling er det også ved protoner risiko for lokale bivirkninger, da særlig dermatitt og fatigue.

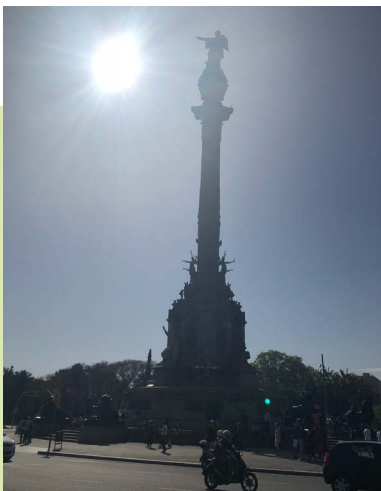
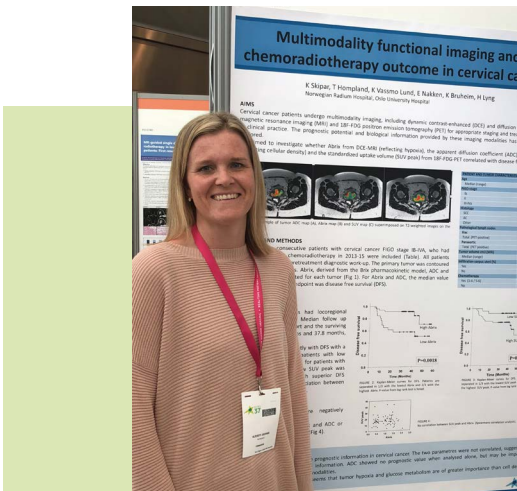
Protonterapi synes å ha en kritisk utfordring: det er mangel på randomiserte klinisk data som viser effekt på harde endepunkter sammenlignet med konvensjonell strålebehandling. For

noen diagnosegrupper, særlig barn og unge med svulster i sentralnervesystemet, anses behandlingen å være etablert på tross av dette. I dyremodeller og ikke-randomiserte klinisk studier har man observert lavere toksisitet på friskt omgivende vev sammenlignet med konvensjonell strålebehandling, og lavere risiko for sekundær cancer. Første foredragsholder, C. Grau fra Danmark, forklarte (på overraskende god engelsk) hvordan to prinsipp står i kontrast i denne sammenheng. På den ene siden et ”catch 22” nemlig at for å kunne gjøre gode studier trenger man store dyre maskiner. For å få store dyre maskiner må man ha bevis for behandlingseffekt. På den andre siden, det etiske prinsippet at hvis man ser mindre morbiditet forbundet med én behandling, kan det anes som uetisk å ikke kunne tilby den. Særlig gjelder dette hvis man anser protonterapi kun som en videreutvikling/forbedring av tradisjonell fotonbestråling, som vi kjenner godt til. Da kan man heller ikke vente 5-20 år for å vurdere langtidsbivirkninger. Fremtiden for protonterapi vil fokusere på å møte disse utfordringene, ved å planlegge forskingssentre og gjennomføre gode kliniske studier på robuste endepunkter – og dette avhenger av samarbeid på tvers av sentra og land. Litt nedslående var det likevel å høre at det per dags dato ikke er noen europeiske RCTs i gang som ser på effekt av protonbestråling sammenlignet med konvensjonell strålebehandling.

Hovedkonferanse - med interesse for mammaonkologi

Tematikken innen mammaonkologi var timing av strålebehandling i forhold til operasjonstidspunkt, indikasjon for og gjennomføring av strålebehandling etter mastektomi, lokoregional strålebehandling og måter å unngå bivirkninger av strålebehandlingen – med særlig fokus på reduksjon av hjertetoksistet gjennom pustestyrt teknikk, plassering av pasienten (pronert stilling) og bruk av avansert planlegging (IMRT/VMAT).

Det er akseptert at strålebehandling reduserer risiko for residiv på lang sikt. Tidspunkt for behandlingen er tema for pågående studier. Kan for eksempel neoadjuvant strålebehandling skrumpe tumor og fasilitere brystbevarende kirurgi? Kan preoperativ strålebehandling modulere immunrespons i tumorvevet? Studien Neo-RT som ledes fra University of Cambridge skal undersøke effekt av neoadjuvant IMRT etterfulgt av endokrin terapi før kirurgi sammenlignet med



”vanlig rekkefølge”. Samme gruppe skal også se på bruk av PARP hemmeren olaparib konkomitant med strålebehandling for pasienter med avansert trippel negativ brystkreft før kirurgi.

Fra Oxford University presenterte Dr. Dodwell et imponerende stykke arbeid som snart er klart for publikasjon. De har brukt mer enn to år på en metaanalyse av publiserte randomiserte studier for å kunne besvare spørsmålet: hvilke pasienter vil dra nytte av lokoregional bestråling? Når det gjaldt risiko for tilbakefall (alle undergrupper av brystkreft) konkluderer de med en signifikant men beskjeden risikoreduksjon ved lokoregional strålebehandling. Videre foredrag fokuserte på at tross (beskjeden) effekt kan strålebehandlingen åpenbart også gi økt risiko for toksisitet på lang sikt. Dette gjelder særlig fibrose i lungene, hjertetoksistet, og sekundære kreftformer. Det var interessant å høre at for hver Gray som gis til hjertet, øker risikoen for ”major coronary events” med 7,4 %. Dosefordeling ved bruk av pustestyrt teknikk ble gjennomgått i mer detalj, og det ble tydelig demonstrert at dette er en kostnadseffektiv måte å få hjertedosen ned. Det kan også redusere hjerte/lunge dose for høyresidig cancer. I England er nå pustestyrt teknikk standard-of-care ved alle sentre, og de implementerer det også ved bruk av VMAT og/eller bolus. Bruk av VMAT/IMRT reduserer generelt gjennomsnittlig lungedose med 2.5 Gy og hjertedose med 1 Gy, i følge systematiske reviews på området. Det var dog interessant å høre at enkeltpublikasjoner har rapportert økt risiko for kvalme/oppkast grunnet lavdosert ”strålebad” til plexus coeliacus og øsofagus/magesekk ved disse teknikkene. Også dysfagi, kortpustethet, fatigue og vekttap er rapportert. Flere studier etterlyses for videre kartlegging av dette. Det var spennende å høre at fremtidens strålebehandling i større grad kan bli automatisert – for eksempel ved at alle risikoorgan og lymfeknuter kan tegnes inn automatisk. Dette kunne, i følge beregninger, redusere tidsbruk per pasient med 40 %.

Når det gjelder strålebehandling etter mastektomi med primær rekonstruksjon med retropektoralt implantat, anbefales nå at CTV ved lav-risiko pasienter inkluderer området ventralt for implantatet, men at for høy risiko pasienter skal også områder dorsalt for implantet som inneholder subkutane og prepektorale lymfeknutebaner inkluderes. Det er en pågående diskusjon rundt

hvorvidt huden på brystveggen skal inkluderes i de tilfellene der det ikke er direkte hudinfiltrasjon. Med hudbesparende mastektomi/brystvorte-besparende mastektomi er gjenstående mengde hud, brystvev og lymfekar større. Dette blir en balansegang mellom onkologisk tilfredsstillende kontroll og risiko for hudskade.

Inspirerende fagmiljø

OUS kunne skilte med flere foredragsholdere under årets konferanse, og det er inspirerende å få være en del av et så dyktig kollegium! For å nevne noen holdt Linn Merete Åsli, overlege på GI seksjonen ved Ullevål, et spennende foredrag med utgangspunkt i sitt doktorgradsarbeid fra Kreftregisteret om geografiske variasjoner i bruk av strålebehandling i Norge – hun disputerer senere i år. Kjersti Skipar, overlege ved seksjon for strålebehandling av gynekologiske kreftsykdommer og fersk phd-stipendiat ved Institutt for Kreftforskning, avdeling for strålebiologi, var en av få utvalgte som fikk presentere poster. Hennes arbeid, under hovedveileder Heidi Lyng, har som mål å finne biomarkører ved cervixcancer gjennom bruk av multimodal avbildning og tumorbiopsier, for å skreddersy kreftbehandlingen. Torleiv Skjøtskift, konstituert overlege ved samme seksjon, presenterte e-poster om toksisitetsprofil ved bruk av ”dose-painting” sammenlignet med konvensjonell teknikk for strålebehandling av hode-hals kreft.

Sosialt og nyttig

ESTRO er en gylden anledning for kollegaer på tvers av onkologisk disiplin å møtes og lære av hverandre. Onkologer og fysikere samarbeider tett i hverdagen og å føre våre ulike perspektiv sammen er absolutt fruktbart, for optimal gjennomføring av strålebehandling og for forskning. Man skal heller ikke undervurdere betydningen av å kunne sitte 30 kollegaer rundt et bord og bli bedre kjent! En kveld tok fysikerne oss med på Vegansk Aften, som virkelig gjorde alle våre kjøtt-frie fordommer til skamme, og de klarte til og med å lure med seg et par onkologer på Rayparty, i regi av RayStation doseplanleggingsystem (ikke et RaveParty, slik jeg trodde). Faglig sett er dette absolutt en relevant konferanse for onkologer å delta på – selv uten omfattende stråleerfaring. Vel tilbake i Oslo konkluderer jeg med at jeg er litt mindre vitamin-D deprivert enn da jeg dro, og en god del klokere!

Norges offentlige utredninger (NOU) 2017: 16: På liv og død. Palliasjon til alvorlig syke og døende.

Den 20. desember 2017 fikk helseminister Bent Høie overlevert NOU 2017: 16: ”På liv og død- palliasjon til alvorlig syke og døende” av utvalgsleder Stein Kaasa. Stikkord er kompetanseheving og organisatoriske løft i hele helsevesenet, og pasienttilpassede forløp.

Av Anne-Tove Brenne, leder Norsk forening for palliativ medisin

Det regjeringsoppnevnte utvalget fikk i oppdrag å gjennomgå og vurdere dagens palliative tilbud i Norge, og foreslå tiltak som kan bidra til å styrke kvaliteten, kompetanse, samhandling, faglig omstilling og nye arbeidsformer, samt tverrfaglig samarbeid. Pasientenes og de pårørendes behov skulle stå i sentrum.

NOUen i korte drag

Fra kreft til andre diagnoser og integrasjon i hele sykdomsforløpet. Tradisjonelt har palliasjon vært knyttet opp mot kreftomsorgen. Den samme historiske satsingen har ikke funnet sted for indremedisinske og nevrologiske sykdommer. Studier og erfaringer viser at også pasienter med uhelbredelig hjerte-, lunge- og nyresykdom og nevrologiske sykdommer ofte har behov for palliasjon ut over grunnleggende nivå. Det er derfor nødvendig å yte palliative tjenester ved alle avdelinger, også utenfor kreftavdelingene. I tillegg bør palliativ behandling integreres tidligere inn i forløpene parallelt med sykdomsspesifikk behandling, før forløpene blir uforutsigbare.

Pasienttilpassede forløp og forhåndssamtaler. Utvalget foreslår innføring av pasienttilpassede forløp for palliative pasienter. Forløpene skal omfatte både spesialisthelsetjenesten og den kommunale helse- og omsorgstjenesten. Hensikten er å skape økt forutsigbarhet for pasient og pårørende, bedre samhandling mellom nivåene, økt pasientinvolvering, og å sikre god kvalitet på den omsorg og behandling som gis. Det anbefales samarbeidsavtaler mellom sykehus og kommuner om slike felles palliative pasientforløp, og at kommunenes ansvar for palliasjon tydeliggjøres i lovteksten. Det anbefales at forhåndssamtaler skal være en del av det pasienttilpassede forløpet.

Palliasjon i utdanningene. Påbyggingsspesialitet i palliasjon for leger. Behovet for helsepersonell med kompetanse i palliativ medisin vil i årene framover øke. Utvalget foreslår at basiskunnskap i palliativ medisin bør ha en plass i grunnutdanningen til alt helsepersonell. Det foreslås å formalisere videreutdanning i palliasjon på masternivå for relevante profesjoner. Når det gjelder leger, går man inn for at palliativ medisin skal være en obligatorisk del av utdanningen til relevante kliniske spesialiteter, slik at kliniske spesialister har formell grunnleggende kompetanse i palliativ medisin. Videre foreslår utvalget at spesialisering i palliativ medisin etableres som egen påbyggingsspesialitet. Man går inn for å opprette kliniske utdanningsstillinger for påbyggingsspesialiteten i palliativ medisin, og å opprette en egen norsk teoretisk utdanning i tillegg til Nordisk Spesialistkurs i Palliativ Medisin som ble etablert i 2003.

Forskning. NOU-utvalget peker på diskrepans mellom lav forskningsaktivitet på palliativ behandling og høy ressursbruk i livets siste fase. Det er gjort lite forskning på å evaluere kvaliteten og effekten av nasjonale anbefalinger (Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen), og det er gjort lite studier på hva pasienter og pårørende faktisk ønsker når det gjelder pasient- og pårørendemedvirkning. Utvalget foreslår å opprette egne forskningsprogrammer for palliativ forskning, samt at de regionale helseforetakene bygger opp palliative forskningsgrupper. Det anbefales også at det opprettes diagnosespesifikke kvalitetsregistre innen palliasjon.

Organisering, struktur og kompetanse. Utvalget foreslår at innholdet i det palliative tilbudet innen kreftomsorgen utvikles og overføres til andre sykdomsgrupper, men at nåværende organisasjonsstruktur beholdes uendret. To av utvalgets medlemmer tok dissens vedrørende organisasjonsmodellen, og går inn for etablering av hospice/ barnehospice. Utvalget foreslår at det kommunale palliative tilbudet styrkes gjennom etablering av palliative sentre i større kommuner og interkommunale sentre i mindre kommuner. Man går inn for at de kommunale palliative sentrene bør ha fulltidsansatt lege som er spesialist i palliativ medisin, og sykepleiere med relevant videreutdanning. Det foreslås videre at palliative enheter på sykehjem skal ha fast tilknyttet lege som er spesialist i palliativ medisin, samt sykepleiere og helsefagarbeidere med relevant videreutdanning. Hovedhensikten med tiltakene er å øke palliative pasienters mulighet til god og effektiv omsorg så nær hjemmet som mulig (jfr. BEON-prinsippet, «beste effektive omsorgsnivå»). Når det gjelder spesialisthelsetjenesten, foreslås det at alle sykehus skal ha et palliativt senter tilpasset sykehusets størrelse. De største sykehusene skal ha et fullverdig palliativt tilbud med palliative senger og palliativt team, mens de mindre sykehusene som minstekrav må ha et palliativt team. Det foreslås videre å opprette barnepalliative sentre på sykehus og regionssykehus, med samme struktur som de palliative sentrene i sykehus.

Får NOUen konsekvens for onkologer?

NOUen er nå ute på høring med høringsfrist 21.05.18. Etter det vil den bli lagt fram som en Stortingsmelding. Dersom pasienttilpassede forløp for palliative pasienter blir innført nasjonalt, vil dette berøre onkologer på lik linje med pakkeforløp for kreft. Dersom kapasiteten for spesialistutdanning innen palliativ medisin for leger økes, vil det bli lettere for onkologer å ta denne spesialistutdanningen.

Nye spesialister i onkologi:

The General Data Protection Regulation (GDPR), ble norsk lov i 2018. Fram til nå fikk vi navnene på nye spesialister i onkologi utlevert fra Legeforeningen. Da vi henvendte oss til Legeforeningen for perioden nov 2017 – juni 2018, fikk vi som svar at i lys av GDPR kunne de ikke lenger utlevere navnene for en slik publisering som de har gjort tidligere. En slik publisering krever samtykke fra hver enkelt person. Siden redaksjonen ikke har tid til å finne fram adressen til hver enkel ny onkolog for å hente inn samtykke, blir det ikke lenger publisert en slik oversikt. Men for de som er ny spesialist og leser dette: Redaksjonen gratulerer!



BODIL OG MAGNES LEGAT

Bodil og Magnes Legat er et privat legat med formål å støtte arbeidet mot kreft gjennom forskning. Legatet tar i mot søknader om støtte til forskning.

Søkere oppfordres til å sende søknad til medlem i legatstyret:
Dr. Andreas Stensvold på
andreas.stensvold@so-hf.no

Søknad bør inneholde en kort beskrivelse av forskningsprosjektet og hva det søkes støtte til. Legatets styre tar imot søknader hele året og svar kan forventes innen 3 måneder.

Hilsen fra OnkoLiS 2018



Av Henrik Horndalsveen, konst. overlege seksjon for lungekreft, dnr.

Rekordhøye 104 deltakere troppet opp på Scandic Oslo Airport hotell i det februar begynte og arbeidsuken i hvitt sluttet. For 9.året på rad ble vi som kommende onkologer servert faglige retningslinjer, ny forskning, og spennende kasuistikker fra kreftmedisinens sammensatte verden. Årets tema var lungekreft og øre-nese-halskreft som sist ble omtalt i dette forum i 2013. Takket være dyktige forelesere, hyggelige kolleger og en og annen banantwist ble det to lærerike dager som stimulerer til videre utdanning og arbeid.

Overlege Einar Dale fra kreftavdelingen på Oslo Universitetssykehus var førstemann ut med en fin oversikt over ØNH-anatomi med et særlig fokus på lymfedrenasjen i området. Hovedprinsippet er at drenasjen skjer innover og nedover, og dette danner grunnlaget for strålebehandlingen og hvilke glandelstasjoner som skal inkluderes, hvor detaljene er å finne i DAHANCA sine guidelines.

René van Helvoirt, overlege ved onkologisk avdeling Sørlandet sykehus, Kristiansand, snakket om tilsvarende anatomi og drenasje i thorax-området. Det er nå konsensus om 14 lymfeknutestasjoner i sentrale thorax som danner utgangspunktet for klinisk-radiologisk og kirurgisk-patologisk staging ved lungecancer.

Professor Terje Osnes fra ØNH-avdelingen på Rikshospitalet ga deretter en eksemplarisk oversikt over de store kirurgiske mulighetene og fremskrittene som har skjedd innen dette kreftområdet de siste årene. Verdt å merke seg er at man går i retning av mer selektive eller modifiserte halsglandeldisseksjoner istedenfor de klassiske radikale disseksjonene. Han snakket også om rekonstruktiv kirurgi hvor den mikrovaskulære teknikken brukes mye for å sikre fri vaskularisert vevsflytting. Seansen ble avsluttet med en bildeserie som svart på hvitt dokumenterte det gode arbeidet, og hvor skyggene minnet oss om hvor privilegerte vi er i vår del av verden.

Onkolog Dale tok turen opp igjen på podiet for å gjennomgå strålebehandling og systemisk behandling av ØNH-cancer. Hovedfokus var den kurative strålebehandlingen, og hvordan denne har blitt bedre etterhvert som simultan-integrated-boost (SIB), nimorazol, konkomittant kjemoterapi og VMAT/IMRT har gjort sine inntog. Behandlingen forårsaker imidlertid fortsatt til dels betydelige bivirkninger både på kort og lengre sikt. Det kan diskuteres om pasienten alltid skal informeres om alt som kan komme sa Dale, og vi på bakerste benk lyttet intenst.

René van Helvoirt holdt et engasjert og kunnskapsbasert innlegg om de negative konsekvensene av fortsatt røyking under og etter kreftbehandling. Over 60 stoffer i røyk er vist å være karsinogene. Kreftpasienter som røyker har langt større forekomst av kreftspesifikk død og behandlingsrelatert toksisitet sammenliknet med de som ikke røyker. Hovedpoenget er at det aldri er for sent å stumpe røyken hvis man vil leve lengst og best mulig med kreftsykdom. I forlengelsen av dette lanserte van Helvoirt tanken om at et røykeslutt-program bør bli en integrert del av det onkologiske behandlingstilbudet.

Odd Terje Brustugun, overlege ved onkologisk seksjon på Drammen sykehus, hadde fått tildelt rollen som epidemiolog, patolog og molekylærbiolog for anledningen. Insidensen av lungekreft i Norge er fortsatt stigende, ikke minst fordi flere kvinner får diagnosen.

Lungekreft er utvilsomt den kreftsykdommen som forårsaker flest tapte leveår. Molekylærpatologiske analyser av PD-L1 (alle NSCLC), ALK og EGFR (non-plateepitelkarsinom NSCLC) er allerede innarbeidet som rutinediagnostikk, mens ROS-1 og BRAF bør gjøres hos utvalgte hvor pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet.

Når det gjelder screening trakk Brustugun fram den amerikanske NLST-studien (Aberle et al) med over 50 000 deltakere hvor risikoindivider ble randomisert til screening med lavdose CT eller rtg thorax. Resultatene viste en relativ reduksjon av lungekreftdødelighet på 20% og reduksjon av totaldødelighet på 6.7% i lavdose-CT-gruppen. En liknende europeisk studie (NELSON-studien) er i gang og vi venter spent på resultatene.

Trond Veldre Bogsrud, overlege ved nukleærmedisinsk avdeling OUS og PET-senteret UNN, og overlege ved PET-Centre, Aarhus Universitetshospital, Danmark, snakket om hvordan FDG-PET-CT får en stadig viktigere plass i diagnostikk og oppfølging av lungekreft. Det er den beste ikke-invasive teknikken for vurdering av lymfeknuter og ekstratorakal sykdom hos potensielt kurative pasienter selv om små (< 5 – 10 mm) svulster kan gi falske negative PET-svar. PET har også stor potensiell nytteverdi ved planlegging av strålebehandling hvor en mer nøyaktig lokalisering av affiserte lesjoner kan redusere bestrålt volum og strålerelaterte bivirkninger.

Steinar Solberg, overlege ved thoraxkirurgisk avdeling på Rikshospitalet OUS, foreleste om den kirurgiske behandlingen av lungekreft. De siste 20 årene er andelen pasienter som får kurativ behandling tredoblet til over 40%, og kirurgi er fortsatt den viktigste kurative behandlingsmodaliteten. Døren er ikke lukket ved singel liten N2 eller solitær binyre- eller hjernemetastase. Flere publikasjoner viser sammenheng mellom behandlingsvolum og kvalitet. I økende grad gjøres det video-assistert torakoskopisk kirurgi (VATS). Robot-assistert kirurgi (RATS) er foreløpig ikke kommet til Norge, men studier tyder på at denne teknikken gir mindre blødning og mer komplett lymfadenektomi enn hva menneskehender alene får til (Yang et al).

Professor og stråleonkolog Dirk De Ruysscher hadde tatt turen fra Maastricht University Medical Center i Nederland for å snakke om strålebehandling ved lungekreft – state-of-the-art. En rekke studier

bekrefter at stereotaksi er konvensjonell strålebehandling overlegen ved stadium I-sykdom. Den etterhvert mye omtalte Pacific-studien (Antonia et al) har vist markant bedre progresjonsfri overlevelse hos pasienter med NSCLC stadium III som får durvalumab etter kjemoradiasjon sammenliknet med placebo (16.8 mndr vs 5.6 mndr). Mange pågående prosjekter undersøker kombinasjonen av strålebehandling og immunterapi. En besnærende tanke er at strålebehandlingen øker den immunogene celledøden og således bereder grunnet for bedre effekt av immunterapi, også utenfor målvolument for stråleterapien, en såkalt abskopal effekt.

Bjørn H. Grønberg, professor og overlege ved Kreftklinikken på St.Olavs Hospital, gjennomgikk på en flott og oversiktlig måte systemisk behandling av lungekreft. Ca 20% av pasientene med non-plateepitelkarsinom NSCLC kan nå få målrettet behandling, basert på ALK-,EGFR-,BRAF- eller ROS-1-positivitet, noe som har revolusjonert behandlingen av disse pasientene. De nyeste generasjoner ALK- og EGFR-hemmere har dokumentert resultater som overgår sine eldre slektninger og med bedre effekt i CNS, men er ikke godkjent av beslutningsforum i skrivende stund.

Cecilie Delphin Amdal, overlege ved Avdeling for kreftbehandling, OUS, tok over stafettspinnen idet orkesteret begynte å spille. Tema var passende nok palliativ behandling.

På mange områder er det ingen strikt motsetning mellom palliativ og kurativ behandling, og studier viser at tidlig igangsetting av palliative tiltak, inklusive involvering av palliativt team, gjør at pasientene lever lenger og med bedre livskvalitet (Temel et al). Drøftinger rundt avslutning av aktiv behandling bør skje i tverrfaglige team. Pasient og pårørende må involveres i stor grad, men som behandlingsansvarlig lege kan man ikke bli pålagt å fortsette behandling som ikke er faglig forsvarlig eller som er hensiktsløs.

Med det var siste ord sagt. Powerpointen stoppet på en sterk sol over et hav av skyer. Bilene gikk til Oslo, toget til Drammen og flyene til Bergen og Tromsø. Men en vinterdag 2019 møtes vi igjen på Gardermoen for å vaske i dyktige forelesere, hyggelige kolleger og en og annen banantwist.



Nytt fra Norsk lungekreftgruppe

I flere år har Norsk lungekreftgruppe arrangert et nasjonalt, tverrfaglig møte i mai. Årets møte gikk av stabelen i 4. mai, med ca 80 deltagere fra totalt 26 sykehus. Vi har valgt å holde dette møtet uten deltagelse fra farmasøytisk industri. Programmet forsøkes gjort variert slik at de fleste faggrupper som jobber inn mot lungekreftpasientene skal finne noe av interesse. Men noe av det viktigste med møtet er likevel pausene, og muligheten til å møtes på tvers av spesialiteter og sykehus. Årets program besto i tillegg til det som omtales her, av innlegg om kvalitetsregisteret ved lungekreft, luftforurensning som årsak til lungekreft og stråleterapi ved stadium III-lungekreft. Foredragene kan finnes som powerpoint-filer på nlcg.no, der det også er mye annen nyttig informasjon – blant annet nyrevidert versjon av Handlingsprogrammet. Vi forventer for øvrig at en helt ny versjon av nettsiden blir publisert innen kort tid, men adressen vil fortsatt være nlcg.no.

Av Odd Terje Brustugun (leder)

Innledningsvis ble det fokusert på den økte forekomsten av lungekreft, koblet med den vesentlig bedrede overlevelsen. Insidensen øker fortsatt, til 3108 tilfeller i 2016, og 5-årsoverlevelsen er nå i følge kreftregisteret 26,2% for kvinner og 22% for menn. Prevalensen av lungekreft øker dermed betydelig. I 2016 var det 3049 som var i live 1-4 år etter lungekreftdiagnosen, mot 1076 i år 2000. Dette sammen med den økte kompleksiteten både i utredningsalgoritmer og behandlingsopplegg gir kapasitetsutfordringer.

Immunterapien har kommet for fullt innen behandling av ikke-småcellet lungekreft. Andrelinjesbehandling ble innført i september 2016, førstelinjesbehandling ble etablert i mai 2017, og pasienter som gjennomgår kjemoradioterapi for stadium III-sykdom kan nå få immunterapi i ett år deretter, i et «early access»-program. Foreløpig er det ikke tilstrekkelige data til at immunterapi er rutine for småcellet lungekreft (SCLC). Men det skal nå igangsettes en norsk utprøver-initiert studie, der pasienter med SCLC, begrenset sykdom som har gjennomgått kjemoradiasjon blir randomisert til immunterapi i inntil ett år etter avsluttet behandling, eller standard kontrollrutine. Denne studien følger altså samme opplegg som for stadium III ikke-småcellet. Vi antar at studien er i gang når dette leses. Bjørn Henning Grønberg ved St Olavs hospital er hovedutprøver for studien.

Björg Sjøblom har skrevet et doktorgradsarbeid på temaet «sarkopeni ved lungekreft», altså muskelmassens betydning for prognose, behandlingseffekt og bivirkningsfare. Hun var dessverre forhindret, så hennes ko-veileder, Bjørn Henning Grønberg ga en oversikt over de viktigste resultatene. Utgangspunktet er at det er forskjell på en kropp med høy fett-prosent, versus en med høy andel muskulatur. Lav muskelmasse («sarkopeni») kan man se også hos normalvektige og overvektige. Målet vi benytter for cellegift-dosering, kroppsoverflate, tar i liten grad hensyn til kroppens vevstypesammensetning. Sjøblom inkluderte flere hundre lungekreftpasienter som har vært inkludert i cellegift-studier i Norge. Hun fant at det var betydelig variasjon i kroppssammensetning, men at mengden muskelmasse ikke var assosiert med redusert overlevelse. Derimot så hun at pasienter



med lav muskelmasse-andel hadde økt risiko for hematologisk toksisitet. Kanskje burde man i fremtiden bedre individualisere dosering av cellegift ved å ta hensyn til kroppssammensetning? Overlege Ingvild Vistad fra Kvinneklivikken ved Sørlandet Sykehus var invitert for å fortelle om erfaringene med en app til bruk i oppfølgingen av gynkreft-pasienter. Dette er en ny-utviklet løsning som både gir informasjon til pasienter etter kreftehandling, og som er interaktiv og dermed gir mulighet for selv-rapportering om symptomer. Appen ber om tilbakemelding fra pasienten en gang pr måned, og stiller en rekke symptom-relaterte spørsmål. Basert på svarene som pasienten avgir, kan pasienten få beskjed om å ta kontakt med helsepersonell for tettere oppfølging enn det som var rutine-planlagt. På denne måten mener man å kunne gi bedre trygghet for pasienten, hun blir mer delaktig i sin egen sykdom, får bedre kunnskap, og man kan raskere komme i gang med tiltak som kan gi bedret utkomme. Internasjonalt er det vist at en slik app kan bedre overlevelsen ved lungekreft, og det kan være ønskelig at Norsk lungekreftgruppe ser nærmere på hvordan en slik løsning kan etableres.

Emosjonell utmattelse er et bedre begrep enn utbrenthet – som er for pessimistisk, mener Tron Svagård, leder ved Villa Sana på Modum Bad. Slik utmattelse kan man bli offer for i det daglige virke blant lungekreftpasientene, og da er det viktig å følge siste ledd i den nyreviderte versjonen av Hippokrates lege-ed: «Jeg vil ivareta min egen helse, mitt velvære og mine evner, for å kunne gi omsorg av den høyeste standard». Mange som kommer til Villa Sana uttaler at de føler de går for tidlig fra jobb, men kommer likevel for sent hjem. Spesielt relativt unge kvinner er utsatt, og han pekte på en del mulige mestringsstrategier. Det viktigste er å søke sosial støtte, og unngå selvanklage. 90-10-regelen, der man fokuserer på de 10% man kan gjøre noe med, og unngår å frustreres over de 90% som er utenfor handlingsrommet er også vesentlig. Han fremhevet at Peter F. Hjorts helsedefinisjon kan være noe å ta med seg: «God helse har den som har evne eller kapasitet til å mestre eller tilpasse seg livets unngåelige vanskeligheter og hverdagens krav.»

Så legger vi opp til nytt tverrfaglig nasjonalt møte i mai også i 2019, og håper på minst like godt frammøte!

Nytt fra Norsk Brystcancergruppe, NBCG

NBCG ble etablert i 1988 og feirer 30-års jubileum i år.

Av Ellen Schlichting, kirurg, OUS

Styringsgruppen har et arbeidsutvalg med fem medlemmer som ledes av Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, OUS. De øvrige medlemmene i arbeidsutvalget (AU) er Turid Aas, Avdeling for bryst- og endokrinkirurgi, Haukeland universitetssykehus, Hans Petter Eikesdal, Kreftavdelingen, Haukeland universitetssykehus, Steinar Lundgren, Kreftklinikken, St. Olavs hospital og Ellen Schlichting, Avdeling for kreftbehandling, OUS. I tillegg til onkologer og bryst- og endokrinkirurger som sitter i AU, består styringsgruppen av representanter fra onkologi, bryst- og endokrinkirurgi, radiologi, patologi, plastikk-kirurgi og genetikk. NBCG har nedsatt ansvarsgrupper innen stråleterapi, medikamentell kreftbehandling, kirurgi, bildediagnostikk og patologi.

Styringsgruppen møtes to ganger årlig, hvorav det ene møtet er i forbindelse med Onkologisk Forum. Medio juni avholdes det andre årlige møtet i Oslo. I tilslutning til dette styringsgruppemøtet, arrangeres en fagdag for fagpersoner med interesse for brystkreft. Dette møtet er blitt veldig populært og krever påmelding for å sikre alle plass. Det neste fagmøtet skal være 15. juni og finner sted i Forskningsbygget på Radiumhospitalet.

Mange forbinder NBCG med den såkalte «Blåboka». Dette var et hefte med blått omslag som inneholdt anbefalte behandlingsforslag for brystkreft. Den første Blåboka ble trykket i 1981 og i forordet sto det at dette var «forslag til primærbehandling for mammakarsinom til bruk ved de kirurgiske avdelinger i Norge. Dagens praksis i behandlingen har vært kartlagt gjennom en intervjuundersøkelse ved alle kirurgiske avdelinger i landet. Resultatet ble lagt fram på Norsk Kirurgisk Forenings høstmøte 1979. Veiledende behandlingsprogram med detaljerte behandlingsforslag for bestemte sykdomsgrupper er nytt i Norge. Vi håper at kirurger vil finne et behandlingsopplegg utarbeidet i felles regi nyttig. Vi forutsetter at behandlingsprinsippene fra tid til annen blir revidert.» I 1981 var det 1600 kvinner med brystkreft i Norge. Nå er forekomsten mer enn

fordoblet. Prognosen er blitt stadig forbedret og femårsoverlevelsen er idag 90 %. Anbefalingene fra «Blåboka» fikk tidlig stor tilslutning og er i dag erstattet med det nasjonale handlingsprogrammet for brystkreft, som gir anbefalinger knyttet til både utredning og diagnostikk, kirurgisk og onkologisk behandling, samt etterkontroller og spesiell oppfølging ved brystkreft. Arbeidsutvalget og styringsgruppen har to årlige gjennomganger av innholdet i handlingsprogrammet og revisjoner skjer langt hyppigere enn «fra tid til annen», vanligvis årlig.

Med hjelp av Norsk Brystcancerregister (NBCR) har vi god mulighet for å følge opp hvordan anbefalingene etterleves. Vi ser at det er store forskjeller i bruk av primære rekonstruksjoner etter mastektomi og en arbeidsgruppe er nedsatt for å evaluere årsaken til dette og gjennomgå og eventuelt revidere dagens retningslinjer. Antall pasienter som behandles for brystkreft per sykehus varierer mye, og det pågår en diskusjon om anbefalt minstevolum av pasienter per sykehus. Rekruttering til alle involverte fagspesialiteter er viktig for et godt multidisiplinært samarbeid.

Det er stor forskningsaktivitet innen brystkreft og NBCG er involvert i mange nasjonale studier. Vi håper snart å komme i gang med to store nasjonale studier (EMIT1 og 2) knyttet til implementering av genprofiler i behandlingsbeslutning ved tidlig brystkreft (avventer svar på en hurtig metodevurdering for EMIT1). Videre nærmer den nasjonale PETREMAC studien seg slutten, med over 180 pasienter inkludert de siste 2 årene - her får pasientene persontilpasset neoadjuvant kreftbehandling for lokalavansert brystkreft basert på molekyllære analyser av svulstvevet. Vi ønsker å tilby pasientene den beste medikamentelle behandlingen og følger Beslutningsforums arbeid nøye. I disse dager er vi spesielt opptatt av at Pertuzumab blir godkjent i neoadjuvant setting.

For mer info om NBCG vises det til vår hjemmeside: www.nbcbg.no



Fra venstre: Steinar Lundgren, Ellen Schlichting, Bjørn Naume, Turid Aas, Hans Petter Eikesdal.

Nytt fra Norsk forening for palliativ medisin (NFPM)

Norsk forening for palliativ medisin (NFPM) er en spesialforening i Den norske legeforening for leger og medisinstudenter med interesse for palliativ medisin. Per dags dato har vi rundt 100 medlemmer. Foreningen har som formål å fremme utviklingen av palliativ medisin gjennom å bidra til kompetanseheving innen fagfeltet, fremme klinisk arbeid og forskning og spre kunnskap om palliativ medisin generelt. Vi ønsker oss flere medlemmer.

Av Anne-Tove Brenne, leder

NOU 2017:16 På liv og død. Palliasjon til alvorlig syke og døende.

Den 20. desember 2017 fikk helseministeren overlevert NOU 2017:16 På liv og død. Palliasjon til alvorlig syke og døende (se egen artikkel i dette nummeret av Onkonytt for nærmere gjennomgang av innholdet). I utredningen beskrives et økende behov for palliativ kompetanse både i spesialist- og kommunehelsetjenesten. Utvalget går inn for at palliativ medisin bør bli en egen spesialitet – påbyggingsspesialitet. Dette støttes av NFPM, og NFPM vil framover jobbe for dette. I dag er palliativ medisin et kompetanseområde for legespesialister og er fortsatt en prøveordning i regi av Helsedirektoratet. For å nå målet om palliativ medisin som egen påbyggingsspesialitet, går NOU-utvalget inn for at det opprettes en norsk teoretisk utdanning tilsvarende Nordic Specialist Course in Palliative Medicine som i dag finnes for kompetanseområdet. I tillegg er det nødvendig å opprette flere utdanningsstillinger for påbyggingsspesialitet i palliasjon.

Nordic Specialist Course in Palliative Medicine (NSCPM)

Norge samarbeider med de andre nordiske landene om nordisk spesialistkurs i palliativ medisin (NSCPM). Dette er en spesialistutdanning som går over to skoleår. Kurset har 36 plasser som fordeles mellom de fem nordiske landene. Åttende Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin startet opp våsemesteret 2017, og har ni norske deltakere. Neste opptak blir vår 2019. Opptak forutsetter medisinsk spesialitet og kunnskap i palliativ medisin svarende til nivå B. Sjekk kursets hjemmesider for mer informasjon: <http://nscpm.org/>

Landskonferansen i palliasjon 2018

NFPM arrangerer i samarbeid med den tverrfaglige Norsk palliativ forening (NPF) annet hvert år Landskonferansen i palliasjon. Konferansen samler rundt 600 personer fra det palliative fagmiljøet i Norge og er et viktig møtepunkt for faglig oppdatering og diskusjon. Neste konferanse er i Bodø 12.-14. september 2018. Konferansen er

dessverre fulltegnet, men det er mulighet for å sette seg på venteliste. Se konferansens hjemmeside: <http://landskonferansenipalliasjon.no/>

Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen

Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen ble første gang utarbeidet i 2007, og er senere revidert. Siste revisjon ble publisert i 2015. Handlingsprogrammet omfatter tre ulike deler: Veiledning i forhold til kjennetegn og utfordringer ved palliasjon, faglige retningslinjer for aktuelle symptomer og tilstander, samt anbefalinger for organisering og kompetanse. En arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet er nå i gang med ny revisjon.

Web-basert undervisning i palliasjon

Som en støtte for internundervisning i palliative team og enheter har en arbeidsgruppe i foreningen utarbeidet et nettbasert undervisningsopplegg. De fleste modulene er aktuelle også for leger som arbeider i onkologi. En ny arbeidsgruppe er nå satt ned, og flere nye tema er på trappene. Kursene ligger på Legeforeningens nettsider under valgfrie kurs <https://nettkurs.legeforeningen.no>

Palliative takster

Helsedirektoratet endret kodingen for behandling i regi av palliative sentre januar 2018. Det ble gjort om fra tilstandskoding til særkoding. Den største endringen er at det ble åpnet for registrering av rådgivning mellom palliativt senter og kommunal helse- og omsorgstjeneste. NFPM har satt ned en egen kodegruppe med representanter fra styret og fra alle de fire helseforetakene som skal jobbe for ensartet og god praksis hva gjelder koding av palliativ virksomhet i spesialisthelsetjenesten. Gruppen legger ut informasjon om koder og takster på NFPM sin hjemmeside: <https://legeforeningen.no/palliativmed>



Styret NFPM 2016-2018. Fra venstre: Anne-Tove Brenne, Kari Margrethe Larsen, Birthe Lie Hauge, Endre Røystrand, Nina Elisabeth Hjorth, Siri Brelin, Siri Steine, Peder Broen. Bjørg Sjøblom var ikke tilstede da bildet ble tatt.

Aktuelle konferanser i palliativ medisin

- 10th World Research Congress of the EAPC 23.-26. mai 2018, Bern, Sveits
- Landskonferansen i palliasjon 12.-14. september i Bodø, Norge
- ESMO 2018 Congress, 19.-23. oktober 2018, München, Tyskland
- Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium, 27.-28. oktober, San Diego, California, USA
- 8th International Seminar of the European Palliative Care Research Centre and the EAPC Research Network 12.-14. desember 2018, Edinburgh, Skottland

Ønsker du å bli medlem?

Ta i så fall kontakt med medlemsansvarlig Endre Røystrand: kasserer.nfpm@gmail.com

Norsk forening for hode- og halskreft

Norsk forening for hode- og halskreft (NFHHK) ble «revitalisert» i 2014 etter å ha ligget delvis nede i noen år. Foreningen ble opprinnelig stiftet i 1996 under navnet Norsk ØNH-kreft gruppe.

Foreningens formål er å øke kunnskap om og interesse for hode- og halskreft samt styrke nasjonalt samarbeid om denne sykdomsgruppen. Den skal også bidra til forbedring av utredning, diagnostikk, behandling, oppfølging og kliniske studier av pasienter med hode-halskreft i Norge. Helsepersonell med særlig interesse for faget kan bli medlemmer. Foreningen teller nå 97 medlemmer og inkluderer flere profesjoner, bl.a. onkologer, ØNH-kirurger, tannleger, tannpleiere, sykepleiere, kjevekirurger, patologer og radiologer.

Våre viktigste saker er for tiden ferdigstilling av handlingsprogram for hode-halskreft og opprettelse av et eget nasjonalt kvalitetsregister for hode-halskreft under Kreftregisteret. Forhåpentligvis vil handlingsprogrammet bli utgitt i løpet av året og legge grunnlaget for mye av det som skal registreres i et eget kvalitetsregister. Estimert tid for opprettelse av et nasjonalt kvalitetsregister er cirka 2 år, og det første møtet ble gjennomført på Kreftregisteret i Oslo i september 2017. Arbeidet støttes varmt av pasientenes interesseorganisasjon, Munn- og halskreftforeningen, som vi også har etablert et samarbeid med.

Vi arrangerer to fagmøter hvert år, et på høsten i tilknytning til vårt årsmøte og et på våren. Annethvert år er møtet på våren lagt til SSHNO (Scandinavian Society for Head and Neck Oncology) sin kongress som i år arrangeres i Kuopio, Finland i mai. Vi har forsøkt å ha faglig balanse mellom onkologi og kirurgi og har bl.a. hatt fokus på HPV relatert kreft, nye behandlingsmetoder både innenfor kirurgi og onkologi, ny TNM klassifikasjon og ulike studier som involverer hode-halskreft-pasienter. Styrets arbeid foregår i all hovedsak i form av månedlige telefonmøter med noen fysiske møter i tilknytning til andre møter (fagmøter, Kreftregister-møter etc). Alle de fire store Universitetssykehusene er representert i styret som også er balansert med to onkologer og to ØNH-kirurger.

På vegne av styret

Hanne Tøndel, onkolog St. Olavs Hospital (leder)
Oddveig Rikardsen, ØNH-kirurg, UNN (kasserer)
Henrik Stenwig Li, ØNH-kirurg, OUS (sekretær)
Marianne Brydøy, onkolog, HUS (styremedlem)



Styret i NFHHK. Fra venstre: Oddveig Rikardsen (UNN), Hanne Tøndel (StOlav) og Henrik S. Li (OUS). Marianne Brydøy (HUS) var ikke tilstede da bildet ble tatt.

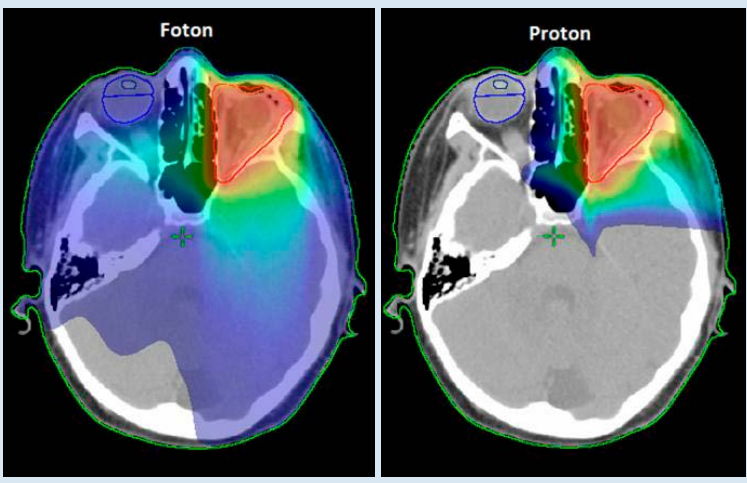
Nasjonal arbeidsgruppe for kliniske studier innen protonterapi inviterer til

FAGDAG PROTONTERAPI

4. september 2018 på Radisson Blu Airport Hotell, Gardermoen

Fra 2023 kan pasienter tilbys protonterapi i Norge. For å sikre god utnyttelse av behandlingen bør arbeidet med å etablere kliniske protokoller begynne allerede nå. Vi inviterer derfor onkologer og andre leger med interesse for feltet til en fagdag hvor spennende, internasjonale foredragsholdere deler sine erfaringer med protonterapi og protokollutvikling.

Påmelding innen 15.08.2018 til jon.espen.dale@helse-bergen.no



Antallet plasser er begrenset!

PROGRAM

09:00	Registrering og kaffe	
10:00	Velkommen og introduksjon av dagen	Dr. Åse Bratland, OUS Dr. Monika Eidem, St. Olavs
10:15	Proton therapy – from niche existence to clinical routine	Prof. Eugen Hug, MedAustron
11:15	Gathering evidence for correct patient selection to proton therapy – The model based approach	Dr. Stephanie Peeters, MAASTRO clinic/ZON-PTC
12:00	LUNSJ	
12:45	DBCG RT Proton trial – the Danish strategy	Prof. Birgitte Offersen, Aarhus
13:15	CNS – protonstudier i Sverige og Danmark	Dr. Petra Witt Nyström, Skandionkliniken/DCPT
13:45	Diskusjon	Dr. Mirjam Alsaker, St. Olavs Dr. Torggrim Tandstad, St. Olavs
14:15	PAUSE	
14:45	Nødvendig å etablere et norsk stråleterapiregister?	Dr. Geir Olav Hjortland, OUS
15:00	Diskusjon/videre arbeid	Dr. Marianne Brydøy, HUS Dr. Eivind Smeland, UNN
15:30	SLUTT	

Det spirer og gror på Ahus

Det er gått tre år siden sist vi presenterte oss i Onkonytt. Når man leser de tidligere rapportene, er det lett å kunne si at det spirer og gror på Ahus for tiden!



Ahus har med over 500 000 innbyggere det største opptaksområdet for et sykehus i Norge, slik at hverdagen preges av høy aktivitet. Etter mange års etterslep, er avdelingen i ferd med å vokse seg større for å møte behovet. I tillegg til økt antall overlegestillinger, planlegges flere LIS-stillinger. Kreftavdelingen på Akershus universitetssykehus består for øyeblikket av tolv overlegestillinger, to LIS-legestillinger og to professorater der begge inkluderer 50 % klinisk arbeid. Et tredje likelydende professorat utlyses i disse dager. I det kliniske arbeidet er legene organisert i tre grupper; urologisk onkologi, gastrointestinal onkologi og bryst/melanom. Avdelingen består av en poliklinikk samt en cytostatikaenhet der det jobber tretti sykepleiere (årsverk), de fleste med onkologisk sideutdannelse. Sykehuset har også en palliativ enhet med åtte sengeplasser og et palliativt uteteam, men disse er ikke organisert sammen med kreftavdelingen.

En egen sengepost er også et sårt behov som vi håper å få på plass i løpet av neste år. På sikt planlegges å bygge et nytt kreftsenter på sykehusområdet, der strålebehandling vil være en del av tilbudet. Det er nedfelt en egen prosjektgruppe som jobber for dette.

Mens vi venter på de nevnte visjonsrealiseringer, har avdelingen de siste årene økt antall kliniske studier kraftig (se under). Vi er så heldige å oppleve god støtte for dette innad i sykehuset, og aktiviteten oppleves som meningsfull og kompetansehevende. Halvparten av legene har medisinsk doktorgrad, og i tillegg er interessen for faget og vitebegjæret stort i legegruppen. Med det store rekrutteringsgrunnlaget er det sjelden vanskelig å finne pasienter til studiene.

Forskningsaktivitet

Det pågår ca 15 kliniske fase II og III studier ved avdelingen, både egeninitierte akademiske studier og studier med støtte fra industrien. Av industristøttede studier har uroonkologi den største aktiviteten, men målet er på sikt er at alle diagnoser skal ha minst én pågående utprøvende studie. Professor Anne Hansen Ree leder forskningsgruppen Clinical and Molecular Oncology in ColoRectal Cancer (CMOR). Gruppen driver translasjonell forskning, og består for tiden av tretten medarbeidere som dekker et vidt kompetanseområde. Professor Jürgen Geisler leder en interdisiplinær translasjonsforskningsgruppe med fokus på forskning på brystkreft og maligne melanomer.

Av egeninitierte studier nevnes følgende:

Cancer mammae: NEOLETEXE-studien er en neoadjuvant studie, dvs. at medikamentene (letrozol og exemestane) brukes før kirurgi i en gitt sekvens (randomisert). PETREMAC-studien, som ledes av brystkreftgruppen i Bergen, gir et godt behandlingstilbud til kvinner med alle former av lokalavansert brystkreft og åpner for bruk av nyere, lovende medikamenter, særlig for gruppen av HER-2-positive og trippel-negative svulster. I PRADA-II-studien, tester vi om en kardiologisk tilleggsbehandling med beskyttende effekt på hjertefunksjonen kan redusere eller eliminere negative bivirkninger. Malignt melanom: Pasienter som har hatt minst to primære maligne melanomer eller som har andre familiemedlemmer med føflekkreft, tilbys inklusjon i en studie hvor vi vil lete etter genetiske forandringer.

Cancer coli: METIMMOX-studien er en fase II studie som har sitt utgangspunkt i våre egne tidligere studier som tyder på at oxaliplatin i FLOX-regimet, i tillegg til direkte cytotoksisk aktivitet, også stimulerer

tumorrettet immunaktivitet. Basert på dette vil vi undersøke om pasienter med metastatisk colorectal cancer som får standardbehandling med FLOX i første behandlingslinje kan oppnå bedret progresjonsfri overlevelse (PFS) når de også får immunterapi i form av nivolumab. Studiedeltagerne blir randomisert til enten å få FLOX alene eller sekvensiell behandling med to FLOX-kurer etterfulgt av to kurer nivolumab, som så blir repetert. De to pasientgruppene blir sammenlignet med tanke på effekt (PFS), bivirkninger og livskvalitet. Pasientene deltar også i et omfattende translasjonelt program med funksjonell MR-, vevsprøve- og blodbaserte biomarkører som skal kartlegge tumormikromiljø og andre biologiske mekanismer ved sekvensiell behandling med FLOX og nivolumab. Prinsippet med å kombinere cytotoksisk terapi som inducerer såkalt immunogen celledød, her FLOX, med terapi som medfører immunologisk kontrollpostblokade (immune checkpoint blockade), her nivolumab, kan gi nyttig kunnskap om bruk av immunterapi for andre store pasientgrupper også. Fem studiesentra deltar: St. Olavs hospital, Haukeland universitetssykehus, Sørlandet sykehus og Oslo universitetssykehus i tillegg til Akershus universitetssykehus som sponsor. MetAction-studien er et multidisiplinært forskningsprosjekt som har sitt utgangspunkt i de sterke forskningsmiljøene innen translasjonell kreftbiologi og -terapi ved Avdeling for onkologi, Akershus universitetssykehus, og ved Institutt for kreftforskning, Oslo universitetssykehus. Konseptet består i å kartlegge molekylær profil gjennom sekvensering av omlag 150 gener i pasientens

metastatiske tumor for å bestemme om det fins mutasjoner som kan angripes med biologisk målrettet systemterapi. I perioden mars 2016 til mars 2017 ble 26 pasienter med endestadium (multirefraktær) metastatisk kreft inkludert, 18 med sykdom utgående fra gastrointestinaltractus. De fleste fikk levermetastase biopsert og sekvensert, og hos 13 av pasientene fant vi genaberrasjoner hvor vi konkluderte med studiebehandling. Hos de 10 som ble behandlet frem til responsevaluering hadde 6 respons etter studiekriteriene. Hos 4 av disse reverserte behandlingen sykdomsutviklingen, hvorav 2 pasienter med metastatisk coloncancer, hvor studieteamet konkluderte med immunterapi på bakgrunn av sekvensdataene, har blitt nærmest kreftfri. Den ene pasienten har en tidligere ikke rapportert genaberrasjon som vanlige diagnostiske prosedyrer ikke ville detektert. Studien ble finansiert av Forskningsrådet og ble lukket da forskningsmidlene tok slutt.

I 2017 var en eller flere av avdelingens leger med på 17 publikasjoner samt flere posters på internasjonale kongresser. Avdelingen har til sammen to-tre 100 % forskningssykepleierstillinger. Ahus har blitt en del av EORTC nettverket slik at det åpner seg muligheter for deltakelse i internasjonale akademiske studier for norske pasienter.

Ahus ble i 2011 godkjent for 2,5 år i utdanningen til spesialiteten onkologi.



Glade onkologer på Ahus. Fra venstre: Hanne Hamre, Jan Øyvind Kvaløy, Belal Al-Jabri, Daniel Heinrich, Hilde Prestrud Ødegaard. Foran fra venstre: Linn Reichborn, Ingeborg Berge Vestøl. Ikke tilstede: Katarina Puco, Kjell Magne Russnes, Sutharsan Suntharalingam, Jan Oldenburg, Jürgen Geisler, Anne Hansen Ree. I permisjon: Cathrine Fosskaug, Simer Bains, Erik Kiil, Sebastian Meltzer.

Nytt fra Avd. for kreft og lindrende behandling, Nordlandssykehuset, Bodø

- Vår avdelingen består av 4 enheter;
- Enhet for blodsykdommer og kreft (poliklinikk/dagpost)
 - Enhet for stråleterapi
 - Palliativt team
 - Vardesenteret (samarbeid mellom NLSH og Kreftforeningen)

Det er ca. 46 personer ansatt i avdelingen. I 2018 har vi endelig fått økt bemanningen av kreftsykepleiere, dette var helt nødvendig etter flere år med økende antall pasienter og kurer.

Vi gir tilbud til pasienter tilhørende Nordlandssykehuset og Helgelandssykehuset, dvs et område med ca. 210 000 mennesker. Vi har mange tilreisende pasienter, og strålepasienter er den pasientgruppen som bruker pasienthotellet mest.

Mars-16 flyttet vår poliklinikk (Enhet for blodsykdommer og kreft) inn i flotte nye lokaler. De ansatte er godt fornøyd, og også pasientene skryter av lokalene. Bl.a er panorama utsikten fra behandlings-rommene flott i all slags vær! Men som de fleste har erfart blir det fort plassmangel, og vi skulle gjerne hatt flere konsultasjonsrom.

I 2017 hadde vi på poliklinikken vel 4100 konsultasjoner innen onkologi (tallene for strålepasientene kommer i tillegg), og over 3100 kurer/infusjoner totalt på poliklinikken. Vi hadde 412 pasienter til strålebehandling, og av disse var det 115 brystkreft pasienter som fikk adjuvant strålebehandling.

Palliativt team har registrert over 2800 aktiviteter som innbefatter tilsyn, div. konsultasjoner, familiesamtaler, telefonoppfølginger, opplæring/undervisning m.m. Temaet har bl.a kjørt flere «Siste-hjelps kurs» (omsorg ved livets slutt).

I 2017 hadde både Enhet for stråleterapi og Palliativt team 10 års jubileum. Palliativt team feiret bl.a med å invitere sine samarbeidspartnere til fagseminar. Enhet for stråleterapi hadde en fin markering både for ansatte, pasienter og samarbeidspartnere. En fest-middag ble det også på hele avdelingen.

Etter oppgradering av IT-programmet Aria i vinter har Enhet for stråleterapi gått over til elektronisk arbeidsflyt som nå er godt innarbeid. Pr. mai-18 har vi besatt 4,7 (av 6,2) onkolog stillinger (inkludert avd.overlege) og har totalt 5 LIS leger ansatt (noe overlapping pga kommende permisjoner). 1 overlege i Palliativt team med

kompetanse- område innen palliativ medisin. 3 av overlegene har bi-stillinger ved UIT Norges arktiske universitet. Vi har 1 overlege med doktorgrad, 1 LIS med PhD og 2 overleger godt i gang med PhD.

Vi er med i PALLiON-studien og er så heldig å få være intervensjonssykehus. Bakgrunnen for studien er at utenlandske studier har vist at tidlig introduksjon av et helhetlig palliativ tilbud til pasienter med begrenset levetid kan gi bedre livskvalitet og faktisk også bedret overlevelse. PALLiON-studien går ut på å teste effekten av en tredelt intervensjon som integrerer onkologi og palliasjon for kreft-pasienter.

Kvalitetsarbeid
Vi har nå innført sjekkliste i forbindelse med kjemoterapi-kurer både for sykepleiere og leger. Dette i regi av LIS hos oss som tar Forbedringsutdanning for leger via Pasientsikkerhetsprogrammet. Avdelingen vår har også fokus på å unngå overbehandling og vi har nå tall på alle våre pasienter som dør og når de fikk sin siste tumor-rettete behandling.

Helse Nord har nylig startet opp elektronisk kompetansemodul for å sikre diverse opplæring og dokumentasjon av dette.

I Helse Nord har vi nå ekstra fokus på samstemming av legemiddel-lister.



- Framover**
- Vi har søkt Helse Nord om å få starte opp kurativ prostata bestråling.
 - Innføring av VMAT ved strålebehandling.
 - Legene har også hos oss travle arbeidsdager og vi jobber for å få fylt opp onkolog-stillingene og også bedret arbeidsforholdene med andre tiltak.
 - Jobber for å få økt lege-bemanning i Palliativt team. Og vi er spent om NOU «På liv og død» vil gi et bedre tilbud innen palliasjon framover.
 - Utforme opplegget rundt den nye spesialistutdanningen hos oss.
 - «Lys i mørket»; Landskonferansen i Palliasjon, Bodø 12. – 14.sept. 2018.
 - Pågående prosess for å få større og mer funksjonelle lokaler for Vardesenteret.
 - Nov. 2019 er også høyblokka i NLSH renoverert og dermed også nye sengeposter. I tidligere planer var det lagt opp til 12-14 senger forbeholdt kreft/stråle/palliasjon. Nå er vi i den fasen hvor en skal jobbe for å få ressurser til dette og vi håper og tror dette blir realisert. Dette vil forhåpentligvis også gi en vaktordning for kreftlegene.
 - I 2020 skifte ut strålemaskinen som vi fikk i 2006.
 - Helse Nord skal igjen starte opp prosjekt for å innføre elektronisk system for rekvirering av kjemoterapi.

Kreftlegene i Bodø:
Øverst til venstre; Onkolog Bård Mannsåker, onkolog Adam Pawinski.
I midten fra venstre: LIS Nora Nes, onkolog Astrid Dalhaug, onkolog Rosalba Yobuta.
Framme fra venstre: LIS Silje P.Gunnestad, LIS Sofie S.Klausen
Onkolog Carsten Nieder, onkolog Ellinor Haukland, LIS Karoline S.Larsen og LIS Grethe Soltun var ikke tilstede da bildet ble tatt.

Noen av våre dyktige kreftsykepleiere i våre nye poliklinikk lokaler:
Silje Johnsen, Siv-Heidi Simonsen, Elisabeth Skarstein, Kari Nordland og Mona Stemland.



Avdeling for kreftbehandling OUS

Avdeling for kreftbehandling ved Oslo universitetssykehus (OUS) er organisert under Kreftklinikken som ble akkreditert som Comprehensive Cancer Center (CCC) i juni 2017 av Organization of European Cancer Institutes (OECI). Avdelingen ledes av Stein Kaasa som også er professor ved Universitet i Oslo. Avdelingen har et regionalt ansvar for kreftbehandling i Sørøst-Norge med en populasjon på 2 950 000 og lokalsykehusansvar for 5 bydeler i Oslo med en populasjon på 220 000.

Avdelingen er organisert i 18 seksjoner delt mellom fagseksjoner og driftsseksjoner. Det er varierende antall overleger i hver seksjon, men alle seksjoner har i tillegg til seksjonsoverlege også en som har spesielt ansvar for forskning og en som har ansvar for den/de aktuelle tumorgruppene.

Avdelingen har sengeposter på Ullevål sykehus (56 senger) og Radiumhospitalet (79 senger) og stor poliklinisk aktivitet på henholdsvis Ullevål og Radiumhospitalet. Innen disse seksjonene er det 3,5 fagutviklingssykepleierstillinger.

Det meste av aktiviteten skjer ved Ullevål sykehus og Radiumhospitalet samt endokrinkirurgi på Aker sykehus, men avdelingen bidrar også i poliklinikk og multidisiplinære møter ved Rikshospitalet og Aker sykehus. Vi har om lag 40 LIS-, 90 overlege-, 310 sykepleier- og 145 stråleterapeutstillinger. Rundt 20 000 pasienter blir behandlet på avdelingen hvert år, med 6300 strålebehandlingsserier, 22000 medikamentelle infusjonskurer, 6600 innleggelser og 66000 polikliniske konsultasjoner. I tillegg til klinisk aktivitet, har avdelingen betydelige oppgaver knyttet til utdanning og opplæring, forskning og faglig utvikling. Det er omlag 80 kliniske studier som er pågående ved avdelingen, og avdelingen har 5 professorater. Vi er involvert i utdanning av medisinske studenter gjennom hele studiet. Antall årlige vitenskapelige publikasjoner er om lag 140.

Totalt har avdelingen 17 strålemaskiner, 10 på Radiumhospitalet og 7 på Ullevål, disse driftes med full kapasitet på dagtid og tre kveldsskift. I tillegg til vanlig strålebehandling, blir det gitt brachyterapi for pasienter med prostata og cervixkreft.

Seksjon for gastrointestinal kreft

Seksjon for gastrointestinal kreft er ledet av Morten Brændengen og har 13 overlegestillinger, i tillegg er en overlege i 50 % forskerstilling. Det meste av aktiviteten skjer på Ullevål sykehus. Seksjonen behandler pasienter med kreft i gastrointestinaltraktus, samt neuroendokrin kreft i GI-traktus og kreft med ukjent utgangspunkt. Seksjonen er organisert med en fagansvarlig for øvre GI (spiserør, magesekk), midtre GI kreft (lever, galleveier, pancreas), nedre GI kreft (tykk- og endetarm, analkanal), neuroendokrin

kreft, og kreft med ukjent utgangspunkt, i tillegg til overlege på stråleterapi. Seksjonen har lokalsykehusfunksjon for deler av Oslo, ansvar for medikamentell kreftbehandling til pasienter bosatt i Oslo, og for strålebehandling av pasienter i store deler av Helse Sør-Øst. Flere av legene deltar i fagutviklingsarbeid og utarbeiding av retningslinjer for behandling ved Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppens (NGICG) faggrupper NGICG-ØV, -HPB og -CR. Seksjonen deltar i en rekke pågående studier innen medikamentell kreftbehandling og stråleterapi av gastrointestinal kreft, både utprøverinitierte studier og studier initiert av legemiddelindustrien. Mange av overlegene er involvert i pasientnær forskning med multidisiplinært samarbeid og translasjonsforskning, og internasjonalt samarbeid innen gastrointestinal kreft.

Seksjon for bryst- og endokrinkirurgi

Seksjon for bryst- og endokrinkirurgi er ledet av Ellen Schlichting og har 9 overlegestillinger som samarbeider tett med onkologer tilknyttet fagfeltet. Seksjon for bryst- og endokrinkirurgi er i OUS en del av Avdeling for kreftbehandling og har ansvar for kirurgisk utredning, behandling og kontroll av pasienter med sykdom i bryst og i thyreoidea/parathyreoidea. Seksjonen har virksomhet på 3 lokalisasjoner, Ullevål, Aker og Radiumhospitalet. Det pågår to doktorgradsprosjekt ved seksjonen, det ene omhandler medullært thyreoideacarcinom, det andre baserer seg på data fra Norsk brystkreftregister. Basert på egne og internasjonale funn har det skjedd en endring i praksis, slik at andel brystbevarende operasjoner i Norge har økt mye de siste årene. Over 80 % av alle med en svulst <3 cm, får nå et brystbevarende inngrep. Seksjonen deltar også i mange store forskningsprosjekt, spesielt tilknyttet brystkreft. Et prosjekt knyttet til medullært thyreoideacarcinom har som mål å forbedre biokjemisk, cyto- og histopatologisk samt klinisk diagnostikk, behandling og prognose hos pasienter med sporadisk og arvelig form av denne kreftformen. I 2023 i «nytt Radiumhospital» vil det bli etablert et brystsenter.

Seksjon for sarkom og melanom

Seksjon for sarkom og melanom er ledet av Kirsten Sundby Hall, det er 2 overlegestillinger knyttet til melanomprogrammet og 4 til sarkomprogrammet i tillegg er en overlege i 50 % forskerstilling. Onkologisk behandling av malignt melanom ved OUS foregår i



Figur 1. Organisasjonskart over Avdeling for kreftbehandling OUS

hovedsak på Radiumhospitalet. To poliklinikk-sykepleiere betjener to dager i uken en «melanomtelefon» der pasienter kan ringe direkte inn. En halv dag i uken er det sykepleierstyrt poliklinikk. Seksjonen har egne senger på Radiumhospitalet. Pasientene behandles med immunterapi, signalhemmere og cytostatika. Enheten deltar i flere fase III studier der en bl.a. ser på kombinasjon av signalhemmere og immunterapi, strålebehandling mot hjerne og adjuvant behandling. Dette gis som stereotaktisk strålebehandling, standard fotonbehandling og elektronfelt mot hud. Det er tett samarbeid med plastikkirurgene og utprøvingsenheten ved Radiumhospitalet og ukentlige MDT der også radiologer og patolog deltar. Enheten behandler og kontrollerer pasienter med stadium III og IV melanom fra Oslo-regionen, seksjonen inkluderer pasienter i nasjonale i

studier og besvarer også mange henvendelser eller «second opinion» forespørsler.

Onkologene i sarkomgruppa arbeidet tett med ortopeder, abdominalkirurger, patologer og radiologer i et multidisiplinært team. De fleste pasientene diskuteres i tverrfaglige møter, med et ukentlig sarkommøtene hvor diagnose og behandling bestemmes av spesialistene i fellesskap. Sengeposten er delt med lymfomseksjonen på Radiumhospitalet hvor de tyngste kurene gis. Sarkommiljøene i Norge arbeider innenfor Skandinavisk sarkomgruppe med mange felles behandlingsprotokoller. For tiden er det høyest aktivitet innenfor GIST studier og kun én utprøvende studie ved osteosarkom; en immunterapistudie hvor PD-1 hemmer

utprøves. Enheten deltar i en europeisk Ewing sarkom studie hvor 4 behandlingsregimer undersøkes ved metastatisk sykdom. Ellers pågår det 2 internasjonale studier med stråleterapi (myxoid liposarkom, chordom), og en tredje er nylig stengt for inklusjon (EORTC studie: randomisering mellom kirurgi alene mot pre-operativ strålebehandling etterfulgt av kirurgi). Sarkomprogrammet er godkjent medlem av European Reference Network (ERN) innenfor EU hvis mål er samling av kunnskap og kompetanse innenfor spesifikke fagområder.

«Nasjonal kompetansetjeneste for sarkomer» er lagt til OUS-Radiumhospitalet. Sammen med «Sarkomforum for sykepleie og fysioterapi» arrangeres årlig «Den store kuledagen». Ca. 150 leger, kiropraktorer, fysioterapeuter og sykepleiere fra Helseregion Sør-Øst får her undervisning om sarkom og betydningen av å henvise kuler og klumper urørt til sarkomsenter.

Seksjon lymfom og indremedisin

Seksjon for lymfom og indremedisin er ledet av Harald Holte og har 8 overlegestillinger, i tillegg er fire overleger i 50% forskerstilling. Seksjonen er lokalisert til Radiumhospitalet, har et overordnet ansvar for lymfompasienter i Helse sør Øst og en sengepost med samlokalisering med sarkom. Det meste av utredning og behandling foregår poliklinisk. Seksjonen har ca. 400 unike pasienter årlig til utredning og behandling. I henhold til handlingsprogrammet får seksjonen henvist pasienter der det er et kurativt behandlingsmål, dvs. pasienter med Hodgkin lymfom og pasienter med aggressive non-Hodgkin lymfomer, men for disse i mindre grad pasienter over 70 år. I tillegg har seksjonen en rekke kliniske studier for ulike lymfomtyper, både i 1. linje og ved residiv. For god inklusjon er det nødvendig med et tett og løpende informasjon om disse studiene med kollegaer ved andre sykehus i regionen. Dette skjer gjennom regionmøter, e-post og internett.

Leger ved seksjonen har gjennomgående en bred forskningsbakgrunn med doktorgrad, mange innen kreftimmunologi. De kliniske studiene er en blanding av industri- og forskerinitierte studier fra fase I – fase III. Seksjonen har lyktes i å få «tilslag» på flere søknader til Forskningsrådet, Helse Sør Øst og Kreftforeningen, en del av disse i samarbeid med Avd. for immunologi ved Institutt for kreftforskning.

Seksjon onkologisk brystkreft

Seksjon for onkologisk brystkreft er ledet av Erik Løkkevik og har 13 overlegestillinger, i tillegg er en overlege i 100 % forskerstilling og fire i 50 % forskerstilling. Fagansvarlig er professor Bjørn Naume. Aktiviteten er delt på to lokalisasjoner, henholdsvis Kreftsenteret på Ullevål og Radiumhospitalet. Det faglige samarbeidet ivaretas ved månedlige fagmøter. I tillegg til dette har seksjonens forskningsgruppe månedlige arbeidsutvalgsmøter. Brystkreftbehandlingen som gjennomføres ved seksjonen bygger på de nasjonale retningslinjer. Seksjonen har stor forskningsaktivitet med en rekke pågående forskerinitierte studier. Målet er å bidra til å utvikle nye terapeutiske strategier både for tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft.

Dette inkluderer fokus på forskjellige behandlingsmodaliteter ved brystkreft, deres effekter og bivirkninger, samt klinisk relevante diagnostiske forbedringer. I tillegg er deltakelse i internasjonale multisenterstudier viktig, både for å øke samarbeidet med internasjonale grupper / forskere og for å sikre erfaring med nye medikamenter i tidlige faser. Med dette håper vi å bidra til mer individualisert og bedret brystkreftbehandling, med identifikasjon av undergrupper som er spesielt følsomme for en bestemt behandling, nye terapeutiske mål og / eller forbedret kunnskap om optimal behandling av etablerte terapeutiske mål. Det er et mål å bli mer presise i utvelgelsen av pasienter som ikke trenger systemisk adjuvant behandling, eller som trenger alternative behandlingsstrategier på grunn av manglende effekt av standardbehandlingen. Derfor fokuserer seksjonen på translasjonsforskning som inkluderer et viktig og nært samarbeid med flere forskningsgrupper på OUS.

Seksjon for lungeonkologi

Seksjon for lungeonkologi er ledet av Kjersti Hornslien og har 5 overlegestillinger, i tillegg er en overlege i 50 % forskerstilling. Seksjonen har for tiden drift på to lokalisasjoner, Ullevål sykehus og Radiumhospitalet.

Seksjon er sentral i utdanningen av både studenter og leger i spesialisering i onkologi i samarbeid med thorax kirurger, lungeleger og spesialister i palliasjon. Det er tett samarbeid mellom seksjonen og Institutt for kreftforskning. I dag har seksjonen mange pågående studier. Dette er en blanding av industri- og kliniker initierte studier. Flere av prosjektene er translasjonelle i samarbeid med Instituttet.

Seksjonen er både lokalsykehus og regionsykehus. Pasienter kommer fra store deler av Helse Sør-Øst for strålebehandling i tett samarbeid med lokalsykehus i hele regionen. Seksjonen er aktiv i det nasjonale lungeonkologiske nettverket og tar initiativ til og deltar i en rekke multisenter studier.

Seksjon for hode-hals kreft

Seksjon for hode-hals kreft er ledet av Åse Bratland og har 7 overlegestillinger, i tillegg er en overlege i 50 % forskerstilling. Seksjonen har det meste av aktiviteten på Radiumhospitalet. Seksjonen har fokus på avansert strålebehandling av svulster i sentralnervesystemet og øre-nese-hals området, både i slimhinner og hud og har også ansvaret for onkologisk behandling av thyroideacancer og strålebehandling av benigne lidelser.

Seksjonen har regionalt ansvar for sine tumorgrupper. Satsingsområdet har vært på forskning og kliniske studier. Seksjonen er i dag nasjonal koordinator i flere industrifinansierte studier, i tillegg til å ha flere forskerinitierte studier som inkluderer pasienter fra hele landet. Seksjonen er sentral i utdanningen av både studenter og leger i spesialisering i onkologi når det gjelder dagens og fremtidens strålebehandling.

Ytterligere styrking av avansert stråleterapi og flere studier er viktige satsingsområder for seksjon for hode-hals kreft i årene fremover. Per i dag er ansvaret for pasienter fra Helse Sør-Øst som skal søkes til partikkelbehandling i utlandet lagt til seksjonen. I forbindelse med åpningen av et nasjonalt protonterapisenter i Oslo vil det bli økt fokus på protonbehandling spesielt, og flere av overlegene i seksjonen øker kompetansen på dette feltet. I årene fremover er det planlagt å etablere kliniske protokoller og studier for de aktuelle tumorgruppene frem til åpningen av protonsenderet i 2023.

Seksjon for urologisk onkologi

Seksjon for urologisk onkologi er ledet av Helene Negaard og har 11 overlegestillinger, i tillegg er en overlege i 80 % forskerstilling. Seksjonen har aktivitet på Ullevål, Radiumhospitalet og Aker Sykehus og behandler pasienter med kreft i prostata, blære, nyre, penis og testikler. Oppgavene er dels lokalsykehusfunksjon for flere Oslo-bydeler og områdesykehusfunksjoner knyttet til kurativ og palliativ strålebehandling, både ekstern og brachyterapi. Seksjonen har også ansvar for behandling og oppfølging av pasienter med testikkelkreft i Helseregion Sør-Øst. Det er således en seksjon med høy aktivitet og det gis både kurativ og palliativ behandling inkludert strålebehandling, cytostatika, immunterapi og målrettet behandling.

Det er pågående studier ved seksjonen for medikamentell behandling av nyrekreft og kurativ behandling av prostatakreft, blant annet SPCG-15 studien, hvor pasienter med lokalavansert prostatakreft randomiseres til kirurgi eller strålebehandling. Seksjonen har flere representanter i SWENOTECA (Svensk-Norsk Testikkelkreftgruppe) og deltar i flere studier i regi av denne gruppen. Seksjonen er også representert i andre nasjonale/ internasjonale arbeidsgrupper. Det er et mål å etablere flere randomiserte studier, bl.a for pasienter som har prostatakreft med lymfeknutemetastaser lokalisert til bekkenet.

Seksjon for gynekologisk strålebehandling

Seksjon for gynekologisk strålebehandling er ledet av Kjersti Bruheim og har 3 overlegestillinger, i tillegg er en av overlegene i 50 % forskerstilling. Behandling av cervixcancer, vulvacancer, vaginalcancer samt høyrisikogrupper innen endometriecancer og ovarialcancer er i Helse Sør-Øst sentralisert til Oslo Universitetssykehus. Seksjon for gynekologisk strålebehandling er lokalisert på Radiumhospitalet og har siden 2013 hatt ansvaret for strålebehandlingen til denne pasientgruppen. Avhengig av behandlingsintensjon, sykdomsutbredelse og lokalisasjon benyttes ulike teknikker; fra enkle hypofraksjonerte regimer til IMRT/ VMAT, stereotaksi og brakyterapi.

Den største pasientgruppen er lokalavansert cervixcancer med indikasjon for primær radikal strålebehandling. Seksjonen behandler årlig ca 90 cervix cancerpasienter, nasjonalt tilsvarer dette 2/3 av alle cervixcancer-pasienter som behandles med kurativ intensjon. Antallet er høyt også sammenliknet med de fleste europeiske sentre. Kurativ behandling ved cervixcancer inkluderer ekstern stråleterapi, konkomitant kjemoterapi og brakyterapi. Brakyterapi

gis i dag med bildeveiledet, adaptiv teknikk. Dette innebærer MR opptak med brakyterapi applikator in situ, inntegning av tumor og risikoområder og doseplanlegging ved hver fraksjon. Strengere krav til doser til risikoområder og høyere krav til tumordose resulterer i økende bruk av interstitiell teknikk (nåler i vevet) ved gynekologisk brakyterapi. Seksjonen mottar pasienter fra helseregioner der brakyterapi med interstitiell teknikk ikke er tilgjengelig. Seksjonen deltar aktivt i EMBRACE I og EMBRACE II studiene. Et doktorgradsprosjekt med tema radiogenomiske biomarkører og prognose, i samarbeid med Avdeling for strålingsbiologi, pågår. Deltakelse i en internasjonal studie på strålebehandling av vulva cancer (GROINSS-V III) og en nasjonal studie på palliativ strålebehandling mot bekkentumores er under planlegging.

Seksjon for lindrende behandling

Seksjon for lindrende behandling (SLB) er ledet av Nina Aass og består av en klinisk del og Regional kompetansetjeneste for lindrende behandling, Helse Sør-Øst (KLB). Seksjonen har 6 overlegestillinger.

Den kliniske virksomheten omfatter sengepost med 12 senger, poliklinikk og palliativt team på Ullevål sykehus, og to palliative senger, poliklinikk og palliativt team på Radiumhospitalet. Målsettingen med spesialisert palliativ behandling er god symptomlindring i alle faser av kreftsykdommen, samt å bedre eller opprettholde livskvalitet og funksjonsnivå så lenge som mulig. Enheten har sterkt fokus på psykiske og sosiale problemer samt inkludering og ivaretagelse av pårørende. Gjennom et kvalitetsforbedringsprosjekt i AKB (Pallion) er det nå fokus på tidlig integrasjon av onkologi og palliasjon. Dette sikres ved at leger, sykepleiere og sosionom på SLB arbeider tett sammen og har et nært samarbeid med de ulike fagseksjonene i AKB og med andre tverrfaglige yrkesgrupper.

KLBs målsetting er å være førende for kompetanseheving innen evidensbasert lindrende behandling i helseregionen. Dette gjøres ved målrettet undervisning og kurs på flere nivå og for ulike faggrupper og gjennom oppbygging og oppfølging av kompetansenettverk i regionen. KLB bidrar sterkt i utredninger og førende dokumenter innen palliasjon på lokalt, regionalt og nasjonalt nivå. Forskning er en av KLBs prioriterte oppgaver, med spesielt fokus på cachexi/ fatigue, smerte, psykisk stress/depresjon og helsetjenesteforskning. European Palliative Care Research Centre (PRC) ledes fra avdelingen. PRC består av åtte nasjonale og 17 internasjonale sentre i Europa, Nord-Amerika og Australia som samarbeider om multisenterstudier.

Seksjon for utprøvende kreftbehandling og forskningsstøtte

Seksjon for utprøvende kreftbehandling er ledet av konstituert seksjonsleder Tormod Guren og har 2 overlegestillinger, i tillegg er to overleger i 80 % forskerstilling og en i 50 % forskerstilling. Hovedoppgaven til seksjonen er å bidra til god infrastruktur i AKB for klinisk kreftforskning og utprøving av legemidler med høyt fokus på GCP («Good Clinical Practice»). Den består av

tre enheter: Enhet for studiesykepleiere, Forskningssekretariatet og Utprøvningsenheten. Det er 56 personer tilknyttet seksjonen som samlet utgjør ca. 50 årsverk hvorav de aller fleste er eksternt finansierte.

Alle studiesykepleierne i AKB er formelt organisert i seksjonen, men er tilknyttet ulike forskningsprosjekter i de respektive fagseksjonene. Studiesykepleierne er en helt avgjørende ressurs for å kunne gjennomføre både legemiddelutprøving og annen pasientnær, klinisk forskning.

Forskningssekretariatet er en ressurs som lokal forskningsstøtte ved legemiddelutprøving og bistår prosjektleder med utarbeidelse av protokoll og pasientinformasjon/samtykkeskriv, søknad til regulatoriske myndigheter og etisk komite, intern forankring inkludert budsjettering og avtaler med serviceavdelinger, personvernombud og forskningsutvalg. Prosjektkoordinator er primærkontakt mot sponsor og Inven2 i forbindelse med oppdragsstudier for legemiddelindustrien.

Utprøvningsenheten(www.phase1.no) er en infrastruktur i AKB for tidlig utprøving av legemidler (fase I/II), både utprøverinitierte studier og studier med legemiddelfirma som sponsor. For tiden er det 16 studier som er åpne for inklusjon av pasienter med ulike kreftdiagnoser. Utprøvningsenheten har et etablert samarbeid med andre tidligfase-enheter i Norden, Nordic NECT (www.nordicnect.org) og med flere europeiske institusjoner innenfor nettverket OncoDistinct (www.oncodistinct.net).

Seksjon for Celleterapi

Seksjon for celleterapi er ledet av konstituert seksjonsleder Dag Josefsen og har 2 overlegestillinger. Seksjon for Celleterapi ble etablert i 1987 ved Radiumhospitalet i forbindelse med at en startet opp høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) hos lymfompasienter. I dag er det 38 ansatte på seksjonen fordelt på leger, forskere, bioingeniører og driftspersonell. I 2009 flyttet seksjonen inn i moderne lokaler som inneholder en aferese-enhet hvor pasienter og donorer får utført perifer stamcellehøsting. I tillegg er det en stor laboratorie- og prosesseringsenhet som inkluderer en av Europas største renromsenheter med 7 produksjonsrom for farmasøytisk fremstilling av celler til pasienter.

Seksjonen utfører høsting og prosessering av hematopoietiske stamceller, både autologe stamcelleprodukter til pasienter som skal gjennomgå HMAS, og allogene stamcelleprodukter fra familiegivere og ubeslektede givere. Denne virksomheten er akkreditert sammen med Barneavdelingen og Hematologisk avdeling, Rikshospitalet. Fra slutten av 90-tallet har seksjonen hatt økende fokus på cellulær immunterapi. Det er utviklet plattformer for å fremstille terapeutiske kreftvaksiner med dendrittceller og T-celler (CAR-T, TCR-T) som er inspisert og godkjent av Statens legemiddelverk. Seksjonen fremstiller denne type behandling både til akademiske og industri initierte studier.

I tillegg er det 12 av de ansatte på enhet for immunmonitorering, forskning og utvikling som leier lokaler hos Oslo Cancer Cluster. Regenerativ medisin er et område som har fått økende oppmerksomhet. I samarbeid med institutt for kirurgisk forskning og transplantasjonskirurgene på Rikshospitalet utføres isolering av øyceller fra pancreas til transplantasjon hos diabetikere i seksjonens renrom. Sammen med plastikkirurger ved Radiumhospitalet og med støtte av Radiumhospitalets legater pågår det en studie med bruk av fettstamceller til behandling av kroniske sår etter strålebehandling. Det er også en betydelig forskningsaktivitet på mesenkymale celler (MSC) blant annet for å studere effekten av MSC på pasienter med diabetes og på MSC kombinert med pancreasøyer etter transplantasjon.

Seksjon for seneffekter

Seksjon for seneffekter er ledet av Cecilie Essholt Kiserud og består av poliklinikk for seneffekter og Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter etter kreftbehandling. Seksjon for seneffekter ble opprettet september 2016 i forbindelse med omorganisering av Avdeling for kreftbehandling. Seksjonen er lokalisert på Radiumhospitalet.

Seksjonen har per mai 2018 en poliklinisk virksomhet for vurdering av pasienter med sammensatte/komplekse seneffekter. Det blir samarbeidet med andre legespesialister etter behov og med andre faggrupper og instanser for utredning og rehabilitering. Seksjonen tar imot pasienter, primært fra egen helseregion, henvist fra Oslo universitetssykehus, fastlege eller andre sykehus. Informasjon om poliklinikken og henvisningsrutiner ligger på seksjonens nettside.

Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter etter kreft ble opprettet i 2005 og har som hovedarbeidsoppgaver å drive forskning og formidling om seneffekter. Av forskning gjøres det registerbaserte studier, etterundersøkelser av grupper av kreftoverlevende der det mistenkes høy forekomst av seneffekter inkludert pasientrapporterte utfall og medisinske undersøkelser som for eksempel blodprøver og ekkokardiografi. I tillegg gjør seksjonen studier på biomarkører / mekanismer knyttet til seneffekter, slik som for eksempel måling av cytokiner relatert til kronisk fatigue. Forskningen dekker bredt tematisk og inkluderer både somatiske og psykologiske seneffekter, samt arbeidsevne blant kreftoverlevende.

Nytt fra Kreftklinikken St. Olavs hospital

St. Olavs hospital er universitetssykehus for 720 000 innbyggere i Midt-Norge og lokalsykehus for 14 kommuner i Trøndelag (knappt 320 000 innbyggere). Kreftklinikken har størstedelen av sin virksomhet i Trondheim med poliklinikk og dagenhet, 36 sengeplasser for inneliggende pasienter og stråleterapiavdeling med full drift på 4 lineærakselleratorer og et etterladningsapparat for brachyterapi. I tillegg driver vi egen kreftpoliklinikk i Orkdal, Vardesenter og Pusterom som er samlokalisert på sykehusområdet i Trondheim.

Kreftklinikken har siste året gjennomgått en omorganisering hvor antall avdelinger er redusert fra 7 til 4. Bakgrunnen var at uhensiktsmessig organisering, særlig av sykepleie- og kontortjenesten, gav fragmentering av ansvar med mangelfull styring av personalressurser og risiko for faglig forvitring. Høsten 2017 ble det tilsatt en avdelingssjef for sykepleie, og en seksjonsleder for kontortjenesten tilsettes 1.6. Klinikken består nå av 4 avdelinger: stråleterapi, leger, sykepleie og undervisning/forskning. For legene innebærer omorganiseringen kun mindre reelle endringer hvor eksisterende struktur med diagnosespesifikke team («teammodellen») er opprettholdt.

Kreftklinikken har til sammen 22,4 overlege- og 13 LIS-årsverk. Antall hoder er vesentlig flere fordi mange har delte stillinger mellom forskning og klinikk. Alle stillingene er besatt, og tilgangen på leger er god, med 30-40 til dels meget godt kvalifiserte søkere på ledige LIS-stillinger. Også tilgang på spesialister er god og vi har flere ferdige spesialister som venter på ledig overlegestilling.

Forskningsaktiviteten ved Kreftklinikken må sies å være høy. Klinikken er i ferd med å utarbeide en ny forskningsstrategi hvor visjonen er «fra pasientnær klinisk forskning til fremragende kreftbehandling». Vi vil at forskning på høyt internasjonalt nivå utgjør en naturlig del av diagnostikk, behandling og oppfølging av våre pasienter. For tiden har vi 8 LIS i 50 % forskning og 50% klinikk (Ph.d. eller post-doc). Innen høsten 2018 vil 5 av overlegene ha tilsvarende delt 50/50 stilling mellom klinikk og forskning (frikjøp med tildelte prosjektmidler). I tillegg ble Bjørn Henning Grønberg tilsatt som professor I i onkologi ved NTNU i 2017, og det er utlyst 50 % enerstilling i palliasjon hvor vi håper at tilsetning går i orden før sommeren. NTNU har ytterligere til sammen en 150 % stilling som professor/førsteamanuensis II som dekkes av våre overleger i 10-20% bistilling. Samtidig som delte stillinger er viktig strategisk virkemiddel for økt forskningsaktivitet, må kontinuitet i den daglige kliniske virksomheten ivaretas. Flinke fagfolk er klinikkens viktigste ressurs, og heldigvis har vi nå en stab med svært erfarne og dyktige medarbeidere, både LIS- og overleger. Som ved andre universitetssykehus er det en utfordring å ivareta stadig flere pasienter på en helhetlig og god måte gitt begrensede ressurser. Det merkes for alle yrkesgrupper, og for legene i særdeleshet.



Ny giv i Ålesund

Introduksjon

Sist gang vi skrev i Onkonytt, var vi akkurat i ferd med å få inn to nye moderne Elekta Versa HD linaker, og forventningene til de kommende år var store etter noen års stagnasjon på utstyrsfronten. Ambisjonene var høye: Rotasjonsbehandling (VMAT) skulle innføres offensivt og utgjøre mesteparten av behandlingen i løpet av et par år. Med tung satsing på automatisering, ønsket vi å lede an i overgangen fra konvensjonell doseplanlegging til moderne, konform optimalisert behandling. Det er gått tre år siden de modige ordene ble satt på trykk, og det kan være interessant å gjøre et tilbakeblikk for å se i hvilken grad realiteten og datidens ambisjoner har samsvart.

Valg av doseplansystem

Før oppgraderingen av linaker i 2015 hadde Ålesund benyttet Elekta doseplansystem Oncentra. Dette var et system som gav svært pålitelige doseberegninger og fungerte forholdsvis godt for konvensjonell doseplanlegging. Men det var på ingen måte bygd for å gjøre moderne, optimalisert doseplanlegging, og et skifte av doseplansystem var opplagt nødvendig for å realisere en visjon om bred innføring av VMAT. I en slik situasjon er det alltid lett å falle for fristelsen av å holde seg til en totalleverandør-løsning for å oppnå best mulige integrasjoner. På dette tidspunktet var imidlertid disse integrasjonene etter vårt syn mer visjon enn realitet. Vi valgte derfor å fokusere på funksjonalitet og effektivitet, og på disse kriteriene fremsto RayStation som et suverent valg. Vi kan etter tre års erfaring med systemet trygt slå fast at vi aldri har angret på dette valget.

Tre år med RayStation

Valget var tatt, men hvordan skulle det gå å innføre et helt nytt system? Vi har hørt nok av historier om at nye doseplansystem har blitt kjøpt inn, men at leger og doseplanleggere har fortsatt å gjøre inntegning og planlegging i det forrige systemet. Overraskelsen hos oss var derfor stor når vi skjønte at legene våre kort tid etter innkjøpet allerede hadde gått over til å gjøre målvolumsdefinisjon utelukkende i RayStation! Dette ble en inspirasjon for fysikerne og stråleterapeutene: Nå gjaldt det å henge med i svingene! Og fortsettelsen føltes som en ubetinget suksesshistorie:

- Første pasient behandlet etter én måned
- Første VMAT behandlet etter tre måneder
- Andel VMAT på hele 30 % etter seks måneder
- Hybrid-IMRT innført etter ett år

Det etterlater ingen tvil når vi ser på statistikken for disse drøye tre årene som er passert siden innføringen av RayStation. Allerede etter ett år utgjorde VMAT-teknikken over halvparten av våre doseplaner. I dag ligger andelen på ca 65 %, kun holdt tilbake av brystbehandling, som fortsatt hovedsakelig gjøres med tradisjonelle feltoppsett. En annen triumf er at vi i løpet av to år etter innføringen av RayStation hadde lyktes med å utfase konvensjonell 3D-CRT doseplanlegging. Kiler og manuelt formede segmenter har blitt erstattet av hybrid-IMRT, hvor protokoller, objektiver og automatisk optimalisering av segmenter sørger for rask og smidig

doseplanlegging i tilfeller hvor vi fortsatt ønsker et tradisjonelt feltoppsett.

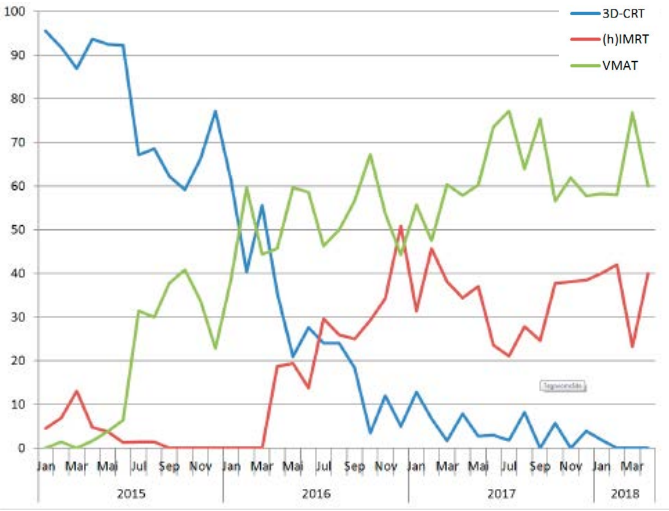
VMAT

I 2015 hadde de fleste stråleterapisenter i Norge noe erfaring med VMAT. Selv om vi for så vidt var sent ute med å tilby denne teknikken i nasjonal sammenheng, gjorde den vellykkede og raske opptrappingen vår at vi kort tid etter ledet an i forhold til fullskala implementering av VMAT. Vi mener vi kan peke til noen konkrete årsaker til dette. For det første har den offensive holdningen til alle yrkesgrupper, leger, stråleterapeuter og fysikere vært et viktig grunnlag for å lykkes. Men det er ikke til å se vekk i fra at også smidige og effektive verktøy har en stor del av æren for denne overgangen. RayStation har innfridd som et svært effektivt verktøy for doseplanlegging:

- Protokoller og templatelaster laster inn alle målvolum, risikoorgan, felt, objektiver og kliniske målsetninger som brukes i doseplanleggingen
- Optimalisering fordeles på alle datamaskinens prosessorkjerner og gjennomføres merkbart hurtigere enn tidligere system
- Doseberegning gjennomføres lynraskt på GPU, selv for komplekse VMAT-planer og høyoppløste dosematriser

Behovet for å gjøre planspesifikk QA for VMAT planer er en byrde som antakeligvis gjør at mange senter kvier seg for å skalere opp bruken av VMAT. Selv om det ikke er til å stikke under en stol at dette medfører noe tidsbruk, føler vi at vi klarer å gjennomføre dette forholdsvis effektivt med vår ArcCheck detektor. I mange tilfeller kan vi klare å gjøre unna en QA på et kvarters tid, og gjør vi flere QA i samme runde, blir tidsbruken per plan enda lavere. Vi har fått tilbakemeldinger fra personer som har erfaring med andre detektorsystemer at de ikke er i stand til å gjennomføre målinger like raskt som vi gjør med ArcCheck.

Offensive holdninger, effektivt doseplansystem og smidig QA-utstyr har altså vært nøkkelen til utbredt bruk av VMAT i Ålesund. Teknikken brukes for all kurativ behandling unntatt brystbehandling, og stort sett all palliativ behandling. Vi opplever at planlegging med VMAT er blitt så smidig at det foretrekkes fremfor konvensjonelt feltoppsett av alle yrkesgrupper. Selv for smertelindrende behandling med 8 Gy bruker vi nesten utelukkende VMAT!



Utvikling i andel doseplaner fordelt på teknikk siden innføringen av RayStation.

Andre nyheter

Selv om vi i Ålesund har vært svært stolte av vårt egenutviklede, lavpris-system for pustestyrte behandling, som har vært i bruk siden 2011, ble det besluttet i forbindelse med linak-innkjøpet å erstatte dette med et kommersielt system. Vi bruker nå C-RADs Sentinel på vår CT, og Catalyst en-kameraløsning på ett av behandlingsapparatene. Det kommersielle systemets evne til å styre linaken automatisk basert på pustekurven har vært en viktig forbedring.

Etter at vi var godt etablert med VMAT og hybrid-IMRT, var tiden moden for nye utfordringer. Mot slutten av 2016 lyktes vi med å etablere et tilbud for stereotaktisk strålebehandling. Først ut var columna- og skjelett-metastaser. Deretter kom vi i gang med hjernemetastaser i løpet av 2017, og ultimo 2017 gjennomførte vi også vår første lunge-stereotaksi. Sistnevnte behandlingstilbud hadde nær sammenheng med at vi høsten 2017 fikk oppgradert til ny Big Bore CT med mulighet for 4D opptak.

Fremtiden

Nå som utstyrsoppgraderingene ligger bak oss, og vi har lyktes med å ta i bruk forbedringene som disse har tilbudt oss, slik som VMAT, stereotaksi og 4DCT, er spørsmålet hva som skal skje de kommende årene. Antakeligvis vil de neste tre årene bli en periode med mindre omveltninger enn de tre foregående årene kunne by på. Maskinvaren vår skal vare frem mot 2025, og nye forbedringer må derfor komme i form av endringer innen prosedyrer eller programvare. Automatisering innen doseplansystemet er noe som vi kontinuerlig jobber med å forbedre i Ålesund, ved bruk av protokoller og data-skript. Noe som blir spennende de neste årene, er å se i hvilken grad man klarer å ta i bruk maskinlæring for å forbedre arbeidsflyten innen oppgaver som fusjonering, inntegning og planlegging.

Videre er vi spent på å se i hvilken grad produsentene klarer å få til gode integrasjoner mellom sine verifikasjons- og doseplansystem for å tilrettelegge or at daglig, online adaptiv doseplanlegging kan gå fra konsept til klinisk virkelighet.

Fagansvarlig stråleterapeut Nils Skottner og fagansvarlig fysiker Christoffer Lervåg diskuterer en VMAT plan.

