

Gentesting av arvelig kreft

s. 10

Leger tar livet sitt

s. 24

Brystkreftens historie

s. 32

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening 2 • 2018

Årgang 16



onko
nytt

15 år • 2003-2018



ANNONSE



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,
førstemanuensis NTNU
eva.hofsl@ntnu.no

Erlend Tenden Øverbø

Konstituert overlege 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

Olav Engebråten, OUS

Mirjam Alsaker, St Olavs hospital

Silje Songe-Møller, Sykehuset i Østfold - Kalnes

Cecilie Nordstrand, Ålesund sykehus

Jan-Åge Olsen, OUS (LiS)

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

Dr. Terje Risberg

Norsk onkologisk forening ble stiftet i 1986

Antall medlemmer:

550 ordinære medlemmer og 30 assosierte medlemmer

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



341 876
Printed Matter

Innhold

Redaktørens spalte	4
Lederen har ordet	6
Diagnostikk	
Gentesting for arvelig kreft anno 2018	10
Klinikk	
Ikke glem å tenke selv: 4 kasuistikker.	16
Psykisk Helse	
Leger tar livet sitt	24
Prestetjenesten – en helhetstenkende medmennesketjeneste	28
Onkohistorisk spalte	
Brystkreftens historie(r)	32
Forskning, disputas og priser	
CUPISCO-studien. En ny lovende studie på origo incertapasienter	42
Disputaser UiO – høst/vinter 2018	44
Disputaser NTNU	49
Disputaser UiT	53
Disputaser UiB	56
Viktig Nobelpris innen fysiologi eller medisin for «Onkologisk behandling»	61
Kong Olav Vs kreftforskningspris	62
Kolbjørn Brambanis kreftforskningsstipend 2018	70
Årets Onkolog 2018	71
Utdanning, møter og konferanser	
Hilsen fra Onkologisk Forum 2018	74
Norsk Stråleterapimøte 2018 – tema brystkreft	78
ESTRO 37, 2018	84
ESMO 2018 – et overblikk	90
ESMO 2018 Gastro-intestinale cancere	92
ESMO 2018 Mammacancer	94
ESMO 2018 Lungecancer	96
ASCO Mai 2018 – Nyheter innen kolorektal kreft	100
Rapport fra hospitering ved Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica	104
Lys i mørket 15. Landskonferanse i palliasjon, Bodø, 2018	106
Nytt fra avdelingene	
Hilsen fra Avdeling for blod og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssjukehus	108
Trondheim: Forskning ved universitetssykehuset	109
Onkologisk seksjon ved Sykehuset i Vestfold, Tønsberg	111
Kreftavdelingen på Kalnes – en avdeling i stadig vekst!	112
Avdeling for kreft og blodsykdommer – Sykehuset Telemark.	114
Det meste er nord – hilsen fra Tromsø	116
Intervjuer	
Claes Göran Tropé	120
Professor Halfdan Sørbye, leder av Ekspertpanelet	123
Livet som onkolog: Knut Fjæstad	126

Kjære kolleger!

Velkommen til jubileumsutgaven av Onkonytt, vi feirer 15 år som fagmedisinsk tidsskrift i år! Det bladet du holder i hendene er det trettiandre bladet i en serie som startet i 2003. Fra bladets begynnelse har en av hovedmålsetningene vært å bidra til fellesskapet i det norske onkologiske miljøet og i Norsk onkologisk forening.

I lederen for første nummer av Onko-nytt 2003 ble det spurt etter alternative navneforslag. Og bladet har såvidt skiftet navn - det heter idag Onkonytt. Innholdet i bladet har ikke skiftet karakter fra det grunnleggerne Marianne Brydøy og Dag Clement Johannessen ønsket. Spalten "Nytt fra avdelingene" lever fortsatt. Bladet har blitt tykkere siden 2003, og måler nå rundt 100 sider for hver utgivelse mot rundt 20-30 sider de første årene.

Størrelsen på endringen i bladets navn må sies å stå i et motsetningsforhold til endringene i faget vårt forøvrig, og vi tar et lite tilbakeblikk på viktige historiske begivenheter i tidsaksen nedenfor.

Vår nettside Onkonytt.no er veldig populær og i løpet av én måned er det ca 5.000 sidevisninger (tall fra oktober 2018). Mens Google visstnok konsulteres for å finne ut "hvordan lage slim" og "hvorfor stiller vi

klokka", så brukes onkonytt.no for å lære om "immunterapi" og "DWI MR sekvenser". Også presentasjonene fra OnkoLiS som er tilgjengelige via nettsiden er meget populære med samlet nesten 32.000 nedlastinger (ja, trettitotusen!).

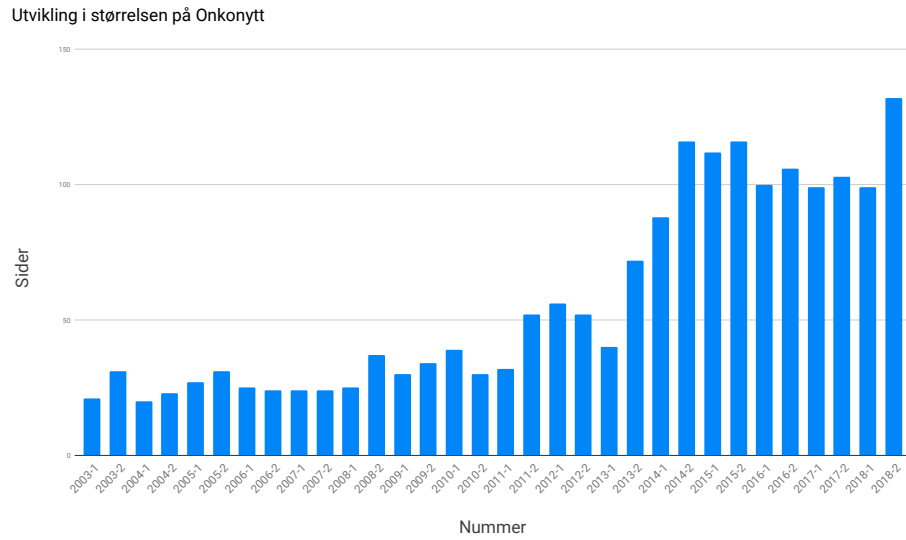
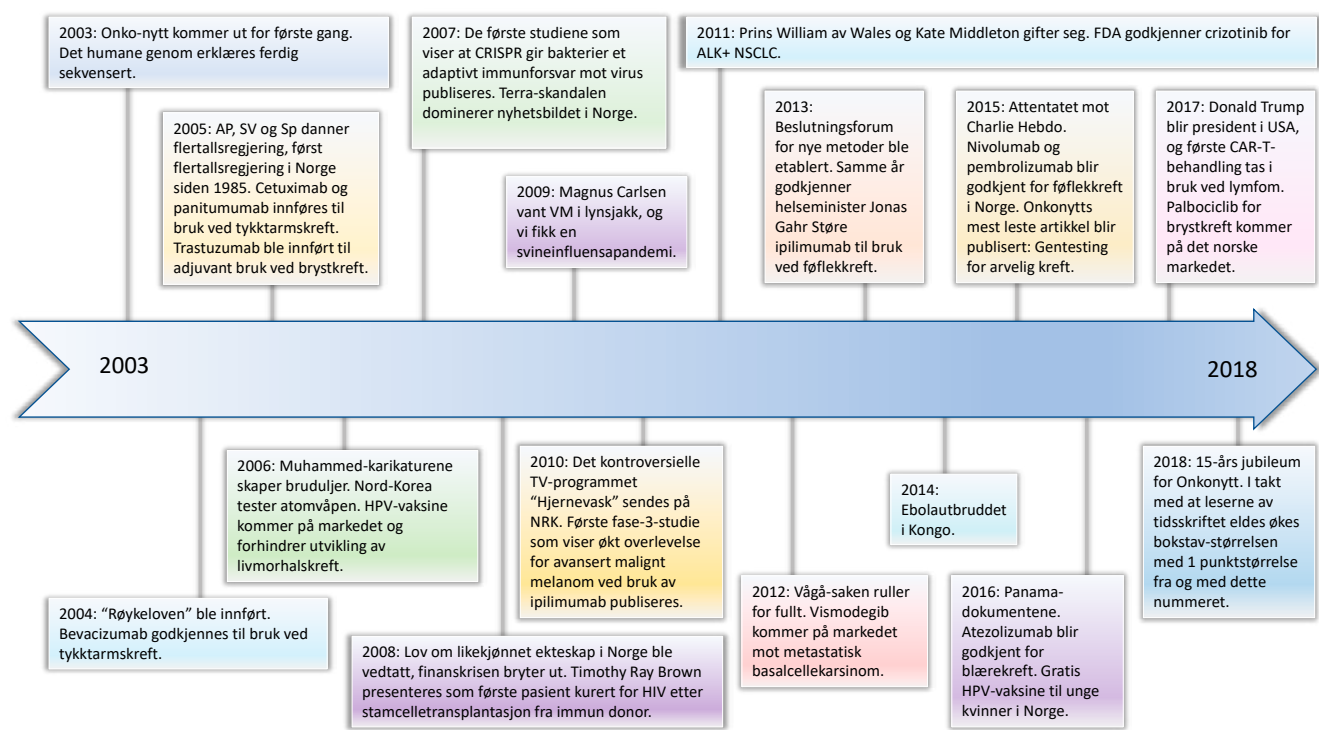
Vår mest leste artikkel på nett er "Gentesting for arvelig kreft" av Hildegunn Høberg-Vetti og Lars Fredrik Engebretsen med nærmere 7000

nedlastinger. Forfatterne har nå oppdatert artikkelen og du finner den i denne jubileums-utgaven.

I tillegg kan du i dette nummeret lese artikler om psykisk helse hos leger, en historisk oversikt over brystkreftbehandling, tildelinger og priser, rapporter fra ASCO, ESMO og ESTRO, nytt fra avdelingene, og mye mer. Onkonytt vil fortsette, av og for medlemmer i Norsk onkologisk

forening. Og oppfordringen fra redaktørene Marianne Brydøy og Dag Clement Johannessen i første nummer gjelder fortsatt: Fortsett å sende inn tekst om små og store nyheter, rapporter fra fagmøter, oversikter over nyvinninger i ditt spesialfelt, og annet som kan ha interesse for de som jobber med kreft.

Med hilsen
Redaksjonen



René van Helvoirt



Eva Hofsl



Erlend Tenden Øverbø



Kathrine Flørenes Vandraas



Åsmund Flobak

ANNONSE

Lederen har ordet

Kjære kollega!

Onkonytt, som du sitter med i hendene, har 15-års jubileum. Bladets historie kan du lese om i velkomsthilsen fra redaksjonen. Som leder i NOF er jeg svært stolt av vårt fagmedisinske blad. Onkonytt har utviklet seg til å bli et medlemsblad av høy kvalitet. Det er særdeles lesverdig og jeg koser meg med hvert nytt nummer. Høy aktualitet, profesjonell layout og tilgjengelig på nett. I tillegg generer Onkonytt inntekter for NOF, som kommer våre medlemmer til gode, blant annet i form av fagstipender. Vi er stor takk skyldig til redaktørene som gjennom årene har bidratt til utgivelsene. Disse kommer ikke av seg selv, det krever mye arbeid, og vi er meget takknemlig.

Onkonytt skal ta opp temaer som onkologer er opptatt av. Siste halvår har debatt om etablering av protonanlegg vært fremme i media og blant onkologer. De siste 5 årene har debatten om nye dyre kreftmedisiner og to-delt helsevesen opptatt oss. Viktige aktører i dette er Legemiddel industrien (LMI) og Beslutningsforum. Hva er felles mellom LMI, Beslutningsforum og etablering av protonsentre i Norge? Jo, både LMI, Beslutningsforum og protonbehandling har noe med penger og budsjett å gjøre. Dagens Medisin (DM) har de siste tre år offentligjort utbetalinger til leger fra LMI tilsluttede farmasøytiske firmaer. Regelverket ble innført i 2015 der utbetalinger til leger fra legemiddel industrien i Europa registreres. Registreringen er frivillig, men Legeforeningen har nylig oppfordret alle medlemmer til å være åpen om utbetalinger. Også i år offentligjorde DM listen over de 100 best betalte norske leger. Av årets liste er det 10 onkologer, hvorav mange er høyt oppe på listen. Er dette kritikkverdig?

I dag er 30-40 % av nye medikamenter som kommer på markedet legemidler mot kreft. Dette illustrerer den raske utviklingen innen kreftbehandlingen. Beslutningsforum er etablert for å sørge for at kost-nytte av nye medikamenter står i et rimelig forhold. NOF og mange onkologer er engasjert i debatten rundt Beslutningsforum og prosessen om de avgjørelser som gjøres. Onkologer aksepterer at et offentlige helsevesen må ha kostnadskontroll. Noen av oss er uenige i de beslutninger som tas med hensyn på kost-nytte og hvordan dette beregnes. Majoriteten av oss er imidlertid enige om at prosessen før en avgjørelse blir tatt, tar for lang tid. Og tid har alvorlig syke kreftpasienter minst av. I bunn og grunn er det penger og budsjett som er avgjørende.

Nye lovende medikamenter som er registrert vil derfor ikke bli tatt i bruk på offentlige sykehus i Norge før det nødvendigvis har gått en del tid. Onkologer med gode relasjoner til farmasøytisk industri vil kunne være en buffer for dette tidstap ved at industri studier blir lagt til Norge og tilgang til «early access program» før medikamentet er registrert. Tette relasjoner vil kunne føre til at klinikere i Norge blir involvert i design og protokoll styring og derigjennom en garanti for at nye medikamenter tidlig kommer norske pasienter til gode. Legers relasjon til farmasøytiske firmaer skjer gjennom samarbeid, undervisning og rådgivning. Og dette mener jeg er «lege artis». Det som er viktig er at man ikke etablerer et sterkt forhold til kun ett firma, men sprer seg på flere.

Hva er koblingen fra LMI og Beslutningsforum til etablering av protonbehandling i Norge? Jo, selvfølgelig penger og budsjett. Vi kunne ønske oss en mer liberal praksis for bruk av nye medikamenter, men det strander på



budsjett. Etablering av to protonsentre i Norge er kostnadsberegnet til 3-4 milliarder, men går helt utenom budsjett rammer. Vedtaket er politisk og unndratt de lovfestede prinsipper for prioritering. Dette er besynderlig og ikke helt til å forstå. Samtidig er det betimelig å spørre om det er riktig å satse på protonbehandling i Norge, - nå. De siste års utvikling av foton basert stråleterapi med nye teknikker som IMRT og VMAT, gjør behovet for protonbehandling mindre. Protonstrålens egenskaper er aktuelt for færre pasienter i dag enn det man mente for 10 år siden. Samtidig er det vedtatt at det skal bygges stråleterapiavdelinger i Skien, Vestre Viken-Drammen, AHUS og Østfold-Kalnes. Dette må finansieres innenfor RHF'enes rammer i tråd med hvordan nye sykehusinvesteringer skal gjøres. Proton behandling er for de få, mens vanlig fotonbehandling er for de mange. I tillegg til budsjett, vil etablering av to protonsentre legge beslag på fysikere og onkologer, som det ellers er behov for andre steder. Det må være lov å stille spørsmål om dette er rett prioritering. Jeg mener nei, og tilbakemeldingene er at flertallet av onkologer i Norge er enig. Inntrykket er også at våre fysikere mener det samme. Det riktige må være å tenke seg om en gang til og skynde seg langsomt.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk Onkologisk Forening*

Gentesting for arvelig kreft anno 2018

Av Hildegunn Høberg-Vetti, overlege og leder av Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft Helse Vest, Haukeland universitetssjukehus og Lars Fredrik Engebretsen, overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, St. Olavs Hospital



Innledning

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



Hvor stor andel av kreftpasientene som har den monogent arvelige typen, varierer fra kreftform til kreftform (se figur 1). For eksempel er det rapportert at opptil 25 % av alle feokromocytomer og drøye 20 % av alle tilfeller av epitelial eggstokkreft kan skyldes en medfødt genfeil, mens 2-3 % av alle med brystkreft og 3-5 % av alle med tarmkreft har en tilgrunnliggende høypenetrant genfeil (3-6).

Grunnlaget for diagnostisk gentesting av kreftpasienter er todelt: Det ene er at man kan identifisere familier med arvelig kreft, og dermed identifisere flere personer med høy risiko for kreft. Ved å tilby slike høyrisikopersoner intensivert kontrollopplegg og risikoreduserende kirurgi, har man en unik mulighet til å forebygge kreft og kreftrelatert død (7-11). Det andre aspektet er at gentestsvaret kan ha betydning for prognose og behandling av den aktuelle pasientens kreftsykdom (12). Indikasjonsstillingen i det enkelte tilfelle må sees i lys av dette.

Den raske teknologiske utviklingen og identifisering av nye kreftgener har ført til at repertoaret av diagnostiske gentester stadig øker (13). Med persontilpasset medisin er gentesting etter hvert i ferd med å bli en del av alle onkologers kliniske hverdag, og det er viktig at man kjenner til mulighetene, men også begrensningene, ved de mest vanlige gentestene for arvelig kreft. Disse vil derfor bli nærmere omtalt i det følgende.

Mismatch Repair genene: *MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *MSH6* og *PMS2*

Den hyppigste formen for arvelig tarmkreft er Lynch syndrom, forårsaket av en nedarvet genfeil i et DNA-reparasjonsgen av gruppen mismatch repair (MMR)-gener; *MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *MSH6* og *PMS2*. Det er anslått at ca. 3 % av alle med kolorektal kreft har Lynch syndrom. Genfeil i MMR-genene er også forbundet med høy risiko for endometriskreft hos kvinner og noe økt risiko for flere andre kreftformer, bl.a. kreft i magesekk, tynntarm, pankreas, urinveier og eggstokker (8). Lynch syndrom er en underdiagnostisert tilstand i Norge og de fleste andre land (14).

Mikrosatellittinstabilitet (MSI)

De fleste svulster ved Lynch syndrom viser mikrosatellittinstabilitet, «MSI-high» (15). For å identifisere flere pasienter med Lynch syndrom er det anbefalt at svulstvevet analyseres for mikrosatellittinstabilitet (MSI) og immunhistokjemi (IH) av MMR-gener hos alle personer med tarmkreft før 60 års alder, pasienter med flere Lynch assosierte kreftsykdommer og pasienter med tarmkreft og positiv familiehistorie (16). MSI-analyse vurderes også innført som rutine hos kvinner med endometriskreft.

MSI-analyse benyttes ikke bare for å identifisere pasienter med Lynch syndrom, men brukes i økende grad som en del av beslutningsgrunnlaget for valg av onkologisk behandling. Dette gjelder f.eks. ved spørsmål om adjuvant behandling av pasienter med tykktarmskreft og hos pasienter som er aktuelle for immunterapi (16). Den vanligste årsaken til MSI-high tumor er somatisk hypermetylering av *MLH1* promotor og/eller *BRAF*-mutasjon; dette bør derfor undersøkes for i alle svulster som viser MSI-high. Hos pasienter med MSI-high tumor uten påvist hypermetylering av *MLH1* promotor og/eller *BRAF*-mutasjon, er det imidlertid høy sannsynlighet for Lynch syndrom. Disse pasientene bør henvises videre til medisinsk genetisk avdeling for genetisk veiledning og diagnostisk gentest av MMR-genene i blodprøve.

APC og andre polyposegener

Klassisk familiær adenomatøs polypose (FAP) skyldes genfeil i *APC*-genet, men utgjør mindre enn 1 % av alle med kolorektal kreft (5). I opptil 20 % av tilfellene er genfeilen nyoppstått hos pasienten, og familiehistorien vil da være negativ. Polypputviklingen starter vanligvis i tenårene,

og ubehandlet er risikoen for kolorektal kreft tilnærmet 100 %. En helt spesiell type genfeil i *APC*-promotoren er nylig vist å forårsake en sjelden form for polypose i magesekken, hvor risikoen for utvikling til kreft er høy (17).

I tillegg til *APC*-genet finnes det flere andre gener, forbundet med mer sjeldne polyposetilstander i tarmen, bl.a. *MUTYH*, *POLE* og *POLD1* (5, 18).

BRCA1 og *BRCA2*

I Norge har opptil 20-25 % av alle kvinner med eggstokkreft og 2-3 % av alle kvinner med brystkreft genfeil i *BRCA1*- eller *BRCA2*-genene, med høyest prevalens på Sør-Vestlandet (4, 6). Den relativt høye prevalensen av genfeil i Norge skyldes såkalte foundermutasjoner; dvs mutasjoner som har oppstått for utallige generasjoner siden, og som har fått en viss utbredelse i befolkningen. Pga. dette har kriteriene for *BRCA*-gentesting vært mer liberale i Norge sammenlignet med de fleste andre land. For gjeldende kriterier henvises det til Nasjonalt Handlingsprogram for brystkreft (19).

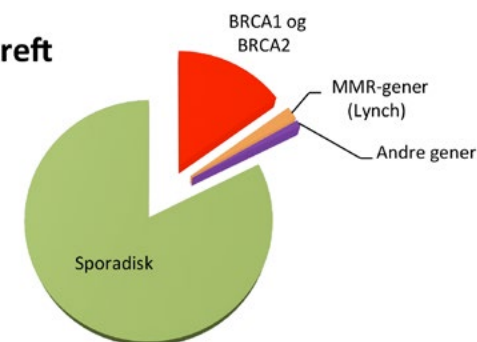
Hvis en ikke tar hensyn til familiehistorien, er risikoen for å utvikle brystkreft innen 80 års alder hos en kvinne med *BRCA1*-genfeil ca. 70 %, mens risikoen for kontralateral brystkreft 20 år etter første brystkreft er ca. 40 % (20). Brystkreften er ofte høygradig malign, av trippel negativ type. Kumulativ risiko for eggstokkreft er ca. 44 % fram til 80 års alder (20). Tilsvarende risikoestimer ved genfeil i *BRCA2*-genet er ca. 70 % for brystkreft, ca. 26 % for kontralateral brystkreft og ca. 17 % for eggstokkreft (20). Imidlertid er det også økt risiko for flere andre kreftformer hos personer med *BRCA2*-genfeil, som pankreaskreft, prostatakreft (ofte relativt aggressiv type) og brystkreft hos menn (21). Selv om det etter hvert finnes gode estimater for kreft risikoen forbundet med *BRCA*-genfeil, vil den individuelle risikoen variere, og påvirkes bl.a. av familiehistorie, type genfeil og evt. risikoreduserende tiltak (20).

Kjennskap til pasientens *BRCA* mutasjonsstatus kan ha betydning for valg av behandling, f.eks. ved neoadjuvant behandling av pasienter med lokalavansert brystkreft (19). Pasienter med *BRCA*-genfeil kan også være aktuelle kandidater for målrettet terapi med PARP-hemmere. Den første PARP-hemmeren ble godkjent i Norge høsten 2015 for vedlikeholdsbehandling av pasienter med *BRCA*-mutert eggstokkreft. Det pågår også kliniske forsøk med PARP-hemmere for flere ulike pasientgrupper i Norge.

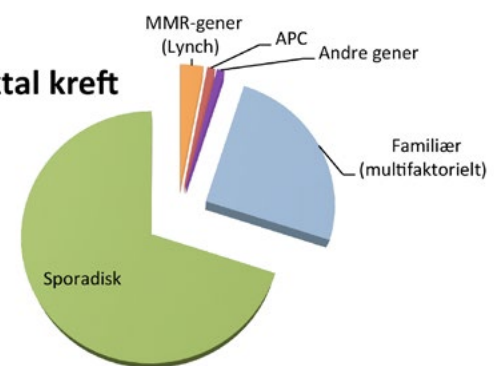
CDKN2A og *CDK4*

Ved familiær opphopning av malignt melanom er det aktuelt å undersøke *CDKN2A*-genet og *CDK4*-genet (22). Genfeil i ett av disse genene gir en betydelig forhøyet risiko for utvikling av malignt melanom, og kan også være forbundet med

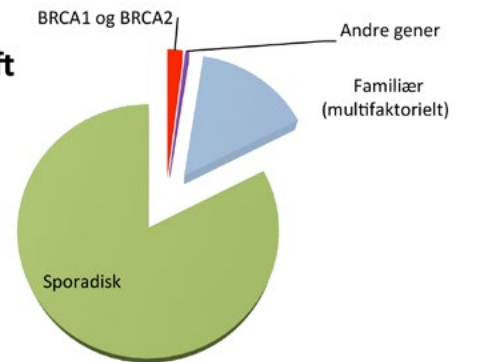
a) Eggstokkreft



b) Kolorektal kreft



c) Brystkreft



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

dysplastisk nævus syndrom. Pasientens hudtype og solvaner vil også spille inn på den enkeltes risiko for å få melanom (23, 24). Det er også rapportert høyere risiko for pankreaskreft, lungekreft og andre tobakksrelaterte kreftformer hos personer med *CDKN2A*-genfeil (25).

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

MENI og RET

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

Genfeil i *MEN1*-genet gir multiple endokrine neoplasier type 1 (MEN1). Ved MEN1-tilstanden kan det bli svulster i en rekke endokrine organer. Svulstene er ofte godartede, men de produserer hormoner. De hyppigst affiserte endokrine organer er parathyroidea (gir hyperparathyroidisme med hyperkalsemi), hypofysen og pankreas. I pankreas kan svulstene bli ondartede. Genfeil i *MEN1*-genet har høy penetrans, rundt 95 % ved 40 års alder (5, 26). Genfeil i *RET*-onkogenet gir syndromet multiple endokrine neoplasier type 2 (MEN2A/MEN2B). Vanligste funn ved MEN2-tilstanden er medullært thyroideakarsinom (MTC) som kan debutere i svært ung alder. Det er derfor aktuelt med forebyggende thyroidektomi i barnealderen, og indikasjon for prediktiv gentest av barn allerede i spedbarnsalder. Genfeil i *RET* har høy penetrans for MTC, noe avhengig av genfeilen (genotype-fenotype korrelasjon) (5).

Sjeldne kreftsyndromer

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

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

For de fleste kreftformer må man regne med at det finnes en undergruppe som er arvelig. Fokuset frem til nå har vært på de store kreftgruppene, og gentesting for arvelig

brystkreft, tykktarmskreft og føflekkreft er blitt tilgjengelig i klinisk praksis. Like fullt er det viktig å være oppmerksom på familier med opphopning av andre kreftformer, og særlig familier der det er flere tilfeller av kreft i påfallende ung alder. Ny sekvenseringsteknologi («dypsekvensering») gir større muligheter for å påvise den genetiske årsaken i disse sjeldne familiene – forutsatt at det er tilgjengelig DNA fra en eller flere av de syke. Kreftpasienter som tilhører slike tungt belastede familier, bør tilbys henvisning til genetisk veiledning og utredning. Det kan da være aktuelt å benytte seg av paneltester (se under), evt. å gjøre utvidet søk etter ukjente gener ved hjelp av eksom/helgenomsekvensering.

Multigen paneltester

Dypsekvenseringsteknologien har gitt bedre muligheter for å undersøke mange gener parallelt i en prøve. Slike paneltester er nå etablert ved flere medisinsk-genetiske laboratorier i Norge (13). F.eks. er det de senere år identifisert flere gener som kan gi tarmpolypose, men der kun en svært liten andel av pasientene har genfeil i hvert enkelt gen (18, 27, 28). Ved å undersøke alle disse genene i én analyse har man større mulighet for å finne den tilgrunnliggende genfeilen hos flere pasienter.

Men selv om teknologien gir nærmest ubegrensede muligheter for hva man kan undersøke, er den kliniske nytten ikke nødvendigvis proporsjonal med antall gener inkludert i et testpanel (14). I de største kommersielt tilgjengelige genpanelene inngår ofte gener hvor sammenhengen mellom gen og kreftsykdom er mindre dokumentert, penetransen er usikker og/eller genfeil forekommer svært sjelden. Betydningen av varianter i slike gener er ofte vanskelig å vurdere. Dette gjør at den kliniske nytteverdien av brede paneltester så langt har vært mindre ved gentesting for arvelig kreft enn for en del andre genetiske tilstander. Til tross for økt tilgjengelighet av multigen paneltester, vil den største nytteverdien også i de nærmeste årene ligge i å identifisere flere av de mange som i dag går rundt med en sykdomsgivende genfeil i *BRCA*-genene eller *MMR*-genene uten å vite om det (14).

Genetisk utredning og persontilpasset medisin

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

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

De to første punktene inngår i god klinisk praksis og danner grunnlaget for å vurdere om det er indikasjon for gentesting av den enkelte pasient. Innføringen av persontilpasset medisin i helsevesenet fører til økt bruk av genetisk diagnostikk i

kreftutredning og -behandling (29). Økningen gjelder først og fremst kartlegging av genetiske endringer i selve svulsten, men også nedarvede genetiske varianter identifiseres i økende grad. Familiehistorien og pasientens klinikk er avgjørende for tolkning av disse variantene, og helt nødvendig for å sikre at den nye teknologien kommer til best mulig nytte for kreftpasientene.

Referanser:

1. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014; 505: 302-8.

2. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *The New England journal of medicine* 2008; 359: 2143-53.

3. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 1459-66.

4. Moller P, Hagen AI, Apold J, et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50% of the mutation carriers. *European journal of cancer* 2007; 43: 1713-7.

5. Hodgson SF, W.D.; Eng, C.; Maher, E.R A Practical Guide to Human Cancer Genetics. London: Springer; 2014.

6. Høberg-Vetti H, Bjorvatn C, Fiane BE, et al. BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study. *European journal of human genetics* : EJHG 2016; 24: 881-8.

7. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 1405-11.

8. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812-23.

9. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast cancer research and treatment* 2014; 145: 663-72.

10. Rebbeck TR, Friebe T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2004; 22: 1055-62.

11. Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, et al. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast cancer research and treatment* 2013; 142: 611-8.

12. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2014; 25: 32-40.

13. Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser. www.genetikkportalen.no (17.12.2018)

14. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nature genetics* 2018; 50: 1212-8.

15. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; JCO1800283.

16. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Oslo: Helsedirektoratet, 2017.

17. Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *American journal of human genetics* 2016; 98: 830-42.

18. Hansen MF, Johansen J, Bjornevoll I, et al. A novel POLE mutation associated with cancers of colon, pancreas, ovaries and small intestine. *Familial cancer* 2015; 14: 437-48.

19. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Oslo: Helsedirektoratet, 2018.

20. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama* 2017; 317: 2402-16.

21. Moran A, O'Hara C, Khan S, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial cancer* 2012; 11: 235-42.

22. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oslo: Helsedirektoratet, 2018.

23. Cust AE, Harland M, Makalic E, et al. Melanoma risk for CDKN2A mutation carriers who are relatives of population-based case carriers in Australia and the UK. *Journal of medical genetics* 2011; 48: 266-72.

24. Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH, et al. Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. *Journal of medical genetics* 2013; 50: 264-70.

25. Helgadóttir H, Hoiom V, Jonsson G, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *Journal of medical genetics* 2014; 51: 545-52.

26. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97: 2990-3011.

27. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nature genetics* 2013; 45: 136-44.

28. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nature genetics* 2015; 47: 668-71.

29. Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet, 2016.

Ikke glem å tenke selv: 4 kasuistikker.

Av René van Helvoirt, overlege, Senter for kreftbehandling, Sørlandet sykehus, Kristiansand



Med jevne mellomrom mottar stråleterapiavdelinger henvisninger som inneholder en nokså konkret bestilling for hva som skal bestråles. I en travel hverdag er det fare for at en slik konkret bestilling tas for god fisk og at pasienten behandles deretter. I de fleste av disse tilfellene, vil indikasjonen og ”bestillingen” være riktig og i så fall er det kanskje bare noen småjusteringer i fraksjoneringen og/eller feltutformingen som skal til. De følgende kasuistikkene derimot illustrerer at det er viktig at den behandlende legen til enhver tid går tilbake til pasientens onkologiske historie og den diagnostiske utredningen, spør og undersøker pasienten selv for så å konkludere. Hvis legen ikke gjør det, kan det resultere i overbehandling, suboptimal behandling eller feil behandling.

En 84 år gammel dame med KLL og en palpabel tumor i høyre axille

For 17 år siden hadde pasienten fått påvist kronisk lymfatisk leukemi og hadde siden gått til årlige kontroller på hematologisk poliklinikk. Hun hadde ingen nevneverdig co-morbiditet og brukte ingen faste medikamenter. Ved en rutinekontroll i forbindelse med hennes leukemi rapporterte hun at hun hadde fått en voksende, øm og hard kul i høyre axille. Ved klinisk undersøkelse ble det palpert en cirka 5 cm stor tumor og legen konkluderte med at dette var en patologisk lymfeglandel. Det var ifølge journalnotatet ingen andre palpasjonsfunn. Blodprøvene viste uendret forhøyete leukocytter på 38 (ref. omr. 3,5 – 10,0), med lymfocytter på 34 (ref. omr. 1,0 – 4,0). Legen henviste pasienten til strålepoliklinikken med diagnose leukemisk

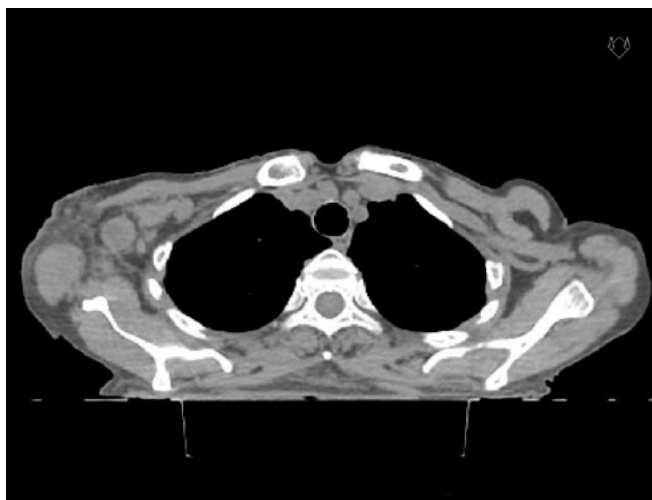
infiltrert lymfeglandel og med ønske om rask palliativ strålebehandling.

På basis av denne informasjonen, bestilte onkologen som vurderte henvisningen en legetime med CT for doseplanlegging og strålebehandling med fraksjonering 4Gy*5.

Da pasienten kom til poliklinikken fremsto hun sprek, dog kognitiv litt svekket. Hun var ikke helt sikker på når hun oppdaget tumoren i axillen, men det var i hvert fall over 2 måneder siden. Tumoren hadde blitt gradvis større. Hun hadde ingen andre symptomer. Ved klinisk undersøkelse ble tumoren målt til 5 cm i diameter og den var fritt bevegelig ved palpasjon. Den overliggende huden var upåfallende. I huden ventralt for tumoren, cirka i midtclaviculærlinjen,



Figur 1: CT: stor patologisk glandel i høyre axille.



Figur 2: CT: patologiske glandler i axillettopen og subpectoralt

var det en 7 mm stor kutan/subkutan tumor hvor malignitet ikke kunne utelukkes. Ellers var høyre mamma noe hovent og erytematøst, men for øvrig uten mistenkelige palpasjonsfunn. Hun hadde ingen palpabele lymfeglandler ellers.

I tilslutning til legetimen ble det tatt CT collum-thorax for doseplanlegging. Denne viste, utenom den palpabele tumoren, flere patologiske lymfeglandler i axillen og subpectoralt (figur 1 og figur 2). Det var tydelig ødem i høyre mamma, men ingen tumorsuspekterte oppfylninger. På basis av disse funnene, valgte man å avlyse den planlagte stråleserien med begrunnelsen at diagnosen kunne være feil.

Videre journalsøk viste at pasienten aldri før hadde hatt glandelmanifestasjoner av sin KLL. Det forelå ingen diagnostiske radiologiske undersøkelser fra de siste 3 år. Og den nåværende palpabele tumoren var ikke biopsert.

Pasienten ble innkalt til ny time dagen etterpå, hvor det ble tatt punksjonscytologi fra tumoren. En time senere ringte patologen og meddelte at det var carcinomceller tilstede og at mammacarcinom var en sannsynlig differensialdiagnose. Pasienten ble så henvist til brystkirurgisk seksjon for nærmere utredning. En kompletterende diagnostisk CT og mammografi viste ingen nye funn, spesielt ingen tegn til en primærtumor i mamma. En biopsi fra den axillære tumoren viste en infiltrerende epitelialcelletumor med vekst i tilgrensende fettvev. Det ble ikke sett lymfoid vev. Tumoren var reseptor negativ. Patologen kunne ikke si om dette dreide seg om en primær eller en metastatisk carcinom og skrev at man burde overveie mulighet for utvikling av metaplastisk carcinom i aksesorisk mammavev.

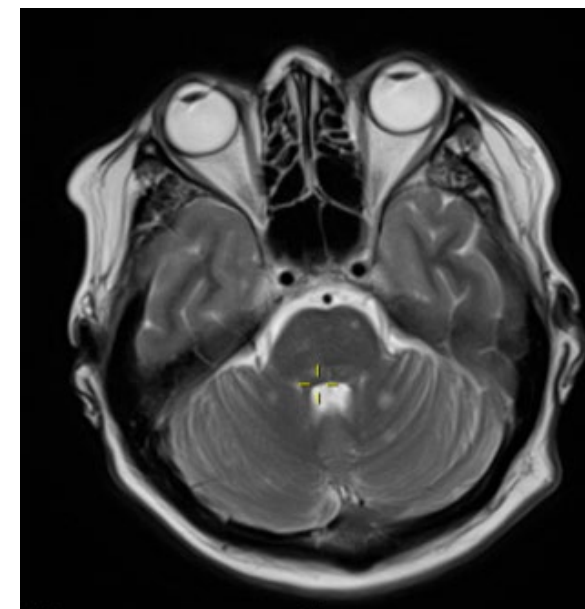
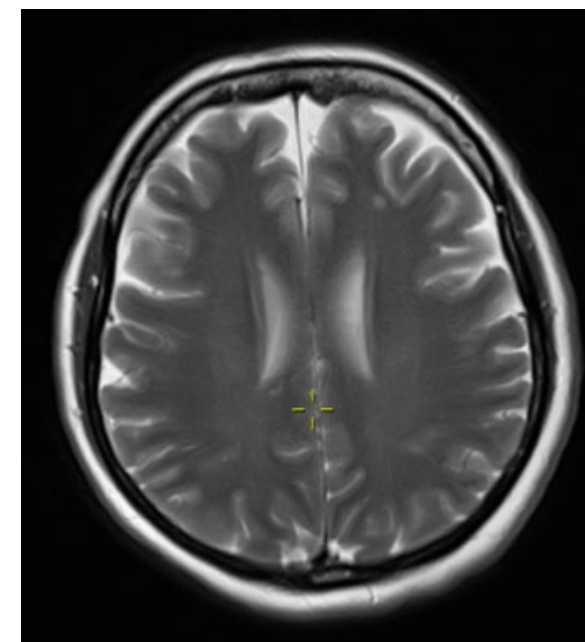
Siden det ikke ble funnet tegn til en primærtumor utenfor axillen (ødemet i mamma ble sett på som sekundær til lymfatisk obstruksjon i axillen), landet man på at det mest sannsynlig dreide seg om en primærtumor i axillen med nærliggende glandelmetastaser og en liten subkutan metastase. Pasienten fikk så radikal strålebehandling mot axilletumoren og omkringliggende metastaser opp til en totaldose på 70Gy.

Pasienten hadde ingen tumorrelaterte plager i hennes gjenværende levetid, men døde dessverre noen måneder senere av en ikke-cancerrelatert årsak.

En 51 år gammel kvinne med metastasert uterusarkom og høyresidige nakkesmerter

For 2 år siden hadde pasienten fått kirurgisk behandling for et leiomyosarkom i uterus. Cirka et halvt år senere hadde hun dessverre fått påvist hematogen spredning i form av multiple lungemetastaser og startet systembehandling med kjemoterapi. Tredje linjes kjemoterapi med trofosamid var nylig avsluttet. Da hun kom til kontroll hos gynekologen fortalte hun at hun hadde hatt tiltagende smerter på høyre

siden av halsen. Disse smertene hadde blitt så uttalte at de vanskeliggjorde aktivitet. Hun hadde også noe trykkfølelse bak øynene og periodevis svimmelhet. Det ble tatt MR columna som konkluderte med en metastase i virvelcorpus på Th2 (uten affeksjon av rotkanalene eller spinalkanalen) og MR cerebrum som viste multiple små hjernemetastaser (figur 3a og 3b). Pasienten ble satt på en lav dose metylprednisolon og henvist til palliativ strålebehandling mot total hjerne. Henvisningsnotatet inneholdt informasjon om hjernemetastaser og metastasen i Th2, men ga ingen nærmere beskrivelse av pasientens smerter.

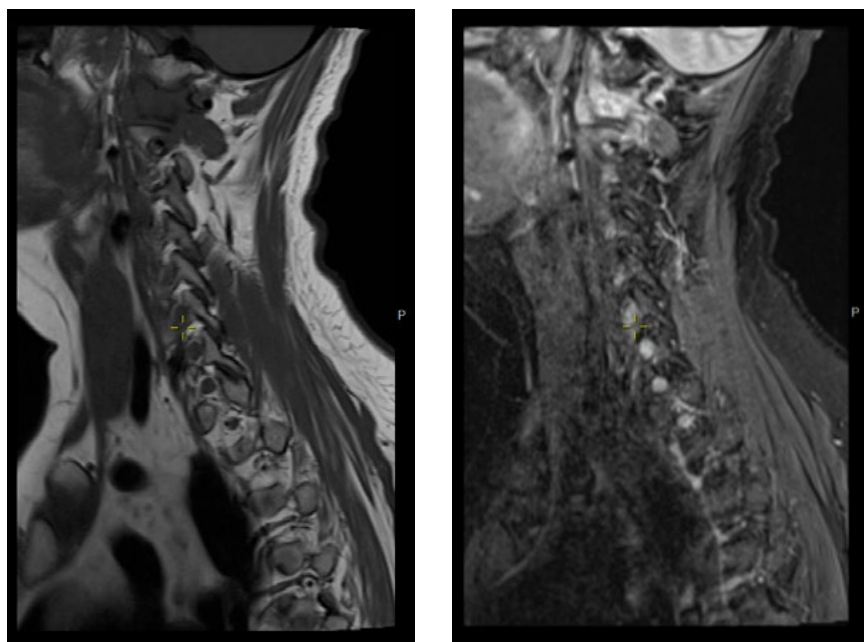


Figur 3a og 3b: MR: multiple små cerebrale og cerebellare metastaser

Pasienten ble satt opp til legetime med forhåndsbestilt CT og det var rekvirert standard total hjernebestråling med fraksjonering 3Gy*10.

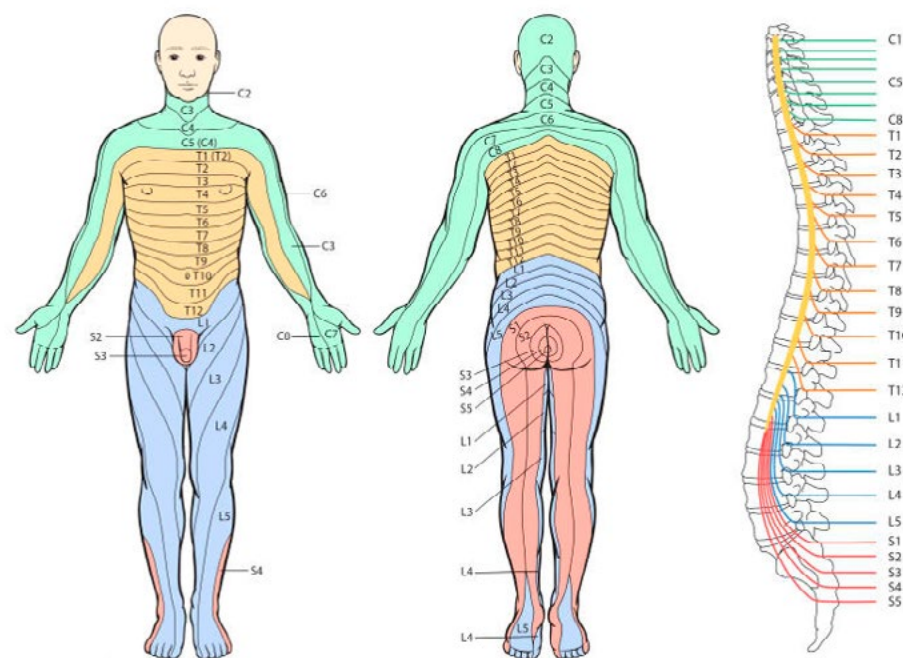
Problemstillingen ble så utdypet. Pasienten rapporterte om stikkende smerter øverst på høyre side av nakken med utstråling opp mot bakhodet. Smertene hadde gradvis økt på de siste månedene. Hun hadde ingen plager på venstre side og ingen plager fra øvre thoracalcolumna. Ved klinisk undersøkelse var hun betydelig palpasjonsømt øverst cervicalt på høyre side.

På basis av anamnese og klinisk undersøkelse, valgte man å sette strålefeltutformingen på vent. Begrunnelsen var at hverken de små hjernemetastaser eller den kjente metastasen i Th2 kunne forklare pasientens smerter. Onkologen re-gransket deretter MR-bildene sammen med radiologen. Det ble da funnet metastase i C1 med overvekt i laterale kompleks på høyre side og bløtveskomponent med affeksjon av rotkanalen C2 (figur 4a og 4b). Dermed hadde man funnet årsaken til pasientens smerter. Utstrålende smerter opp mot bakhodet passet med affeksjon av nerveroten i nivå C2 (se dermatomkartet, figur 5). Metylprednisolondosen ble



Figur 4a og 4b: MR: metastase i C1 med overvekt i laterale kompleks på høyre side og bløtveskomponent med affeksjon av rotkanalen C2

økt og pasienten startet strålebehandling mot total hjerne og øvre cervicalcolumna med fraksjonering 3Gy*10. Hadde strålefeltet blitt gitt som et standard total hjernefelt, hadde den nedre feltgrensen gått tvers gjennom C1 metastasen. Etter den korrekte behandlingen gikk smertene nesten helt bort. Pasienten døde av systemisk sykdomsprogresjon noen få måneder senere.



Figur 5: Dermatomer



Figur 6: Bekkenbildet ble beskrevet som avvikende med små oppklaringer i skjelettet

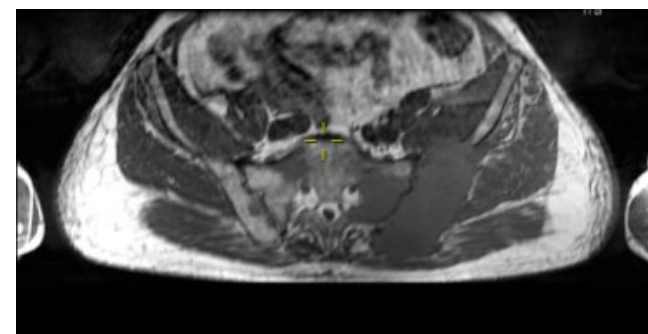


Figur 7: Osteolytiske lesjoner i den proksimale halvdel av diafysen

En 65 år gammel mann med ny-diagnostisert myelomatose og venstresidige hoftesmerter

Pasienten hadde henvendt seg til sin fastlege på grunn av vedvarende diffuse ryggsmarter, og angivelig økende smerter i venstre hofte siste 1 - 2 ukene. Han var ellers frisk foruten hypertensjon og lettgradig astma. Fastlegen hadde henvist pasienten til ortopedisk avdeling og gitt intensiteten i smertene ble han innlagt. Det ble tatt konvensjonelle røntgenbilder av rygg, bekken og venstre femur. Bekkenbildet ble beskrevet som avvikende med små oppklaringer i skjelettet (figur 6) og femurbildet viste flere osteolytiske lesjoner i den proksimale halvdel av diafysen (figur 7). Videre utredning viste at dette dreide seg om myelomatose. Pasienten ble overført til hematologisk avdeling og det ble startet systembehandling med bortezomib og dexametason. På grunn av smerten intensitet ble pasienten parallelt henvist til snarlig strålebehandling mot venstre femur. Legen skrev i henvisningsnotatet at røntgenfunnet med osteolytiske lesjoner kunne forklare de store smertene.

Onkologen som behandlet henvisningen stilte spørsmålsteget ved denne konklusjonen. Ifølge henvisningsnotatet var det nemlig snakk om hoftesmerter, og bildene viste ingen spesielle funn hverken i acetabulum eller i caput, collum og trochantermassivet. I ortopedens innkomstnotat stod det at pasienten hadde angitt smerter over et håndflatestort område over venstre gluteus maximus, og at han ikke hadde kjent smerter hverken over hoftekulen eller i lårbeinet. Han klarte ikke lenger å gå. Før pasienten ble tatt inn til time ble det derfor bestilt supplerende utredning med MR bekken. Undersøkelsen viste massiv tumorinfiltrasjon i hele bakre del av os ilium med stor bløtveskomponent baktill og infiltrasjon i alle glutealmuskler, og infiltrasjon av musculus



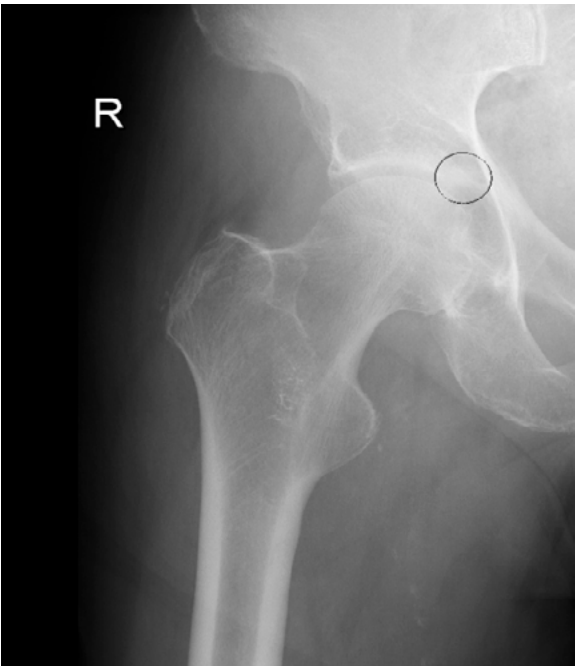
Figur 8a og 8b: Massiv tumorinfiltrasjon i hele bakre del av os ilium med stor bløtveskomponent baktill og infiltrasjon i alle glutealmuskler, og infiltrasjon av musculus iliacus fortill

iliacus fortill (figur 8a og 8b). Det var også tumorkomponent i venstre halvdel av sacrum med tangering av S2 roten. Det spesielle med situasjonen var at det var så lite å se på konvensjonell røntgen undersøkelse, til tross for at det var meget utbredt tumoraffeksjon av skjelettet. Pasienten fikk så strålebehandling mot venstre os ilium, os sacrum og affisert bløtvev omkring med fraksjonering 3Gy*10 og opplevde en rask smertelindrende effekt. Allerede noen få dager etter avsluttet strålebehandling klarte han å gå igjen.

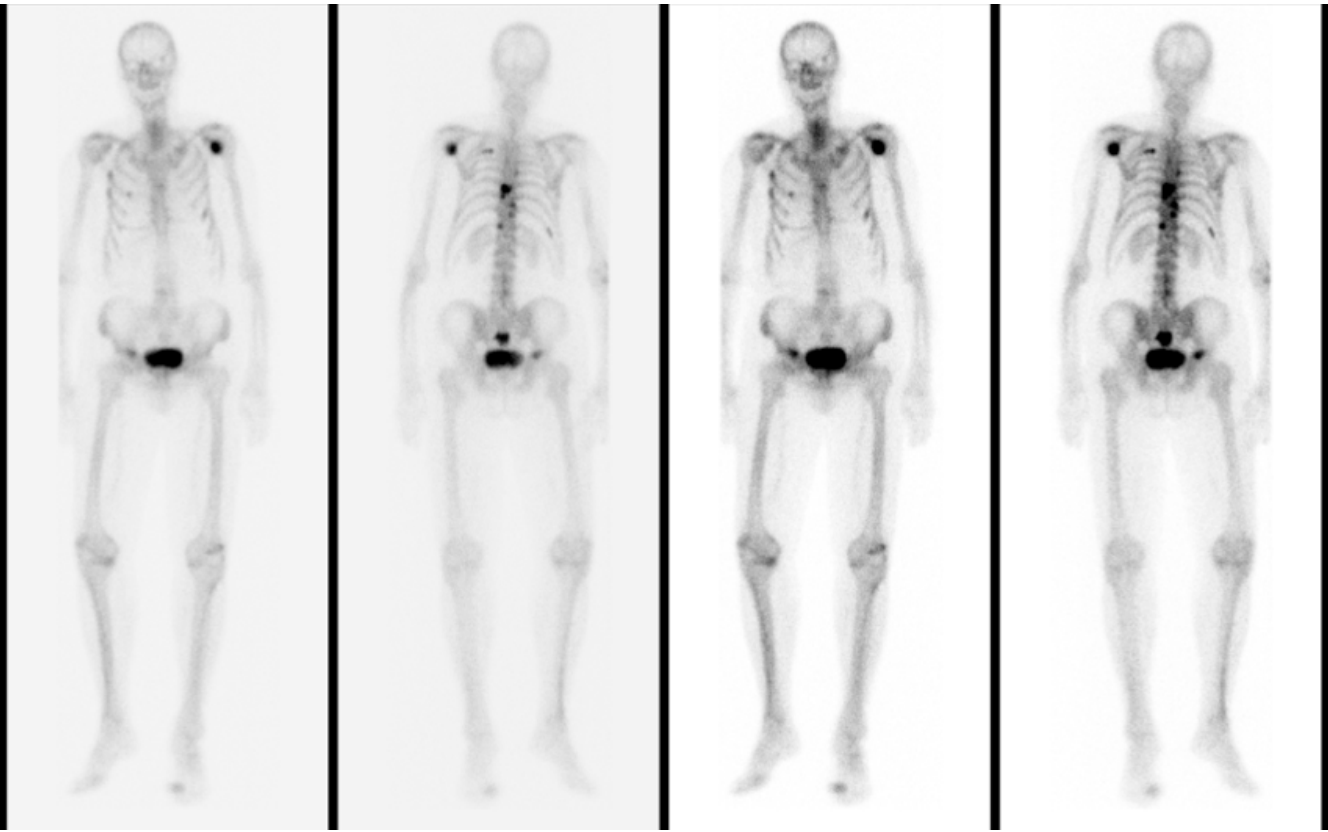
Pasienten ble videre systemisk behandlet, inkludert HMAS behandling 1 år etter at han ble strålebehandlet. Han er per i dag i komplett remisjon, 3 år etterpå. Ved siste kontroll var han symptomfri, ECOG 0. Og han har så langt ikke fått strålebehandling mot sin venstre femur.

En 80 år gammel mann med kjent metastasert prostatacancer og plutselige korsryggsmerter

Pasienten var alderspreget og hadde demens. Han var operert for et abdominalt aorta aneurysme og var koronarsyk. Av faste medisiner brukte han blant annet warfarin (Marevan). I noen år hadde PSA vært forhøyet med verdier rundt 20, men uten at man fant indikasjon til å utrede dette nærmere. Da PSA ved en ny kontroll hadde steget til 34, ble han henvist til urologisk poliklinikk. Han hadde på det tidspunktet ingen spesifikke symptomer, men skjelettscintigrafi avslørte multiple metastaser. Prostatabiopsier bekreftet prostatacancer og behandling med LHRH agonist ble startet. Dette ga et fall i PSA, men grunnet dårlig toleranse, ble behandlingen etter et halvt år endret til antiandrogen behandling med bicalutamid. PSA-verdiene de påfølgende 18 månedene lå stabile rundt 15. Pasienten ble så innlagt på ortopedisk avdeling grunnet et fall noen dager før. Etter fallet hadde han hatt smerter til høyre i korsryggen, i høyre lyske og hofte. Blodprøvene viste PSA på 21 og normal alkalisk fosfatase. Ortopeden hadde rekvirert konvensjonelle røntgenbilder av lumbalcolumna, bekken og høyre hofte samt en ny skjelettscintigrafi. Hoftebildet viste en liten sklerotisk forandring i acetabulum, forenlig med metastase (figur 9). Både lumbalcolumna og bekkenet forøvrig ble beskrevet som upåfallende. Skjelettscintigrafien bekreftet metastasering, men utenom fokuset i høyre acetabulum og et fokus i nedre del av sacrum, var det ingen sikre funn andre steder i bekkenet eller lumbalt (figur 10). Pasienten ble henvist til palliativ strålebehandling av høyre hofte og ble satt opp til CT time for doseplanlegging.



Figur 9: Liten sklerotisk forandring i acetabulum, forenlig med metastase



Figur 10: Skjelettscintigram som viser metastasering, men utenom fokuset i høyre acetabulum og et fokus i nedre del av sacrum er det ingen sikre funn andre steder i bekkenet eller lumbalt.



Figur 11: CT: svær patologisk prosess i høyre m.psoas



Figur 12: CT: patologisk prosess i høyre m.iliacus

I mellomtiden var pasienten overført fra ortopedisk avdeling til lindrende avdeling. Legen der ringte til onkologen og fortalte at pasientens smerter hadde blitt betydelig verre den siste dagen og at han ikke opplevde lindring av gjentatte doser med hurtigvirkende morfin og at han heller ikke så ut til å respondere på høydose steroider.

Man valgte å sette strålebehandlingen på vent. Begrunnelsen var at det beskjedne funnet i acetabulum ikke kunne forklare pasientens uttalte smerteproblematikk. Heller ikke var det biokjemisk særlig mistanke om at pasienten hadde nevneverdig tumorprogresjon.

Ved ny klinisk undersøkelse klarte pasienten ikke å løfte sitt høyre bein mot motstand, grunnet betydelig forverring av smerter lokalisert i høyre nedre abdominalområde og lysken. Han anga derimot ingen smerter ved trykk mot bekkenskjelettet eller trochanter. Det ble tatt CT som viste en svær patologisk prosess i hele høyre m.psoas og delvis også i m.iliacus (figur 11 og figur 12). Samme dag ble det også tatt blodprøvekontroll som viste et markant fall i Hb fra innleggelsesdagen 4 dager før: fra 11,4 ned til 7,0 g/dL. På basis av anamnese og klinisk, radiologisk og biokjemisk undersøkelse konkluderte men med at pasienten hadde etter fallet fått en blødning i m.iliopsoas. Warfarin ble seponert og han fikk en blodtransfusjon med 2 SAG.

Under innleggelsen ble pasientens allmenntilstand dårligere. Han ble tiltagende forvirret og utviklet halvsidig ansiktsparese. Man mistenkte hjerneslag. I samråd med familien ble det valgt å avstå fra nærmere utredning. I forløpet pådro også pasienten seg pneumoni. Han ble pasienten utskrevet til sykehjem og døde kort tid etterpå.

Konklusjon
Kasuistikkene viser at man skal forbli observant og ikke nødvendigvis ta konklusjonen for gitt når man mottar henvisninger til strålebehandling. Dersom kart og terreng ikke passer, eller diagnosen virker usannsynlig må man ta et skritt tilbake og se på saken på nytt. På denne måten reduseres risikoen for feil behandling.

Ved stråleavdelingene kan det forekomme at leger i spesialisering med kort fartstid på avdelingen får disse pasientene til samtale før første strålebehandling. Det er da fare for at "Kvalitetssjekken" kan utgå, både fordi de ikke har nok erfaring og fordi de kanskje ikke vil gå overlegens søknadsvurdering i sømmene og stille spørsmålsteget ved det som er bestemt. Det er vel ofte ikke så enkelt å endre logistikken i vurderings- og behandlingsveien for palliative pasienter, men det setter da større krav til forhåndsvurderingen av overlegen. Men uansett, ikke glem å tenke selv!

Leger tar livet sitt

Av Kathrine F. Vandraas, lege i spesialisering, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus



Leger har høyere risiko for selvmord enn alle andre yrkesgrupper, inkludert andre høyt utdannede. Dette har vi visst i mange år og det er et gjennomgående funn på tvers av verdensdelar, uten at man fullt ut har forstått årsakene bak det. Det finnes ikke studier som har sett spesifikt på suicidalrisiko blant onkologer, men spesialiteten er forbundet med økt risiko for utbrenthet

og depresjon – og sistnevnte er nært knyttet til selvmordsatferd. Legekulturen har tradisjonelt sett vært preget av prestasjonsfokus og stillhet; vi er opplært til å tåle, takle og mestre alt alene. Dette synes å gjelde også onkologer – til tross for vårt til tider svært tøffe arbeid. Høsten 2018 markerte vi både verdensdagen for selvmord og for psykisk helse. Er det én yrkesgruppe som burde bite seg det i merke og vie denne problematikken mer oppmerksomhet så er det nettopp legene.

I Norge tar mer enn 600 personer livet sitt hvert år. Ni av ti som tar sitt eget liv har en forhistorie med psykisk sykdom og særlig depresjon. Det er fremdeles langt flere menn enn kvinner som begår selvmord, men andelen kvinner er økende, særlig i yngre aldersgrupper. Prevalensen har holdt seg stabil gjennom årtier (1). At selvmordsforekomsten holder seg såpass høy tross generelle forebyggende tiltak og økt fokus, utgjør en samfunnsbekymring og vitner om hvor komplisert dette er. På verdensbasis tar mer enn 800 000 mennesker livet sitt hvert år, hvilket tilsvarer et selvmord hver 40. sekund. To av tre av disse selvmordene skjer i utviklingsland (2) – trolig nært forbundet med forekomst av fattigdom og sykdom. I vestlige land er bildet annerledes. Den yrkesgruppen som har høyest risiko for suicid her er antakelig en av de mest ressurssterke; nemlig legene (3). Og det rare er at forekomsten er betydelig høyere for oss enn for andre høyt utdannede –

for eksempel jurister, ingeniører eller arkitekter, ja faktisk er de rapportert høyere selvmordsforekomst hos leger enn blant arbeidsledige. Leger har lavere risiko for å dø av hjertesykdom og kreft enn andre arbeidsgrupper i samfunnet. Faktisk har vi lavere mortalitet for alle dødsårsaker sammenlignet med den generelle befolkningen (3). Dette reflekterer nok at vi er ganske sunne, og vet hva vi bør gjøre for å leve lengst mulig; vi trener og spiser grovt brød, smører oss med solkrem og unngår røyk, og vi går til legen med «røde flagg». I hvert fall de somatiske. Hvorvidt vi ivaretar vår psykiske helse er et langt større spørsmål. Psykose og personlighetsforstyrrelser er kjente generelle utløsende faktorer for suicid i befolkningen, men hos leger er dette mindre vanlig – depresjon og rus er derimot velkjent. Leger forsøker i større grad å ordne opp selv, og kan ty til selvmedisinering med alkohol og medisiner. Men forekomst av

selvmordsforsøk er relativt lav blant leger; når leger først har bestemt seg for å dø, lykkes de (3). Vi er naturligvis flinke på dette også. Som regel tar vi en overdose (4). At leger tar livet sitt oftere enn andre er et konsistent funn i faglitteraturen, som synes å være uavhengig av tidsperiode og landegrenser (3). Hva er det med oss? I mer enn 150 år har man visst at leger har en tendens til selvmord, men det var først i 1977 at man fikk kvantifisert mistanken. Da ble det publisert en studie i JAMA som viste at man i USA mistet tilsvarende et helt kull av nyutdannede leger til suicid hvert år (5). Nyere estimat anslår at omlag 1 lege tar livet sitt hver dag (6). Aasland og medarbeidere gjorde opp et større materiale fra 1960-2000 og identifiserte 111 norske leger som i løpet av de aktuelle årene hadde tatt livet sitt (3). Selvmordsraten blant kvinnelige leger på 1990-tallet var dobbelt så høy sammenlignet med kvinner generelt.



6 % av unge leger har hatt alvorlige selvmordstanker siste år.

I sitt doktorgradsarbeid undersøkte Erlend Hem blant annet selvmordsatferd i menneskebehandlerne profesjoner (leger, teologer, sykepleiere, tannleger og politi) (4). Her rapporterte 6 % av unge leger alvorlige selvmordstanker siste år. Det er et høyt tall. Særlig bekymringsverdig var det at kun et mindretall hadde søkt hjelp for disse alvorlige tankene.

Ingen kan vite hva det er som får et menneske til å ta livet sitt. Det er sammensatt og personens yrke er bare ett ledd i ligningen. Noen vil sikkert også si at 111 suicid blant leger på førti år ikke er så mange, og at man ikke kan vite om det har noe med yrket å gjøre. Kanskje ikke. Noen tanker kan og bør man likevel gjøre seg. En leges hverdag kjennetegnes ofte av høyt tempo, beslutningstagning tidvis på sviktende grunnlag, dårlig tid og høye krav om faglig styrke og emosjonell intelligens. Det er ikke lov til å ha en dårlig dag når du skal sitte i poliklinikken en hel dag. Man får sjelden ros eller anerkjennelse til tross for at mange strekker seg langt utover det som står i stillingsbeskrivelsen. Å gjøre feil er en uunngåelig del av jobben som vil ramme oss alle i løpet av sykehuskarrieren, og vi vet at det kan koste oss dyrt. Frykten for å gjøre feil og belastningen og skammen ved å faktisk være involvert i alvorlige feil kan være uholdbar. I de virkelig fæle hendelsene, der noen dør på grunn av oss, risikerer vi ikke bare å miste jobben og lisensen, men i ytterste konsekvens også drapstiltale. Vi vet at det å gjøre feil øker risiko for selvmord (8). Når man ser hva slags medfart leger som gjør feil

får, med førstesideoppslag og omtaler som udugelig og inkompetent, er det kanskje ikke så rart. I disse situasjonene kan man også oppleve mangel på støtte fra ledelse og kollegium. Det kan virke som at vi har lettere for å understreke faglige lærdom som må trekkes fra feil som gjøres, fremfor å ivareta den det gjelder. Hva kommer dette av – når det like gjerne kunne rammet en selv?

Man kan snu på det og si at nettopp fordi leger kjenner helsevesenets bakside, og lidelsen forbundet ved enkelte sykdommer, så velger vi i større grad å bestemme over egen skjebne når vi blir alvorlig syke. I så fall er avgjørelsen om selvmord ytterst rasjonell. Det har også blitt foreslått at vår høye forekomst av suicid skyldes at vi har så lett tilgang til potensielt dødelige våpen, og da særlig medisiner (4). Selvmordsforebygging dreier seg blant annet om å hindre tilgang til virkemidler for å begå selvmord (2). Men vi har høyere forekomst for suicid også med andre metoder, så løsningen er neppe så enkel.

Hva med norske onkologer?

For snart ti år siden mottok Norsk Onkologisk Forening og Spesialistkomiteen for onkologi bekymringsmeldinger fra medlemmene vedrørende arbeidsforholdene for norske onkologer. Bakgrunnen var den økte arbeidsmengden økende kreftinsidens og prevalens hadde bragt med seg. I en påfølgende studie ble derfor arbeidshverdagen nærmere kartlagt for rundt 150 kollegaer. Heldigvis oppgav flertallet at de trivdes på jobb. Men 72 % av spesialistene oppga at

de hadde så mye å gjøre at de ikke rakk alt de skulle, og 63 % oppgav at arbeidsmengden krevde så mye energi at det gikk utover privatlivet (10). Hvordan hadde vi svart på samme spørsmål i dag? Ting har vel neppe blitt mindre krevende med tiden.

Dagens Næringsliv hadde nylig en større reportasje om selvmord blant veterinærer, som er en annen arbeidsgruppe med overraskende høy selvmords forekomst (11). Høyt arbeidspress, ensomhet på jobb og det å måtte avlive dyr, ble pekt på som mulig årsaker. Overskriften på artikkelen var *”Når døden er en del av jobben”*. Det er lett å trekke fellesnevner til livet som onkolog. Onkologi skiller seg fra mange grener av medisinen nettopp på grunn av det tunge eksistensielle innholdet. For utenforstående kan vår hverdag virke helt surrealistisk; satt på spissen kan vi ha hele dager bestående av ”dødssamtaler” på poliklinikken eller sengepost. Vi skal skifte fra å snakke om de mest alvorlige tingene i livet og være emosjonelt investert i det, til å oppføre oss lystig og normale i møte med andre, kanskje rett etterpå. Selv fikk jeg en ”aha-opplevelse” knyttet til dette for noen måneder tilbake. Jeg var på sengepost og hadde en pasient som var like gammel som meg, med barn på samme alder som mine. Hun var dødssyk, og jeg brukte lang tid inne hos henne og hennes mann da hun var i terminal fase. Kort tid etterpå døde hun og jeg synet liket mens mannen satt ved hennes side. Etterpå gikk jeg og spiste lunsj. Da jeg satt rundt langbordet med mine kollegaer, spiste

og lo av noe sidemannen min sa, tok jeg meg plutselig i å tenke; hva i all verden er det som foregår? Her har du nettopp deltatt i avslutningen på et liv, stått midt i en krisesituasjon for en hel familie, tatt i en død kropp, en kvinne du identifiserer deg med att på til, og nå sitter du her og spiser og virker helt uaffisert? Da ble jeg lei meg. Etter hvert slo jeg meg til ro med at dette dreide seg om selvbeskyttelse – at jeg skapte en distanse som jeg er avhengig av å ha for å kunne overleve i dette yrket. I samtale med kollegaer i ettertid har jeg skjönt at jeg ikke er alene om disse mestringsstrategiene. Har man de ikke, kan yrket bli tungt på sikt.

Å stille inn sin egen emosjonelle termostat er en balansekunst. Utbrenthet er et symptomkompleks der man over tid opplever mindre evne til å utvise empati med pasientene (depersonalisering), opplever følelse av frustrasjon og slitenhet, og lav tilfredshet med arbeidet. Det har blitt beskrevet som en slags erosjon av sjelen. Et enda bedre begrep er kanskje ”compassion fatigue”, som bedre beskriver den emosjonelle utmattelsen man kan føle ved å stå nært og lenge i andre menneskers lidelse. Og vi vet at onkologer har særlig høy risiko (12). Når man blir utbrent er det naturlig å trekke seg unna pasientene, og ikke ”bry seg” like mye som før fordi man ikke har emosjonelt overskudd til å gjøre det. Med denne tilbaketrekningen kommer naturlig nok risikoen for suboptimal pasientpleie og risiko for å gjøre feil. Utbrenthet gir økt risiko for sykefravær, og for angst og depresjon. Ulykkelige mestringsstrategier kan innebære alkohol og bruk av medisiner.

Tiltak

I 2017 fikk den internasjonale lege-eden (forfattet av World Medical Association), også kalt Warszawa deklarasjonen, et viktig tillegg. Som lege plikter vi nå også å ha omsorg for og ivareta egen helse og velvære – til pasientenes beste. Vi er altså som leger

forpliktet til å passe på oss selv. Dette er en krevende øvelse og dreier seg om en profesjonskultur som er dypt forankret i oss. Øyvind Ekeberg, professor ved Universitetet i Oslo, har uttalt at ”*legerollen har lært oss å holde tett og å tåle mye frustrasjon og lidelse*”. Hvis vi ikke snakker om det som er vanskelig, hvordan skal man da komme til med selvmordsforebyggende arbeid? Dette er et tilbakevendende poeng når det gjelder psykisk helse hos leger: manglende åpenhet. Forebygging av selvmord dreier seg om forebygging av psykisk sykdom og da særlig depresjon. Dette igjen avhenger av mange faktorer. Noen er organisatoriske, på ”systemnivå”, og er vanskelig for den enkelte å gjøre noe med. Andre faktorer er mer individuelle og kan lettere endres. Et tilbakevendende tema når det gjelder utvikling av depresjon hos leger, er mangelen på *jobb-hjem-balanse*. En god lege er for de fleste av oss synonymt med å være faglig oppdatert og *flink*. For å være flink må man jobbe mye, være utholdende og strekke seg langt. Lange arbeidsdager, lite fritid og jobb på bekostning av familien kan gi *jobb-hjem-stress*. Tiltak vil innebære å erkjenne at det foreligger et problem og forsøke å disponere tiden annerledes. Noen trenger profesjonell hjelp for å få dette til. Villa Sana ved Modum Bad er et verdifullt samtale- og veiledningstilbud til leger som trenger det, og i de fleste fylker har man også kollega-støtteordninger i regi av Legeforeningen. Fastlege, tillitsvalgt og verneombud er andre potensielle støttespillere.

Det er to grupper i kollegiet som trenger ekstra oppmerksomhet. Den ene er ferske leger i spesialisering (lis) og den andre er de eldste legene - for det er her risiko for suicid synes å være størst. I Tidsskriftet stod det nylig en kronikk på trykk om betydningen av psykiatriveiledning for lis (13). Utvalget var treffende nok en gruppe lis i onkologi. Forfatterne understrekte behovet for og verdien av et slikt tilbud,

og viktigheten av å opprettholde det. Som lis har man også krav på en-til-en veiledning med en erfaren kollega. Dette er viktige tiltak og kan fungere som en slags ventil – men det forutsetter at man er komfortabel med å dele og vise ”svakhet” i plenum. For å sikre ivaretagelse og støtte, har man et mål om «mester-svenn» i utdanning av lis. Mye av dette foregår helt uten formaliserte rammer, gjennom møter i gangene, gule lapper i Dips eller en og annen mail, men det er kanskje den viktigste formen for kollegial støtte. Å føle at man har en erfaren kollega man kan ringe når det kniper. Jeg faller tilbake på en tekst jeg leste i Tidsskriftet nylig, skrevet av en lis i pediatri, titulert ”Hilsen fra en fersking”, som beskriver dette så godt; ”*Vet du at måten du gjør jobben din på er med å forme profesjonelle meg? Så takk skal du ha, du som ser at jeg trenger hjelp, men ikke gjør meg hjelpeløs. Du som ber meg om å ha en mening selv, før jeg spør. Du som presser meg litt, men følger opp og passer på både meg og pasientene. Du som vet at jeg trenger tilbakemeldinger og at «intet nytt, er godt nytt» er dårlig pedagogikk. Du som våger å komme med konstruktiv kritikk og ikke behandler meg som et aspeløv (...). Du som tar deg tid når jeg spør om hjelp, selv om det kanskje brenner rundt deg (...). Det er en kunst å ikke glemme gammel, egen, altopplukende redsel. Det er en kunst å holde andres utrygghet i hånden*”(14).

Det som er forunderlig er at man slutter med veiledningsgrupper og en-til-en veiledning når man blir overlege. Akkurat som om man da ikke lenger har behov! Som overlege virker det tvert i mot som man i enda større grad står ovenfor høye arbeidskrav, dårlig tid, mye papirarbeid og ikke minst; enda mer ansvar. Ansvar betyr krav til beslutningstaking – og konsekvensene av for eksempel å begå feil kan bli enda større. Man skal ikke undervurdere betydningen av å dele kontor med en god kollega eller møtes over lunsjen. Men møtestedene virker å bli færre, og tiden som tilbringes

med andre virker bare blir kortere i en travel sykehushverdag. I den norske studien referert til ovenfor ble norske onkologer spurt hva som kunne øke trivselen på jobb. Mer tid til faglig fordypning og flere på jobb til å dele arbeidsmengden var svaret flertallet gav (10). Så hva med de eldste? Vi vet at overgangen fra praktiserende lege til pensjonist er vanskelig. Er det mulig å gjøre overgangen lettere? Kan man eksempelvis bruke flere i rollen som veileder og underviser for yngre kollegaer? Kan man inkludere flere i fagdager, møter, kurs, konferanser og sosiale sammenkomster? Hva med og bare ringe og be om et faglig råd og samtidig spørre hvordan har du det? Noen legegrupper og avdelinger klarer, tross økte krav til tempo og effektivitet, å skape og opprettholde godt, trygt arbeidsmiljø, med takhøyde

også for svakhet, feil og tunge tanker. Jeg mistenker at dette er lettere å gjøre på mindre avdelinger. Å føle at man er en ubetydelig liten mutter i et stort maskineri: forglemmelig, byttbar og uten konsekvens, som kan skje på store sykehus, er ingen god følelse. Samtidig er det mange eksempler på at man finner samhørighet og tillitt i undergrupper av kollegaer på de større avdelingene, for eksempel innad i sin ”tumorgruppe” - hvor man diskuterer vanskelige tilfeller, avgjørelser og hendelser i plenum. Men det er komplisert å skape en overordnet åpenhetskultur og ivareta den enkelte, særlig når man er veldig mange. Da blir avdelingssjefer og seksjonsoverleger svært viktige. En ivaretakende og åpen organisasjon må være det absolutt viktigste målet for enhver kreftavdeling, og det er et viktig selvmordsforebyggende tiltak.

Vi kan ikke fjerne tilgang til selvmords våpen blant leger, det sier seg selv. Min påstand er at det heller ikke er tilgang til medisinerommet og A-resepter som gjør at vi tar selvmord. Det må dreie seg om uhåndterbare mengder av negative, triste følelser og total håpløshet. Men det hjelper neppe å være omgitt av ”flinkisser” som takler alt tilsynelatende så mye bedre enn en selv. Vi må forsøke å legge til rette for bedre hjelpesøkningsatferd for leger, lette stigmaet rundt depresjon, og ikke minst; ivareta og SE hverandre. Og tørre å spørre.

Kilder:

1. <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/nssf/aktuelt/aktuelle-saker/2017/selv-mord-i-norge-i-2016.html>

2. [https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/nssf/kunnskapsressurser/fakta-selv-mord-selvs-kading/dokumenter/fakta-om-selv-mord_2016\(1\).pdf](https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/nssf/kunnskapsressurser/fakta-selv-mord-selvs-kading/dokumenter/fakta-om-selv-mord_2016(1).pdf)

3. Aasland OG, Hem E, Haldorsen T, Ekeberg Ø. Mortality among Norwegian doctors 1960-2000. BMC Public Health. 2011;11:173. Published 2011 Mar 22. doi:10.1186/1471-2458-11-173

4. Universitetet i Oslo, 2004. <http://legeforeningen.no/Legeforeningens-forskningsinstitutt/aktiviteter-doktoravhandlinger/Suicidal-behaviour-in-some-human-occupations-with-special-emphasis-on-physicians-and-police-A-nationwide-study/>

5. Sargent DA, Jensen VW, Petty TA, Raskin H. Preventing physician

suicide. The role of family, colleagues, and organized medicine. JAMA. 1977 Jan 10. 237 (2):143-5.

6. Sansone RA, Sansone LA. Physician suicide: a fleeting moment of despair. Psychiatry (Edgmont). 2009;6(1):18-22.

7. Hawton K, Agerbo E, Simkin S et al. Risk of suicide in medical and related occupational groups: a national study based on Danish case population-based registers. J Affect Disord 2011; 134: 320–6.

8. Bourne T, Wynants L, Peters M, et al. The impact of complaints procedures on the welfare, health and clinical practise of 7926 doctors in the UK: a cross-sectional survey. BMJ Open 2015;4:e006687. doi:10.1136/bmjopen-2014- 006687

9. Hem E, Haldorsen T, Aasland OG et al. Suicide rates according to education with a particular focus on physicians in Norway 1960–2000. Psychol Med 2005; 35: 873–80

10. Marienhagen K, Helland Å,

Nordberg T et al. Hva mener norske onkologer om sin arbeidssituasjon? Tidsskr Nor Legeforen 2010;130: 487

11. <https://www.dn.no/magasinet/arbeidsliv/livet/veterinar/selv-mord/nar-doden-er-en-del-av-jobben/2-1-373660>

12. Paiva CE, Martins BP, Paiva BSR. Doctor, are you healthy? A cross-sectional investigation of oncologist burnout, depression, and anxiety and an investigation of their associated factors. BMC Cancer. 2018 Oct 26;18(1):1044

13. Rø, KI, Djerv L, Boye T.B et al. Gruppeveiledning – et udekket behov hos leger i spesialisering. Tidsskr Nor Legeforen 2018. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0569

14. Neteland, I. Hilsen fra en fersking. Utgave 14, 18. september 2018. Tidsskr Nor Legeforen 2018 doi: 10.4045/tidsskr.18.0470

Prestetjenesten

– en helhetstenkende medmennesketjeneste

Av Jan Gaute Sirevåg, sykehusprest ved Oslo Universitetssykehus



Utfordringen i Helse Norge er at vi har pasienter. Eller som det heter i Oslo universitetssykehus (OUS): *«Foretaket skal til enhver tid ta utgangspunkt i pasienten og pasientens behov, og drives i henhold til sykehusets verdigrunnlag som er kvalitet, trygghet og respekt og en kultur som er åpen, lærende og helhetstenkende. Disse verdisettene skal ligge til grunn for all vår virksomhet».*

Vi møter til daglig dramatiske livsendringer som aktualiserer ikke bare livshistorie og fundamentale menneskelige og relasjonelle sider ved livet, men også dype åndelige og eksistensielle spørsmål.

Vi har ved OUS en stor føde- og barneavdeling der det meste går bra, men opplever likevel 70 – 80 dødfødsler i året. Undertegnede ble på en vakt involvert i tre slike i løpet av en helg, eksempelvis tvillingfødselen der den ene døde og den andre greide seg via respirator og avansert legehåndverk. Og jeg møtte nybakte foreldre i spagaten mellom den høyeste lykke og den dypeste tragedie. Da er det ikke uten betydning at fagpersoner er der, og at de som opplever en så krevende situasjon, blir sett, hørt og respondert på krisen som de så utrolig smertelig har opplevd og må forholde seg til.

Eller tenåringspappaen med en nyoppdaget cancer pankreas og betydelig reduserte utsikter til å følge jentene sine videre i skole og oppvekst. I en slik situasjon er det ikke bare kvalitet i behandling av pankreassen som betyr noe, men at helsepersonell og andre ressurspersoner kan være der og bidra med trygghet og respekt i en helhetstenkende kultur, med blikk for hele livssituasjonen, ikke minst det skjøre og

såre, og de eksistensielle og åndelige behovene som en slik virkelighet aktualiserer.

Inn i denne krevende, kliniske virkeligheten fremstår prestedtjenesten som en verdibasert tjeneste som matcher dette helhetstenkende perspektivet og bygger på sykehusets verdier – kvalitet, trygghet og respekt. Det er grunn til å understreke at sykehusprestprofesjonen er utviklet i den kliniske virkeligheten i helseforetaket og ikke i kirken. Sykehusprestene er ikke kirkens forlengede arm, men ansatte i sykehuset som helsepersonell for nettopp ut fra sin faglighet å bidra til å ivareta institusjonens helhetstenkning, tilstedeværelse og kompetanse i møte med pasienters og pårørendes grunnleggende behov, ikke minst når livet til tider fremstår på det mest uforutsigbare og krevende. Det er viktig at flere kan ivareta dette perspektivet. Leger, sykepleiere og tverrfaglige profesjoner gjør det i betydelig grad, men ikke så få lider av *«en utstrakt berøringsangst»*, ikke minst vedrørende det åndelige/eksistensielle jf. Vegard B. Wyller <https://tidsskriftet.no/2015/03/fra-redaktoren/elefanten-i-rommet>. For øvrig har sykehusprestene i alle år ved behov og etterspørsel trukket inn ressurspersoner fra ulike livssyn,



Jeg har lært at man rett som det er, har behov for et medmenneske. Og da er presten der. 24 timers medmennesketjeneste burde de kanskje kalt det».

religioner og konfesjoner, ikke minst fra den katolske kirke til seremonier.

De siste årene har vi da også i OUS gjort gode erfaringer med å benytte samtalepartnere fra ulike tros- og livssynssamfunn som et tjenlig supplement til den ordinære prestedtjenesten. Etterspørselen har ikke vært så stor, men denne tjenesten har til tider levert verdifulle bidrag i ulike sammenhenger. Prestetjenesten ved OUS utgjør 10 årsverk og har på årsbasis rundt 5.000 samtaler med pasienter, pårørende og ulike kategorier helsepersonell, pluss en betydelig andel klinisk/etisk undervisning, veiledning, gudstjenester og seremonier, særlig i forbindelse med fødsel og død. I tillegg er prestene organisert i to vaktlag med døgnerberedskap, ett for Ullevål og ett for Rikshospitalet, Radiumhospitalet og Aker, som i snitt har utrykninger utenom ordinær arbeidstid på henholdsvis 26 og 14 timer pr uke.

Som disse tallene signaliserer, er behovet for denne tjenesten betydelig i sykehuset vårt. Og Sara Lindqvist satte som daværende turnuslege på Aker ord på dette i en artikkel i Tidsskriftet 01.2012:

«Presten får høre det ingen andre får høre. De ser den delen av livet som vi ikke kan, vil eller har tid til å se. Mens helsepersonell skal ta ansvar for og hjelpe pasienten, trenger en prest kun å vise omsorgsfullt nærvær og løse folk gjennom. Helsepersonell må slåss, mot systemet, mot døden, mot fortvilelsen. Presten er en sjelesørger, hans oppgave er å gjøre prosessen god. Harde endepunkter er en ting, men hvordan man bruker tiden sin frem til da, er en helt annen... Jeg har lært at man rett som det er, har behov for et medmenneske. Og da er presten der. 24 timers medmennesketjeneste burde de kanskje kalt det». <https://tidsskriftet.no/2012/01/personlige-opplevelser/sykehuspresten-og-meg-en-ateists-bekjennelser>

Så er også prestedtjenesten på en stigende kurve etterspurt i vårt sykehus, og det har kanskje ikke så lite å gjøre med noe klinikkssjef Øyvind Skraastad i Akuttklinikken har påpekt i denne sammenhengen: *«Erfaringene fra Akuttklinikken, hvor denne tjenesten ved OUS er organisatorisk plassert, viser at prestenes kompetanse etterspørres av pasienter, pårørende og ansatte. Den viser at deres evne til å være lyttende medmennesker langt overskygger rollen som formidlere av trosbudskap».*

Brystkreftens historie(r)

Erik Wist, Lars Ottestad og Terje Risberg



Vi tre tilårskomne onkologer med mer enn 110 år onkologisk erfaring, og som står bak denne artikkelen, satte hverandre stevne og presenterte flaneriet ”Fra 5000 år gamle papyrusruller til i dag. En reise i brystkrefthistorien. Historier, anekdoter, erfaringer og framtidstanker” for kolleger innen brystonkologien på vårparten 2018. Det er ikke lett å ta med seg stemningen derfra og lage en artikkel av det, men mange av de fakta som vi tok fram på møtet, finner du her. Det burde være et brukbart utgangspunkt for videre fordypning.

Brystkreftens historie er lang. Edwin Smith (1822 – 1906) - amerikansk egyptolog – kjøpte et papyrusdokument i 1862. Dette viste seg å være en kopi av en del av en egyptisk lærebok i traumatologi og som man mener daterer seg tilbake til 3000 år før vår tidsregning¹. Her finner man en beskrivelse av 8 tumores eller ulcera i bryst. Disse ble forsøkt fjernet ved kauterisering ved hjelp av et instrument man kalte en «ilddrill».

Brystkreft beskrives i alle historiske epoker. Dette skyldes sikkert at brystkreft – spesielt i de senere stadier av sykdommen – presenterer seg som en synlig tumor til forskjell fra maligne tilstander i viscera.

Brystkreftsykdommen har vært tabubelagt og sjeldent nevnt utenfor de medisinske lærebøker. Å snakke åpent om sykdommen, er en særdeles nylig foreteelse.

Det første rapporterte forsøk på mastektomi tilskrives kirurgen Leonides fra Alexandria i det 2. hundreåret før vår tidsregning. Standardanbefalingen den gang var å være avventende. Hippokrates forbød operasjon, men Leonides ignorerte påbudet og beskrev en metode bestående av eksisjon og kauterisering for å stoppe blødning. Som helgen er han kjent som Sankt Leonides av Alexandria. Han døde som martyr i 202. Han ble dømt til døden ved halshugging av Lactus, prefekten i Egypt. St. Leonides feires 22. april².

Mange av historiens berømte malere hadde kvinner som satt modell og som med nåtidens øyne nok hadde en synlig tumor. Kunstneren reproduserte dette med stor nøyaktighet, men var neppe oppmerksom på hva det var.

Rafaels ”La Fornarina” (1520), Rubens ”Judith med Holofernes hode”³ (1617) og ”De tre gratier”⁴ (1675), Rembrandts ”Bathseba”⁵ 1654 er eksempler på dette. Det samme gjelder Michelangelos statue ”Natt” fra 1524⁶.

Årsaker til kreft

Opp gjennom århundrene har det vært foreslått mange årsaker til kreft og brystkreft. Man kommer ikke utenom Galen eller Galenos (130 – 210 etter vår tidsregning). Galen var en gresk lege, anatom og filosof. Betraktes av mange som en av de mest innflytelsesrike legene gjennom alle tider. I en periode av sitt liv var han livlege for gladiatorer, som ga ham gode muligheter til å studere anatomi og kirurgi. Galen mente at brystkreft forårsakes av for mye svart galle. Han beskrev noen svulster som mer aggressive enn andre og mente at brystkreft var en systemsykdom noe som gjorde det uaktuelt med kirurgi. Galnes lære kastet sine lange skygger over medisinen til fram på 1600-tallet⁷. Francois de la Boë Sylvius (1614 – 72) utfordret i dette århundret Galens teorier. Han hevdet at brystkreft forårsakes av en kjemisk prosess som omdanner lymfjevæske fra å være sur til å bli etsende⁸. Lymfens årsak til kreft var også foreslått av filosofen Descartes. Ambroise Paré (1510 – 90) - militær kirurg - mente at kvinner burde avstå fra sladder om brystkreft fordi sladden ville føre til engstelse og engstelsen til kreft⁹.



La Fornarina 1520



Bernardino Ramazzini (1633 – 1714), italiensk lege, professor i teoretisk medisin i Modena fra 1682. Hans bok De Morbis Artificum (1700) er den første systematiske oversikt over yrkessykdommene og fikk stor betydning. Ramazzini regnes som den moderne yrkesmedisins far. Han uttalte: Min hypotese er at den høye forekomst av brystkreft hos nonner skyldes mangel på sex. Uten regulær seksuell aktivitet vil de reproduktive organer forfalle og kreft utvikles (1713)¹⁰. Observasjonen av at nonner hadde/har mer brystkreft, står seg også i dag, men det er ikke selve mangelen på sex som det nå forklares med, men at nonner ikke drar nytte av svangerskapets beskyttende effekt.

Det var flere som trodde at sex hadde noe med brystkreft å gjøre. Friedrich Hoffman fra Preussen (1660 – 1742) var en av dem. Han hevdet at kvinner som har regulær seksuell aktivitet, men som likevel utvikler kreft, praktiserer en form for kraftfull sex. Dette kan i sin tur føre til lymfeblokade som igjen kan føre til kreft¹¹. Det er et langt sprang til dagens innsikt om at kjønn (kvinne), økende alder, manglende fysisk aktivitet, overvekt, økende kroppshøyde, økende alkoholinntak, høy alder ved første svangerskap osv. er de viktigste faktorer.

Kirurgi

Vi har allerede nevnt St. Leonides som den første som gjennomførte en mastektomi. Den spanske lege Michael Servetus (1511 - 1543) var den første til å argumentere for å fjerne aksillære lymfeknuter og deler av brystmuskulaturen når man opererte brystkreft. Dette er mer enn 300 år før Halsted beskrev sin metode (se senere)¹².

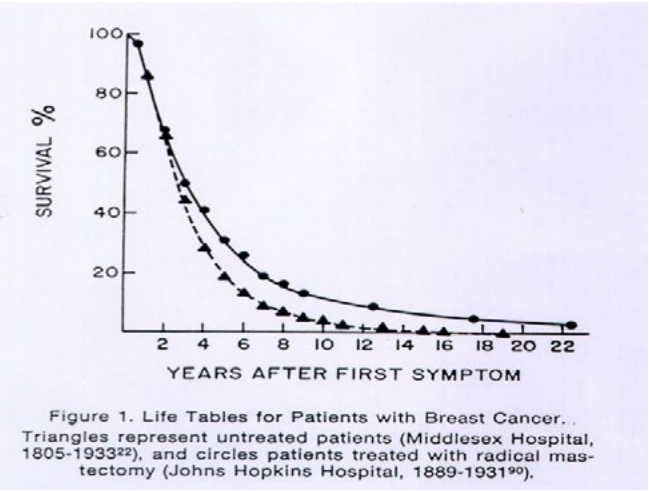
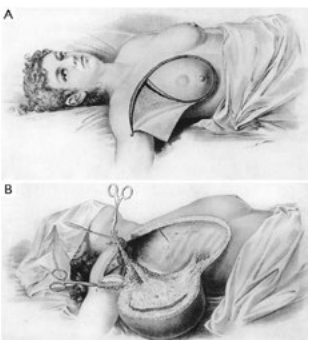
Johannes Scultetus beskrev i sin Armamentarium chirurgicum viser brystkirurgi anno 1656 hvor man brukte en slynge med skarpe kniver¹³.



I 1757 foreslo den franske legen Henri Francois Le Dran (1685 – 1770) å behandle brystkreft ved å fjerne tumor kirurgisk så fremt man også fjernet infiserte lymfeknuter i armhulen. Han fikk støtte i dette synet av Claude-Nicolas Le Cat (1700 – 1768) som også hevdet at kirurgi var den eneste måten å behandle brystkreft på¹⁴.

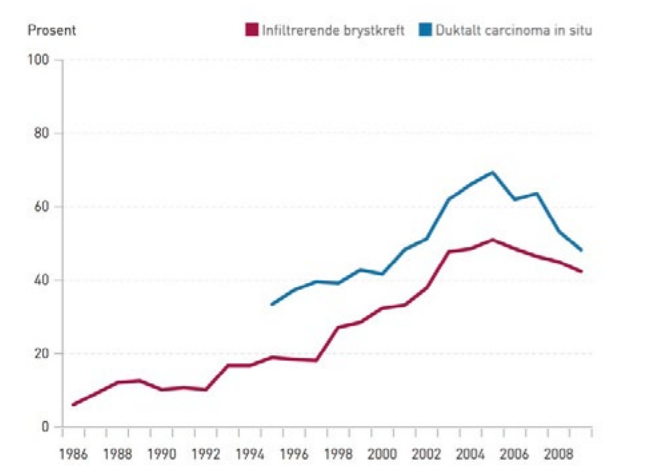
New Yorkeren William Stewart Halsted, (1852 – 1922) gjorde radikal mastektomi til gullstandard. Han beskrev sine erfaringer i 1894¹⁵. I 1898 presenterte han 76

mastektomikasuistikker for American Surgical Association. Halsteds operasjonsforbilde den vanligste operasjonsmåten for brystkreft til siste tredel av det 20. århundret. Foruten å fjerne hele brystet, skar kirurgen bort hele pectoralmuskulaturen som dekket brystveggen. De mindre musklene ble også fjernet for at kirurgen skulle få lettere tilgang til armhulen (aksillen) og kunne ta ut lymfeknuter og omkringliggende fettvev. Den radikale mastektomien var meget mutilerende. Førte den til at flere kvinner overlevde sykdommen? Man har sammenlignet resultatene av radikal mastektomi med ubehandlede brystkreftpasienter fra Middlesex Hospital 1805 – 1933¹⁶.



Som man ser kan det være kvinner som er reddet gjennom inngrepet, men de aller, aller fleste hadde ingen nytte av den drastiske operasjonen. Den hyperradikale kirurgien påvirket bare den lokale og regionale sykdommen, men helbredet svært sjelden. Det førte vanligvis bare til mutilering. Den radikale mastektomien ble etter hvert modifisert. I følge NCI Dictionary of Cancer Terms defineres modifisert radikal mastektomi som kirurgi ved brystkreft hvor brystet, de fleste eller alle aksillære lymfeknuter og fascien som kler brystmusklene blir fjernet. Noen ganger vil kirurgen fjerne deler av brystveggsmusklene¹⁷. Det svært få vet i dag, er at den modifiserte radikale mastektomien ble beskrevet før Halsted introduserte sin radikale mastektomi. Den ble beskrevet av Moore i 1867¹⁸, men det er først hundre år senere at operasjonsmåten ble tatt i bruk. Madden et al.

Beskriver denne utviklingen i detalj i 1972¹⁹. Etter hvert kom publikasjonene om brystbevarende kirurgi. Kirurgene Umberto Veronesi og Bernie Fisher var foregangsmenn. Veronesi publiserte i 1981 en randomisert studie hvor man sammenlignet kvadrantektomi med mastektomi, aksilledisseksjon og strålebehandling²⁰. Fisher publiserte litt senere i 1980-årene resultater med 5²¹- og 8²²-års-oppfølgning av randomiserte studier som sammenlignet mastektomi med lumpektomi med og uten strålebehandling. Innføringen av brystbevarende operasjoner gikk sent i Norge. Det var til dels store fylkesvise forskjeller²³. Helt frem til 1998 fikk under 20 % av norske kvinner med brystkreft brystbevarende kirurgisk behandling²⁴ (se figur som viser andelen av kvinner med infiltrerende cancer og med DCIS som ble operert brystbevarende). Andelen som ble operert brystbevarende steg til 2007, da man fikk en nedgang. I dag er brystbevarende kirurgi den fortrukne operasjonsmetode. Over 82 % av alle svulster under 3 cm ble operert med denne teknikken i 2015²⁵. En stort framskritt i behandlingen var innføringen av vaktpostlymfeknuteundersøkelse (sentinel node biopsy) i 2000. Det førte til at mer enn 70 % av kvinnene kunne unngå aksilledisseksjon. Det førte også til at brystkreftkirurgien ble konsentrert på færre sykehus. Antallet sykehus som opererte brystkreft gikk ned fra 60 til 19²⁶.



Behandling av metastatisk brystkreft

Den skotske kirurgen George Beatson beskrev i 1896 den første systemiske behandling for metastatisk brystkreft: kirurgisk kastrasjon²⁷. Hormonene var ikke oppdaget, slik at Beatsons forklaringer ble gale. Stanley Boyd publiserte i 1899 kommentarer om ooforektomi i behandlingen brystkreft²⁸. Han beskrev en responsrate på hele 35 %. I de følgende 50 årene eksperimenterte leger med et utvalg av menneskeskapte østrogenlignende kjemikalier som f.eks. stilbøstrol (1937). Selv om man kunne registrere effekter, var bivirkningene av en slik art at det ikke egnet seg for utstrakt bruk. På midten av 60-tallet hadde man møtt veggen. På

omtrent samme tid forsket man i ICI (nå Astra Zeneca) på forskjellige østrogenlignende kjemikaliers virkning på rotters reproduksjonssystem. Man var på leting etter p-piller og kolesterolsenkende medikamenter. Man utviklet et stoff som man kalte ICI 46474, men på grunn av manglende støtte og konkurrerende aktiviteter, ble utviklingen satt på hold. En blanding av flaks og god bedømmelsesevne, vurdering fram og tilbake på begge sider av Atlanteren og Nixons lansering av «The war on cancer», førte til fornyet interesse i å utvikle en østrogenblokker for behandling av brystkreft. ICI 46474 ble utviklet til tamoxifen.

Tidlig på syttitallet begynte man å gi det til pasienter. Stoffet fikk lisens i Storbritannia i 1972 under navnet Nolvadex®. På 70-tallet ble det gjort mange studier både i Europa og USA.

Utover i 80-årene begynte resultatene å komme når det gjaldt behandling av metastatisk sykdom, men man fant også at antiøstrogenet kunne redusere risikoen for tilbakefall (se senere). Dr. Harold J. Burstein, Dana-Farber Cancer Institute, Boston uttalte til The New York Times i 2004 følgende: “Tamoxifen is the most important drug in the history of medical oncology. It has saved more lives than anything we do for cancer patients.” Tamoxifen ble en ubestridt ener i behandlingen av hormon reseptor positive sykdom. Andre medikamenter kom til i behandlingen som Megestrol acetat (Megace®)²⁹ og Medroxyprogesteron acetat (Farlutal®, Provera®)³⁰.Effekten var ganske lik tamoxifenets, men bivirkningene var langt flere og alvorligere. Aminoglutetemid (Orimeten®)³¹ var den første aromatasehemmeren som ble tatt i bruk i behandling av metastatisk brystkreft for 30 – 35 år siden.

Rundt millenniumskiftet kom så 3. generasjons aromatasehemmere (anastrozol (Arimidex®)³², exemestan (Aromasin®)³³, letrozol (Femar®)³⁴). Anti-østrogenet fulvestrant har etter hvert fått en sentral rolle i behandlingen av endokrin følsom brystkreft^{35,36}. Senere kom everolimus³⁷ og CDK 4/6 hemmere^{38,39} som kunne oppheve endokrin resistens og øke effekten av endokrine medikamenter.

Tidlig på 1900-tallet begynte den berømte tyske kjemiker Paul Ehrlich (Nobelprisen i medisin 1908) å utvikle medikamenter for å behandle infeksjonssykdommer. Han brukte begrepet kjemoterapi. Han var også interessert i medikamenter som kunne brukes mot kreft, men var ikke veldig optimistisk. Over døren der han jobbet hang et skilt hvor det stod: “Give up all hope oh ye who enter.”

På 1960 tallet begynte man å prøve kjemoterapi ved avansert brystkreft. L-PAM (L-phenylalanin mustard) og CMF var virksomme i metastatisk kreft med responsrater opp til 50 % og komplett remisjon hos 20%. De kunne også bli gitt poliklinisk.

Doxorubicin (Adriamycin) var i bruk i Norge fra sent på 70-tallet, enten i kombinasjon eller som monoterapi (Lavdose adriamycin). Fu-Mi (5-FU og Mitomycin C) som kom senere, var et regime med lite toksisitet. FAC-kurene stod sentralt på 90-tallet FAC ble til FEC med epirubicin i stedet for doxorubicin. Først på slutten av 90-tallet ble taxanene tatt i bruk i Norge. De hadde da lenge vært i bruk i behandlingen av ovarialcancer og i våre naboland også mot brystkreft. En nordisk samt en canadisk studie endret dette.

De nyeste tilskudd av cellegifter er vinorelbine (Navelbine®), capecitabine (Xeloda®), gemcitabine (Gemzar®), og eribulin (Halaven®).

Bioteknologiselskapet Genentech utviklet trastuzumab (Herceptin®) sammen med UCLA og fikk FDA-godkjenning i 1998. Medikamenter ble først oppdaget av Ullrich og Shepard, men det er Dennis Slamons arbeid som er mest kjent for oss brystonkologer.(«Living proof» er en film som er laget om hans arbeid). Historien begynner i 1979 da Rober Weinberg identifiserte HER2-genet.

Det gikk 5 år fra påvisningen av HER2-genet (neu-onkogenet) til man identifiserte det proteinet genet koder for. Deretter gjenstod det å finne ut hvilken rolle dette proteinet har i forskjellige kreftsykdommer. I 1987 publiserte Slamon og medarbeidere en artikkel om sammenheng mellom HER2 positivitet, residivrisiko og overlevelse⁴⁰.

Historien om trastuzumab og senere anti-HER2-behandlinger er en suksesshistorie.

Pivotalstudiene som begynte i 1995, stoppet inklusjonen i 1997 og ble publisert i New England Journal of Medisin i 2001. Behandlingen endret dramatisk prognosen for kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreftsykdom.

Senere har en rekke andre medikamenter rettet mot HER2-reseptor kommet: Tyrosinkinase-hemmeren lapatinib (Tyverb®, Antistoffet pertuzumab (Perjeta®) Antistoff/cytostatikum-konjugatet trastuzumab/emtansine (Kadzyla®).

Adjuvant behandling

Kunnskapen om at brystkreft kunne spre seg på et tidlig tidspunkt og dermed ikke var kurabel ved kirurgi eventuelt kirurgi pluss strålebehandling alene, økte i siste halvdel av 1900-tallet. Det førte til tanken på potensiell nytte av tilleggsbehandling med hormoner og/eller cytostatika som hadde som mål å utrydde maligne celler på avveie. Det fikk benevnelsen adjuvant behandling.

De første studiene med adjuvant bruk av ovarial ablasjon ble gjort i Manchester⁴¹ og Oslo⁴² omtrent 60 år senere.

I slutten av 1960-årene kom Walpoles oppdagelse av tamoxifen⁴³. Før det var kirurgi og strålebehandling av ovarier og fjernelse av binyrer og hypofyse de eneste endokrine terapiene. De to siste metoder er beskrevet av Michael Baum som barbarisk⁴⁴. Etter tamoxifen kom aromatasehemmerne anastrozol⁴⁵, letrozol⁴⁶ og exemestane⁴⁷ i bruk som adjuvant behandling for postmenopausale. I Norge ble disse tatt i bruk fra og med 2005. Mange vil huske den innbitte konkurranse mellom firmaene som markedsførte de forskjellige aromatase-hemmere. NBCG slo fast at man her forholdt seg til en gruppeeffekt; noe ASCO senere sluttet opp om. Hemming av ovarialfunksjonen hos premenopausale fikk fornyet interesse og ble tatt inn i behandlingsalgoritmene også i Norge etter publikasjonen av SOFT/TEXT-studiene⁴⁸. Man kan på mange måter si at den endokrine adjuvante behandlingen ble drevet fram av europeerne. Når det gjelder innføring av adjuvant kjemoterapi må det meste av æren tilfalle Bernhard Fischer i USA⁴⁹ og Gianni Bonnadonna i Europa⁵⁰. I Norge må vi alltid huske Nissen-Meyer som også gjennomførte adjuvante studier tidlig⁵¹. Han regnes også internasjonalt som en pionerne.

Man kan følge utviklingen av adjuvant kjemoterapi og endokrin behandling ved å lese publikasjonene fra Early Breast Cancer Collaborative Group (EBCCTG) også kalt Oxfordgruppen som dokumentert til fulle verdien av denne behandling og også betydningen av adjuvant zoledronsyre⁵² og postoperativ strålebehandling⁵³. Adjuvant trastuzumab ble introdusert i Norge i 2005 etter publikasjonen av to sammenslåtte amerikanske studier⁵⁴ og HERA-studien⁵⁵ hvor også Norge deltok. Trastuzumab i 1 år reduserte risikoen for tilbakefall til nesten det halve.

Strålebehandling og brystkreft

Wilhelm Conrad Röntgen (1845 – 1923) tok det første røntgenbildet – et bilde av sin kones – Anna Berthas - hånd i 1895. Det viser skjelettstrukturene og hennes ring. I 1902 hadde Marie Curie isolert en mengde radium. I 1911 fikk hun nobelprisen i kjemi for oppdagelsen av polonium og radium. Da hadde hun allerede en nobelpris i fysikk for oppdagelsen av radioaktivitet. Både Röntgens X-stråler og Curies radium ble tatt i bruk i behandlingen av kreft. I 1907 gjorde Georges



Chicotot (1868 – 1921) det første forsøket på å behandle brystkreft med radium. Det er mye som har skjedd siden da.



I Norge begynte man tidlig på 1900-tallet å arbeide for et krefthospital hvor man også kunne gi strålebehandling. I 1913 sendte 14 foretaksomme nordmenn ut et opprop for å samle inn penger til å bygge Radiumhospitalet. I 1929 kunne kong Haakon legge ned grunnsteinen, og i 1932 åpnet han sykehusbygget.

Radiumhospitalet ble et av verdens første spesialiserte kreftsykehus.

Storinnsamlingen i 1931til innkjøp av radium, fikk inn penger “Fra Vesterhavet til Kjolens rand, fra Nordishavet til Kristiansand” som det ble beskrevet med lån av ordene i 2. vers i Nordmandssang (“Blant alle lande”) av Ole Vig.

På den store ”Radiumdagen” den 9 juni samme år var det flere folk i Karl Johans-gate enn på en vanlig 17. mai. Strålebehandlingsteknikkene utviklet seg i takt med den teknologiske utvikling og stadig bedre strålemaskiner. Radiumhospitalet var det andre sykehuset i Europa som fikk installert en betatron (1951–1953), og hadde hele landet som opptaksområde for høyenergetisk strålebehandling⁵⁶. 1968 hadde Radiumhospitalet tre betatroner og et koboltapparat. Behandlingskapasiteten var mindre enn kapasiteten til tre av dagens lineærakseleratorer⁵⁶. Tre år før millenniumskiftet kom NOU 1997: 20 ”Omsorg og kunnskap! – Norsk kreftplan”. Den fikk stor betydning for at kapasiteten ble økt i Norge. Det ble konkludert med at strålekapasiteten måtte økes ved regionsykehusene og eventuelt også i form av satellitter ved andre sykehus faglig underlagt regionsykehusavdelingene, med 50 % innen år 2002, og dobling innen år 2007⁵⁷. I dag er det stråleterapi med omtrent 40 fungerende lineærakseleratorer fordelt på fire regionsykehus og fire områdesykehus (2010). De siste (Stavanger, Kristiansand, Gjøvik, Ålesund og Bodø – 1998–2007) skulle ifølge kreftplanen være satellitter, faglig underlagt de respektive regionsykehusene⁵⁶.

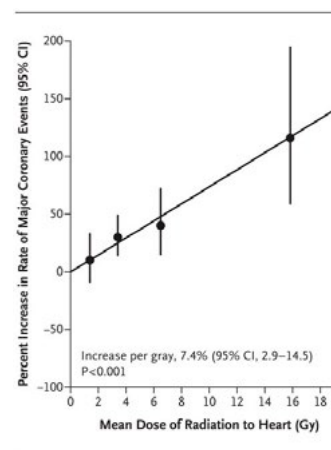
Norge var tidlig ute med postoperativ⁶⁰ Co-behandling etter brystkreftoperasjoner og publiserte på 1980-tallet resultater av denne⁵⁸. Den residivfrie overlevelsen var signifikant bedret ved⁶⁰ Co-behandling hos pasienter i stadium II, men man fant

ikke det i andre undergrupper. Med hensyn til totaloverlevelse fant man at stadium II pasienter med medial lokalisert tumor hadde større nytte av strålebehandlingen enn pasienter med lateralt beliggende tumores⁵⁸.

Man fant en signifikant økning av dødsfall forårsaket av hjerteinfarkt hos pasienter i stadium I, noe som indikerte at stråledosen mot hjertet var av betydning.

Postoperativ strålebehandling etter brystkreftoperasjoner var i hovedsak å oppfatte som behandling som hadde som formål å begrense lokale og regionale residiver. Strålebehandlingens bivirkninger ble derfor særdeles viktig. På grunn av kapasitetsproblemer valgte man ved Radiumhospitalet å øke fraksjonsdosen ved behandling av brystkreft. Man behandlet to ganger i uken og ga 4.3 Gy ved hver fraksjon. I årene 1975 – 1986 ble 1440 brystopererte kvinner strålebehandlet ved Radiumhospitalet. I 1982 fikk man mistanke om at stråledosen var for sterk, men man fortsatte fram til 1986. I 1989 sendte Statens helsetilsyn (den gang Helsedirektoratet) brev med pålegg om å kartlegge skadene. Først da NRKs ”Brennpunkt” tok opp saken med helseministeren 23.oktober 1996, fikk helseminister Gudmund Hernes vite om saken. Ekspertene regnet med at om lag halvparten av pasientene ble skadet av strålebehandlingen. Det ble nedsatt et utvalg til å vurdere skadene og om det skulle gis erstatning. I sykehusets egen kartlegging heter det at 29,3 % hadde endel eller betydelig skade på ribben, 41,6 % hadde endel eller betydelig hevelse lymfødem), 48,9 % hadde betydelig nedsettelse av bevegelighet i skulder⁵⁹. Sosialkomiteen i Stortinget innstilte på at det måtte settes av 85 millioner kroner til erstatninger⁶⁰. Sluttresultatet var at 233 kvinner fikk innvilget en samlet erstatning på omtrent 70 millioner kroner.

Problemet med hjerteskaade av postoperativ brystkreft-bestråling på venstre side er blitt godt dokumentert bl.a. av Rutqvist og medarbeidere⁶¹. Kanskje den mest sentrale publikasjonen om hjertesårbarhet kom i 2014. Sara Darby og medarbeidere beskrev sammenhengen mellom stråledose mot hjertet og risiko for koronar hjertesykdom (se figur)⁶². Etter at CT-basert doseplanlegging ble tatt i bruk, evnet man bedre å redusere hjertedosen. Som følge av det kunne man se at strålebehandling ikke bare hadde en lokoregionale fekt, men også hadde betydning for



totaloverlevelsen. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group) beskriver dette i stor detalj i en publikasjon fra 2014⁶³. På tross av denne dokumentasjonen, er det fremdeles røster i den norske debatten som hevder at strålebehandling fører til at 10 % dør av behandlingen⁶⁴.

Brystkreft i norsk litteratur.

For å forstå hvordan det er å få diagnosen kreft, hvordan det er å motta behandling for sykdommen, hvordan det er å leve med uvissheten, og hvordan det er å få tilbakefall og vente på en for tidlig død, kan det være nyttig å låne øret til kvinner som har skrevet ned sine reaksjoner og fått de publisert i boks form. I Norge har vi fler av dem. La oss her kort nevne noen av de mest kjente og omtalte.

I 1985 utkom Det dobbelte kyss av Ellen Francke. Boken var illustrert av Tonje Strøm, og handler om en kvinnes forhold til sin kropp i sykdom, angst og kjærlighet. En sterk tekst som førte til sterke og til dels motsetningsfylte reaksjoner blant leserne.

Psykologen Heidi Tuft utga tre bøker om emnet. I 1986 kom Min kreft. Mitt ansvar. Året etter kom Kreftceller finnes også i sjelen. I 1992 kom Den siste ydmykelsen. Boken omhandler bl.a. tiden etter at det konstateres spredning ni år etter at hun først ble diagnostisert. Forfatteren formidler erfaringer av smerte, ydmykelse, ensomhet og mangel på opplevelse av mening. Tuft var sterk kritisk til hvordan leger forholdt seg til brystkreftsykdommen.



MEMENTO MORI
– HUSK, DU SKAL DØ

Det er til å bli klok av for noen og hver å lese om hvordan hun henter krefter i naturen, i samvær med familie og gode venner, i poesien og i sitt kristne livssyn. Gode kilder å hente kraft fra i tunge stunder!

Gidske Andersons «Det hendte meg» fra 2012 er en historie skrevet av et menneske som aldri har vært sykt, som får kreft. Boken omtales som et selvpøggjør ved nullpunktet.

«Memento mori – Husk, du skal dø» kom i 2013. I boken møter man seks livsglade kvinner som bærer denne erkjennelsen med litt større alvor enn andre. De lever med en sykdom de ikke vil bli gamle med. I boken forteller de åpent og ærlig om livet og tanker rundt døden. «Memento mori» er en bok om å leve - med uhelbredelig kreft. Om å leve med vissheten. Om å leve med uvissheten om når man skal dø.

Vi må også nevne «Veien til Karlsvogna» skrevet av Jon Magnus og som ble utgitt i 2000. Den har undertittelen En dagbok om kreft og kjærlighet. Hans kone, Elizabeth, hadde bedt ham om å skrive noe om Ullevål Sykehus, slik at det kunne bli et bedre sted både å leve og dø. Boken førte til en opphetet debatt om tilstandene i norsk helsevesen.

Behandlingen av brystkreft er i rivende utvikling. Mere har skjedd de siste 20 årene enn på de 100 år før det. Femårsoverlevelse, alle stadier tatt i betraktning, er nesten 90 prosent⁶⁵. Vi tre har opplevd utviklingen fra 1980 - 81 til nå. Det har vært en fantastisk reise. Utviklingen vil fortsette og brystkreftonkologien vil om 15 – 20 år ikke se ut slik den er i dag. Nettopp fordi det er så lett å ta for gitt, er det viktig å se tilbake på arbeidet med å komme dit vi er i dag. Man trenger selvsagt ikke gå tilbake flere tusen år, men historien er overmåte viktig. Ved å se tilbake, kan man lære av feil vi og de før oss gjorde og vi kan se viktigheten av alltid å være villig til å utfordre vedtatte sannheter.



Brystkreftsykdommen har vært tabubelagt og sjeldent nevnt utenfor de medisinske lærebøker.

Referanser

1. Breasted JH. *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago: University of Chicago Press; 1930.
2. Papavramidou N, Papavramidis T, Thespis Demetriou T. Ancient Greek and Greco–Roman Methods in Modern Surgical Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Mar; 17(3): 665–667
3. Lazzeri D, Lippi D, Castello, Weisz GM. *Breast Mass in a Rubens Painting*. Rambam Maimonides Med J. 2016 Apr; 7(2): e0016. Published online 2016 Apr 19. doi
4. Grau JJ1, Estapé J, Diaz-Padrón M. Breast cancer in Rubens paintings. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 68(1):89-93.
5. Mandell J Bathsheba's breast Women, cancer & history. *J Clin Invest*. 2005; 115(6): 1397.
6. Strauss RM, Marzo-Ortega H, Michelangelo and medicine. *J R Soc Med*. 2002; 95(10): 514–515.
7. Rayter Z. History of breast cancer therapy in Medical Therapy of Breast Cancer editors: Zenon Rayter, Bristol Royal Infirmary, Janine Mansi, St George's Hospital Medical School, University of London, 2003.
8. Picaro S.The History Of Breast Cancer. Understanding and treatment of breast cancer since the dawn of time. <https://www.theodysseyonline.com/history-breast-cancer> 2016.
9. Kaartinen M. Pray doctor. Is there reason to fear a cancer. Fear of cancer in early modern Britain. In *A history of emotions, 1200 – 1800*. Ed Liliequist J. 2015.
10. Horn J, Vatten LJ. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *Int J Womens Health*. 2017; 9: 265–272.
11. Mandal A. History of brest cancer. *News Medical Life sciences*. <https://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer.aspx>
12. Freeman MD, Gopman JM, C. Salzberg A. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. *Gland Surg* 7(3):308-315, 2017
13. Johannes Scultetus, *Armamentarium chirurgicum* (Hagac Comitum, 1656)
14. Lukong KE Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clin*. 2017; 7: 64–77.
15. Halsted W. I. *The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894*. *Ann Surg*. 1894 Nov; 20 (5): 497–555
16. Henderson C. Natural history of breast cancer. In *Breast Cancer- Fundemantals of evidence-based disease management* . Oxford university press 2015
17. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/modified-radical-mastectomy>
18. Moore CH. On the influence of inadequate operations on the therapy of cancer. *MedicoChir. Trans*.1867; 50: 245

19. Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg*. 1972; 175 (5): 624–634.
20. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R.Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981 Jul 2;305(1):6-11.
21. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-673
22. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-828[Erratum, *N Engl J Med* 1994;330:1467.]
23. Kalager M, Kåresen R, Wist E. Fylkesvise forskjeller i overlevelse av brystkreft. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 2595–600.
24. Hofvind S, Schlichting E, Ursin G, Sebuødegård S, Kåresen K. Brystkreftkirurgi i Norge 1986–2009. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1582-6
25. Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Årsrapport 2016 med resultat og forbedringstiltak. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/larsrapporter/publisert-2017/larsrapport-2016_brystkreft.pdf
26. Schlichting E, Efskind Harr M, Sauer T, Babovic A, Kåresen R. Vaktpostlymfeknuteoperasjon ved brystkreft. *Tidsskr Nor Legeforen* 2006; 126: 2098-100.
27. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*. 1896;2:104-7.
28. Boyd S. Remarks on Oöphorectomy in the Treatment of Cancer of the Breast. *Br Med J*. 1899 Feb 4; 1(1988): 257–262.
29. Gregory EJ, Cohen SC, Oines DW, Mims CH. Megestrol acetate therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1985 Feb;3(2):155-60.
30. Mouridsen HT, Ellemann K, Mattsson W, Pals-hof T, Daehnfeldt JL, Rose C. Therapeutic effect of tamoxifen versus tamoxifen combined with medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rep*. 1979 Feb;63(2):171-5.
31. Smith IE, Coombes RC, Ford HT, Gazet JC, Harmer C, Jones M, McKinna JA, Powles TJ. Aminoglutethimide in the management of advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1980;Suppl 1:99-101.

32. Bonneterre J1, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, von Euler M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3748-57.
33. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:4883–90.
34. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:2101–9.
35. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the Randomized CONFIRM Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published December 7, 2013*
36. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.5831>
37. José Baselga J, Mario Campone M, Piccart M et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
38. Turner NC, Ro J, André F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209-19.
39. Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H et al (2016) Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1738–1748
40. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer:Correlation of relapse and survival with amplification of HER-2/neu oncogene. *Science, New Series*, Vol. 235, No. 4785 (Jan. 9, 1987), pp. 177-182
41. Patterson R, Russell MH. Clinical trials in malignant disease: part II. Breast cancer: value of irradiation of the ovaries. *J Fac Radiol*. 1959;10:130-33.
42. Nissen-Meyer R. Castration as part of the primary treatment for operable female breast cancer. *Acta Radiologica*. 1965;(Suppl 249).
43. Harper MJ, Walpole AL. Contrasting endocrine activities of cis and trans isomers in a series of substituted triphenylethenes. *Nature*. 1966; 212:87-9.

44. Baum M. Historical and Cultural Determinants in the Evolution of Adjuvant Endocrine Therapy. *Breast Cancer, Oncology Journal*. 2012. Volume: 26 Issue: 6
45. Howell AI, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.*Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2.
46. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al; for the Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-57.
47. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowden CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1081-92. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2461. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1746. van de Velde, Cornelius [added].
48. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA, Ciruelos E, Stearns V, Bonnefoi HR, Martino S, Geyer CE Jr, Pinotti G, Puglisi F, Crivellari D, Rubstaller T, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Bernhard J, Luo W, Ribi K, Viale G, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Francis PA; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):107-18.
49. Fisher B. The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: a critical appraisal. Current problems in surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers;1970.
50. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. 1976;294:405-10.
51. Nissen-Meyer R, Kjellgren K, Mansson B. Preliminary report from the Scandinavian adjuvant chemotherapy study group. *Cancer Chemother Rep*. 1971 Dec;55(5):561-6.
52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials *Lancet* 2015; 386: 1353–61

53. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)* Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality:meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials *Lancet* 2014; 383: 2127–35
54. Edward H. Romond, M.D., Edith A. Perez, M.D., John Bryant, Ph.D., Vera J. Suman, Ph.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., Nancy E. Davidson, M.D., Elizabeth Tan-Chiu, M.D., Silvana Martino, D.O., Soonmyung Paik, M.D., Peter A. Kaufman, M.D., Sandra M. Swain, M.D., Thomas M. Pisansky, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., Leila A. Kutteh, M.D., Victor G. Vogel, M.D., Daniel W. Visscher, M.D., Greg Yothers, Ph.D., Robert B. Jenkins, M.D., Ph.D., Ann M. Brown, Sc.D., Shaker R. Dakhil, M.D., Eleftherios P. Mamounas, M.D., M.P.H., Wilma L. Lingle, Ph.D., Pamela M. Klein, M.D., James N. Ingle, M.D., and Norman Wolmark, M.D.Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. . *N Engl J Med* 353;16 www.nejm.org october 20, 2005
55. Martine J. Piccart-Gebhart, M.D., Ph.D., Marion Procter, M.Sc., Brian Leyland-Jones, M.D., Ph.D., Aron Goldhirsch, M.D., Michael Untch, M.D., Ian Smith, M.D., Luca Gianni, M.D., Jose Baselga, M.D., Richard Bell, M.D., Christian Jackisch, M.D., David Cameron, M.D., Mitch Dowsett, Ph.D., Carlos H. Barrios, M.D., Günther Steger, M.D.,Chiun-Shen Huang, M.D., Ph.D., M.P.H., Michael Andersson, M.D., Dr.Med.Sci., Moshe Inbar, M.D., Mikhail Lichinitser, M.D., István Láng, M.D., Ulrike Nitz, M.D., Hiroji Iwata, M.D., Christoph Thomssen, M.D.,Caroline Lohrisch, M.D., Thomas M. Suter, M.D., Josef Rüschoff, M.D., Tamás Sütö,ý, M.D., Ph.D., Victoria Greatorex, M.Sc., Carol Ward, M.Sc., Carolyn Straehle, Ph.D., Eleanor McFadden, M.A., M. Stella Dolci, and Richard D. Gelber, Ph.D., for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team . *N Engl J Med* 353;16 www.nejm.org october 20, 2005
56. Jetne V. Stråleterapi og stråleterapeutar i utvikling. Hold Pusten 21. Mai 2013. <https://www.holdpusten.no/artikler/straleterapi-og-straleterapeutar-i-utvikling/380134>
57. NOU 1997: 20 Omsorg og kunnskap!— Norsk kreftplan
58. Host H, Brennbovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer - long term results form the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(5):727-32
59. Lind G, Dahl O, Wist E. Erstaningsutvalget for stråleskader. Stråleskader etter brystkreft-behandling ved Radiumhospitalet 1975 – 86. Rapport. April 1998

60. Innst. S. nr. 41. (1998-99) Innstilling fra sosialkomiteen om erstatning ved stråleskader etter brystkreftbehandling ved Radiumhospitalet i årene 1975-86. St.prp. nr. 3 (1998-99).
61. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, et al. . Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *J.Radiation Oncology Biology Physics Volume* 22, Number 5, 1992: 887 -96
62. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM et al., Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:987-998
63. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–35
64. Zahl P-H. Falske diagnoser og overdiagnostikk etter mammografi. <https://nhi.no/forskning-og-intervju/falske-diagnoser-og-overdiagnostikk-etter-mammografi/>
65. Cancer in Norway 2016. Utgitt av Kreftregisteret.

CUPISCO-studien.

En ny lovende studie på origo incertapasienter

Utprøvende behandling veiledet av gensekvensering

Av Hanne Hamre, overlege PhD, Kreftavdelingen, Akershus universitetssykehus



I den nye æraen med immunterapi, er vi blitt vant til at det stadig kommer ny lovende behandling for mange av våre kreftpasienter. Men, i firmaenes kappløp for å være først ute, prioriteres de store diagnosegruppene, og de sjeldnere diagnoser faller mer og mer «bakpå». Kreft med ukjent utgangspunkt (C80.9) er en slik diagnose, der aktuelle behandlingslinjer er få og med lav effekt (1). Heldigvis ser det ut som next generation sequencing (NGS) kan åpne for nye muligheter hos noen av disse pasientene. I så måte har det vært lett å omfavne tilbudet om deltakelse i en ny studie med det vovede navn CUPISCO. Undertegnede er nasjonal koordinator for utprøvingen i Norge. Oslo universitetssykehus og Sykehuset Sørlandet deltar også i studien.

Bakgrunn

I Norge får ca. 300 pasienter per år diagnosen kreft med ukjent utgangspunkt (2). Median overlevelse er 6 til 9 måneder (1). Det finnes ingen norske retningslinjer for behandling av kreft med ukjent utgangspunkt, bortsett fra en god sammenfatning forfattet av kollega Odd Terje Brustugun fra 2015 (3). ESMO har en mer utførlig guideline fra samme år, og som danner grunnlag for utredningen som kreves for inklusjon i denne studien (4). Hos ca 15 % av de som får diagnosen, tilsier histologien og klinikken at de skal behandles som en spesifikk diagnose, med påfølgende bedre prognose. Allikevel vil vi stå igjen med en stor gruppe pasienter med et carcinom der vi ikke kan gi diagnosespesifikk behandling. I denne situasjonen åpner guidelines for en nokså utvidet meny av behandlingsalternativer, der platinumbasert kjemoterapi står øverst. Responsratene er generelt lave; eksempelvis 55 % med cisplatinbasert kjemoterapi (5), og det foreligger

ikke fase 3 studier som kan vise økt overlevelse sammenlignet med andre regimer eller placebo. Dette er en utfordring både for behandler og ikke minst for pasientene. Både fordi man før eller senere (men helst ikke **for** sent) må legge ned utredningen i jakt på primært utgangspunkt, og fordi påfølgende behandlingsvalg lett kan føles som et skudd «i blinde».

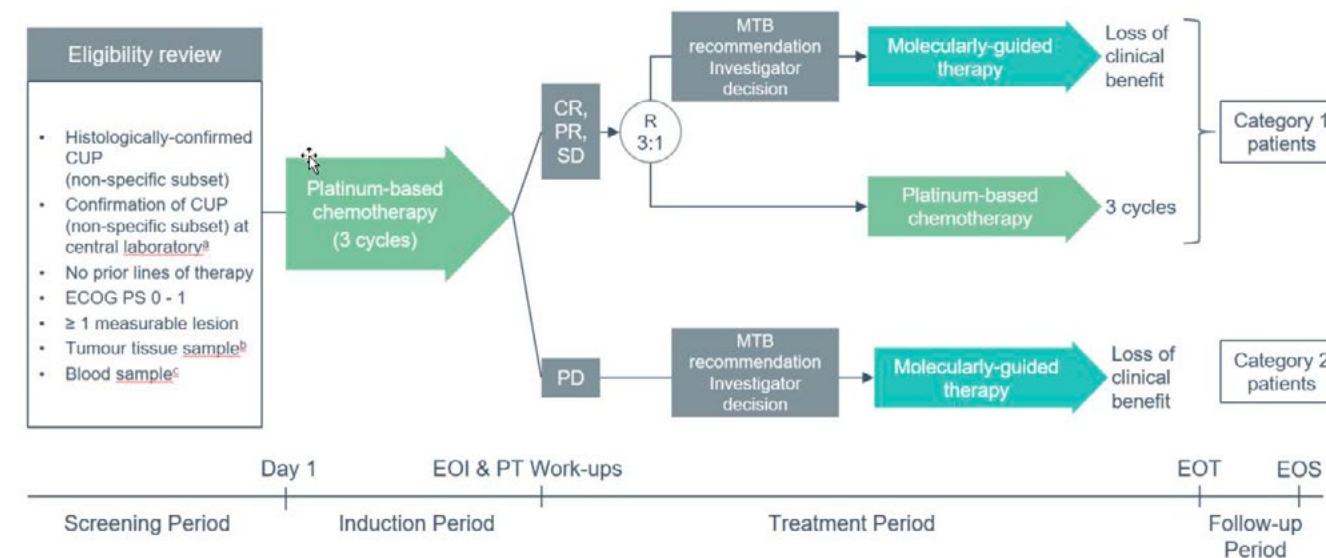
I CUPISCO-studien kan pasienter som ikke tilhører god diagnosegruppe (kfr over) inkluderes. Diagnosen må være stilt med immunhistokjemiske undersøkelser i henhold til ESMO guidelines (4). Alle pasientene skal først behandles med tre GemCis-kurer. Deretter responsevalueres pasientene. De som har stabil sykdom eller respons, randomiseres 3:1, der de førstnevnte ¾ vil kunne tilbys behandling i henhold til identifiserte genfeil, mens øvrige ¼ vil fortsette standardbehandlingen. De pasientene som progredierer på GemCis og er i vedvarende god almenntilstand, vil alle tilbys målrettet behandling

eller PD1-hemmer. Det er to etisk fiffige momenter i studiedesignen, som gjør at jeg mener det er lett å anbefale inklusjon i studien. Det ene er at de aller fleste pasienter som er med i studien vil tilbys enten målrettet behandling eller PDL1-hemmeren atezolizumab. Det andre momentet, som må anses som forskningsetisk fiffig, er at en liten gruppe fortsetter med standardbehandling og derfor blir en kontrollgruppe man kan sammenlikne den utprøvende behandlingen med.

Basert på tidligere erfaringer forventes det 15-20% av pasientene kan tilbys et målrettet medikament (6, 7).

NGS

Gensekvenseringsverktøyet som brukes i denne studien heter FoundationOne CDx®, og er en kommersiell gentest som er klinisk og analytisk validert, samt godkjent av FDA som biomarkørtest for ALK, BRAF, BRCA1/2, EGFR, HER2, KRAS og NRAS (8). Totalt kan testen påvise 324 genforandringer



i tumorvev. I tillegg analyseres mutasjonsbyrde og MSI-status. I etterkant av genprofileringen mottar man en rapport hvor genfeilene er beskrevet, potensiell biologisk rasjonell behandling er listet opp, både innen- og utenfor indikasjon, samt at relevant litteratur og studier er inkludert. På bakgrunn av resultatene er i denne studien 16 medikamenter tilgjengelig, hvorav de fleste av dem er Roche-produserter: alectinib, atezolizumab, bevacizumab, cobimetinib, erlotinib, ipatasertib, pertuzumab, trastuzumab, vemurafenib og vismodegib. Olaparib leveres av AstraZeneca. Anbefalt behandling baseres på vurdering av genforandringene, utført av et eksternt tumorboard bestående av erfarne onkologer og patologer, i tillegg til studielegen. Heldigvis er det gjort helt klart i protokollen at det er studielegen som har siste ordet angående anbefalt behandling.

Diskusjon

Denne studien en unik mulighet for pasienter som vi per i dag har et svært spinkelt behandlingstilbud til. Når vi velger å omfavne denne type studie, må vi allikevel innse at det medfører noen kompromisser. For det første, tilbudet om behandling er begrenset til det som Roche kan tilby av målrettet terapi (med unntak av olaparib, som produseres av AstraZeneca), som riktignok er bredt, men ikke fullstendig. For det andre: Hvor treffsikker er en målrettet

behandling der evidensgrunnlaget baseres på en annen diagnose? Og for det tredje: I valget mellom maskin (analyse av BigData) og menneske (pålest kliniker), hvem kan man stole mest på? Veier nytteverdien med tanke på overlevelse opp for eventuell toksisitet av medikamentet?

Spørsmålet spilles inn til våre unge lovende klinikere som sannsynligvis skal jobbe det meste av sin yrkeskarriere i denne nye æraen.

Videre kunnskap om hvilke pasienter som har nytte av vide gentester og påfølgende målrettet behandling er etterspurt. Generering av slik kunnskap krever studier, med betydelige ressurser i alle ledd, noe Roche har fått til med CUPISCO-studien. Alternativet er studier i onkologiske forskningsmiljøer med betydelig funding, for eksempel Metaction-studien (9). Det tredje alternativet er et samarbeid mellom institusjoner og kommersielle aktører slik som i TAPUR-studien i USA (10). Sistnevnte fremstår for meg som det beste alternativet. I mangel på et slikt alternativ for norske pasienter er CUPISCO-studien et godt alternativ for en pasientgruppe med svært få behandlingsmuligheter i det offentlige. Jeg oppfordrer kolleger og firmaer til å designe liknende studier for andre diagnosegrupper med få behandlingsalternativer.

Referanser

1. Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. (2012) *Ann Oncol*; 23: 1854-63
2. *Cancer in Norway 2015*
3. <http://oncolex.no/Ukjent-utgangspunkt>
4. <https://www.esmo.org/Guidelines/Cancers-of-Unknown-Primary-Site/Cancers-of-Unknown-Primary-Site>
5. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study-trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAP 01). *J Clin Oncol*. 2003 Sep 15;21(18):3479-82
6. Feasibility of Large-Scale Genomic Testing to Facilitate Enrollment Onto Genomically Matched Clinical Trials. Meric-Bernstam F et al, *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2753
7. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Zehir A, *Nat Med*. 2017 Jun;23(6):703-713
8. <https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx>
9. <https://kliniskestudier.helsenorge.no/spredning-av-kreft-genforandringer-i-spredningssvulsten>
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0269353>

Disputaser UiO – høst/vinter 2018



**Disputas: Vincent Yi Sheng Oei
- Immunterapi mot kreft**

BSc (Hons) Vincent Yi Sheng Oei ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden ph.d. (philosophiae doctor), 13. sept. 2018:

Engineering NK Cells Towards Next Generation NK Cell Immunotherapy,

Hovedveileder: Professor II Karl-Johan Malmberg, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Naturlige dreperceller (NK-celler) er en type dreperceller i immunsystemet vårt. Deres funksjon er å drepe virusinfiserte celler og kreftceller. Nåtidens trend innen utvikling av immunterapi foreslår at NK-celler kan ha en essensiell rolle i immunterapi mot kreft. Tidligere forskning fra gruppen har avdekket hvordan NK-cellene regulerer sin drapsfunksjon. I sitt arbeide har Vincent Oei benyttet denne kunnskapen til å få økt innsikt i hvordan mangfoldet av NK-cellenes ulike undergrupper påvirker slik immunterapi og utviklet en strategi for neste generasjons NK immunterapi ved selektivt å dyrke drepere som gjenkjente mål på innsiden og utsiden av kreftcellen.

Først utviklet han en strategi for selektivt å dyrke tøffe og effektive “adaptive” NK-celler og undersøkte hvor effektivt disse cellene drepte ulike blodkreftceller fra pasienter. Etter dyrking i laboratoriet observerte han at disse NK-cellene ble bedre drepere med spesifikk presisjon.

Deretter ble det introduserte ulike genetisk kodede målsøkende molekyler til T-celler, en annen immun-celletype som også fungerer som dreperceller. Disse missilene gjenkjente molekyler enten på overflaten eller inne i kreftceller og slike modifiserte T-celler drepte et overveldende antall kreftceller.

Oei et. al. har også undersøkt hvordan den genetiske bakgrunnen til blodgiveren og NK-cellenes funksjonelle mangfold påvirket effektiviteten av genetiske endringer av cellene. Den innebygde funksjonelle kapasiteten til ulike undergrupper NK-celler påvirket effekten av de genetiske forandringene. “Adaptive” NK-celler var ekstremt potente når de ble genetisk endret med slike målsøkende molekyler rettet mot kreftcellene og slike genetisk endrede NK-celler kan være et fornuftig alternativ til T-celler som for tiden

brukes i immunterapi. For å kunne velge blodgivere med optimal NK-cellesammensetning ble det også utviklet en algoritme som etter en enkel test av NK-cellene, kan peke ut hvilke blodgivere som kan benyttes for at de dyrkede NK-cellene skal ha ønsket spesifisitet



Disputas: Hege Berg Henriksen

Cand.scient. Hege Berg Henriksen ved Institutt for medisinske basalfag forsvarte sin avhandling for graden ph.d. (Philosophiae doctor), 6. sept. 2018

Design of a dietary intervention study in colorectal cancer patients. Evaluation of dietary and physical activity assessment methods in colorectal cancer patients

Hovedveileder: Professor Rune Blomhoff, Institutt for medisinske basalfag, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Resultater fra flere studier viser at et kosthold med mye frukt og grønnsaker og begrensede mengder med rødt- og bearbeidet kjøtt kan bidra til å redusere risikoen for å få tarmkreft. I sin avhandling *Design of a dietary intervention study in colorectal cancer patients. Evaluation of dietary and physical activity assessment methods in colorectal cancer patients* har Hege Berg Henriksen og medarbeidere beskrevet den pågående CRC-NORDIET-studien, som ser på effektene av å følge de norske kostrådene på utvikling av sykdom og overlevelse blant tarmkreftpasienter.

Deltakerne blir tilfeldig fordelt i en av to grupper. Den ene gruppen får intensiv oppfølging på kosthold i ett år, mens den andre gruppen følger standard behandling. Begge gruppene får like råd om fysisk aktivitet og alle blir fulgt opp i 15 år. I løpet av denne perioden blir begge gruppene også kartlagt likt både for kosthold, fysisk funksjon og aktivitet, kroppssammensetning, livskvalitet og kroniske sykdommer.

Et nytt kort spørreskjema ble laget i denne studien for å kunne si noe om etterlevelsen av de norske kostrådene. Som en del av Hege Berg Henriksen sin avhandling, ble dette skjemaet testet opp mot en kostdagbok blant et utvalg

av deltakerne i studien for å se hvorvidt det var i stand til å kunne måle inntak av de ulike matvaregruppene som beskrevet i kostrådene, samt myndighetenes råd om fysisk aktivitet. Det viste seg at spørreskjemaet var i stand til å måle inntak av de fleste matvaregruppene, som frukt, grønnsaker, fisk, meieriprodukter, alkoholholdige drikker, søte drikker, kaffe og til dels kjøtt og fullkornsprodukter. I tillegg var spørreskjemaet i stand til å måle anbefalt mengde fysisk aktivitet og å kunne fange opp de som oppfylte rådene om fysisk aktivitet.

Gode verktøy for å kartlegge etterlevelse av kostrådene er viktig for å kunne gi god oppfølging. Vi håper at resultatene fra CRC-NORDIET-studien vil kunne gi et bedre svar på hvilke kostråd vi skal gi tarmkreftpasienter i fremtiden.



Foto: Øystein Hørgmo, UiO

**Disputas: Christopher Larsson
- Radiologi/nevroonkologi**

Cand.med. Christopher Larsson ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 25. juni 2018:

Prognostic Value of Optimized Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of High-Grade Gliomas

Hovedveileder: Post.doc. Inge R. Groote, Avdeling for diagnostisk fysikk, Oslo Universitetssykehus HF

Sammendrag

Høygradig gliom er den vanligste formen for hjernesvulst utgått fra nervevevet og bærer en dyster prognose. Til tross for avansert behandling med radikal kirurgi, strålebehandling og cellegift er prognosen ved den mest aggressive formen kalt glioblastom på litt over et år.

Effekt av behandling vurderes fra gjentatte MR undersøkelser hver tredje måned. Strukturell MR med måling av størrelse på kontrastladende svulstvev og økt væske som tegn på irritasjon eller aktivt svulstvev har vist seg å være dårlige markører på overlevelse. Spesielt de første månedene etter strålebehandling kan økning i svulststørrelse være et tegn på både behandlingsrespons og sykdomsprogresjon.

PerfusjonsMR er en avansert MR undersøkelse hvor man kan måle blodvolum, blodflow og skade av blodårene i hjernen for å kunne si noe kvantitativt om svulstens egenskaper. Selv om perfusjons MR har vist seg å kunne

si noe om svulstgrad og prognose i gliomer er metoden hindret av en mangel på standardisering mellom MR-maskiner og radiologiske senter slik at det er vanskelig å sammenlikne resultatene fra forskjellige studier.

I avhandlingen Prognostic value of optimized dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of high-grade gliomas har Christopher Larsson og medforfattere sett på optimalisering av perfusjonsmetoden dynamisk kontrastforsterket MR (DCE-MRI) hos høygradige gliompasienter. I tillegg har de undersøkt om avansert MR kan si noe mer om prognose tidlig i forløpet sammenlignet med strukturell MR.

De fant at for å kunne gjøre nøyaktig dynamisk kontrastforsterket MR må man gjøre målinger hvert 10. sekund og MR opptaket måtte vare i minst 6 minutter. Man trenger ikke å gjøre et ekstra opptak av MR egenskapene til svulsten før opptaket, men kan bruke empiriske verdier. Videre fant man at bruk av perfusjonsMR var bedre enn vanlig strukturell MR for å predikere overlevelse, og en kombinasjon av flere avanserte MR metoder var mest nøyaktig for denne prediksjonen.



**Disputas: Marte Fauskanger
- Tumorimmunologi**

MSc Marte Fauskanger ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 18. juni 2018:

Mechanistic basis of CD4+ T cell immune responses against cancer

Veileder: Professor Bjarne Bogen, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Immunterapi representerer en av de største gjennombruddene innen kreftbehandling de siste årene. Behandlingsformen omfatter en rekke ulike strategier, hvor hensikten er å igangsette eller forsterke immunresponser mot kreftceller. Det knytter seg særlig stor interesse for en gruppe immunceller kalt T-celler. Ulike typer T-celler virker på ulike måter, og en bred forståelse av mekanismene som ligger til grunn for effektiv gjenkjennelse og drap av kreftceller er essensielt for å optimalisere effekten av denne typen behandling.

I sin avhandling *“Mechanistic basis of CD4+ T cell immune responses against cancer”*, har Marte Fauskanger

og medarbeidere undersøkt mekanismene for hvordan en spesiell type T-celler, kalt T-hjelpeceller, kan drepe kreftceller.

Ved hjelp av en modell for benmargskreft fant forskerne at T-hjelpeceller virker gjennom aktivering av en annen type immuncelle, kalt makrofager, som omgir kreftcellene i etablerte svulster. Denne aktiveringen endrer makrofagenes adferd, slik at de går fra å understøtte vekst av kreftcellene til å drepe dem. Resultatene viser at aktiverte makrofager frigjør store mengder av et stoff kalt nitrogenoksid. Nitrogenoksid trenger inn i omkringliggende kreftceller, og forårsaker skade som gjør at cellene dør. Eliminasjon av kreftceller via T-hjelpeceller virker dermed indirekte gjennom aktivering av makrofager. Overføring av slike T-hjelpeceller kan kurere mus med utbredt kreft i beinmarg.

Avhandlingen gir ny innsikt i mekanismene som ligger til grunn for T-hjelpecelle-mediert immunterapi. Makrofager finnes inne i svulster i de fleste krefttyper, og er tradisjonelt oppfattet til å fremme vekst og spredning av kreftceller. Resultatene viser at disse makrofagene, gjennom samspill med T-celler, kan omgjøres til effektive drapsceller. Dette kan gi grunnlag for utvikling av nye typer immunterapi med potensiell anvendelse ved en rekke krefttyper



Disputas: Lavanya Thiruchelvam-Kyle

Cand.med. Lavanya Thiruchelvam-Kyle ved Institutt for medisinske basalfag forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 15. juni 2018:

Activating natural killer cell receptors: KIR recognition of a cancer-associated ligand

Hovedveileder: Professor Erik Dissen, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Naturlige drepeceller, NK celler (Natural killer cells), er en del av immunsystemet vårt. NK cellene dreper kreftceller og celler med infeksjon. Dermed bidrar de til å beskytte oss mot kreft og infeksjoner, og disse egenskapene ønsket vi å undersøke nærmere.

På NK cellens overflate er det proteiner som kalles reseptorer som gjør at NK cellen kan gjenkjenne og drepe kreftceller. Forskningen vår har avdekket at en bestemt reseptor som heter KIR2DS2, gjør at NK cellen kan gjenkjenne brystkreft, eggstokkreft og prostatakreft. Vi er de første som har vist at NK cellen kan gjenkjenne de overnevnte kreftformene. Funnene er spennende og kan bidra til å utvikle målrettet immunterapi mot disse krefttypene.

Vi har i tillegg sett nærmere på mekanismene inni NK cellen som gjør at den bestemmer seg for å drepe. Når en reseptor på overflaten av NK cellen gjenkjenner en kreftcelle vil den sende en beskjed, et klarsignal, på innsiden av NK cellen som gjør at NK cellen angriper. Overflatereseptorene sender dette signalet ved å bruke ulike signalproteiner. To slike signalproteiner heter DAP10 og DAP12, og disse fyrer to ulike klarsignaler som begge kan føre til at NK cellen dreper kreftcellen. DAP10 og DAP12 er vist å samarbeide med hver sin gruppe med NK celle reseptorer. Funnene i avhandlingen tyder på at signalveien fra DAP10 og DAP12 kan fyre samtidig og i samspill med mange av de samme reseptorene på NK cellens overfalte. Dette kan bety at samarbeidet mellom disse to signalveiene er tettere enn tidligere antatt.



Disputas: Linn Merete Åsli - Onkologi

Cand.med. Linn Merete Åsli ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 8. juni 2018:

Radiotherapy in Norway. Utilization, access, and treatment outcome aspects

Hovedveileder: Overlege Tom Børge Johannesen, Registeravdelingen, Kreftregisteret, Oslo

Sammendrag

Lege og forsker Linn M. Åsli har vist at bruk av strålebehandling i Norge er for lav sammenlignet med beregnet medisinsk behov, til tross for godt dokumentert nytteeffekt og utbygging av stråleterapikapasiteten. Bostedsfylke og ikke-medisinske faktorer som sosial status og om sykehuset har stråleterapisenter, har mye å si for om kreftpasienter får palliativ (lindrende/livsforlengende) strålebehandling.

Strålebehandling er en viktig del av både kurativ og palliativ kreftbehandling. Norsk Kreftplan (1997) anbefalte å fordoble stråleterapikapasiteten i Norge for å oppnå adekvat og lik tilgang til kreftbehandling. I avhandlingen “Radiotherapy in Norway. Utilization, access, and treatment outcome aspects” har Åsli og medarbeidere studert utviklingen i andelen kreftpasienter som mottar strålebehandling (1997-2010) og hvilke faktorer som påvirker tilgang til palliativ strålebehandling, samt betydningen av strålebehandling før kirurgi hos pasienter operert for endetarmskreft med kurativ hensikt.

Bruken av strålebehandling i Norge økte betydelig etter at stråleterapikapasiteten økte, men utgjorde til tross for dette bare to tredeler av det beregnede optimale nivået.

Bostedsfylke hadde stor betydning for om ikke-kurable pasienter fikk palliativ strålebehandling. Faktorer som lav husholdningsinntekt, høy alder og mangel på stråleterapisenter ved diagnostiserende sykehus reduserte også sannsynligheten for palliativ strålebehandling.

Bruken av strålebehandling før kirurgisk fjerning av endetarmskreft har økt i tråd med norske behandlingsanbefalinger. Strålebehandling før kirurgi reduserte risiko for lokalt tilbakefall i endetarm og det var tendens til bedre overlevelse. Eldre pasienter hadde også god nytte av slik strålebehandling.

Resultatene fra avhandlingen tyder på at det er nødvendig med ytterligere tiltak for å sikre bedre og lik tilgang til strålebehandling for alle kreftpasienter i Norge.



Disputas: Anna Maria Parente Ribes - Immunologi og blodkreft

MD Anna Maria Parente Ribes ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 30. mai 2018:

Unravelling the role of the micro-environment in Chronic Lymphocytic Leukemia: T helper cell support of cancer cells

Veileder: Professor Ludvig A. Munthe, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Sammendrag

I sin avhandling *Unravelling the role of the microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia: T helper cell support of cancer cells* har Anna M. Parente Ribes og medarbeidere vist at en type hvite blodceller - som kalles T-celler - understøtter vekst av kreftceller hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Kronisk lymfatisk leukemi er en type uhelbredelig blodkreft som rammer voksne og det diagnostiseres ca. 150-200 nye tilfeller i Norge hvert år. Tidligere forsøk har visst at KLL-celler er i nær kontakt med T-celler i vekstsoner i benmargen og lymfeknuter. Våre forskningsresultater viser at KLL-celler er effektive samarbeidspartnere som interagerer godt med T-celler. Det viser seg at KLL-celler og T-celler som reagerer på KLL-celler (KLL-spesifikke T celler) inngår i et partnerskap som fører til gjensidig aktivering og vekst. Dette har vi vist både i cellekultur og ved å overføre pasientceller til mus. Vi har også vist at KLL-celler og T-celler frigjør signalstoffer som gjør at cellene tiltrekker hverandre. Vi viser også at partnerskapet mellom cellene kan hemmes med nye legemidler som ikke er godkjent for pasientgruppen. Vi viser at legemiddelet kan hemme en viktig signalvei ved å blokkere et protein som kalles Spleen tyrosine kinase (Syk). Syk-hemmere blokkerte KLL-cellevekst men påvirket ikke normale B-celler. Hemning av denne KLL-stimulerende undergruppen av T-celler kan potensielt gi nye behandlingsmuligheter ved KLL.



Disputas: Raziye Boyar Cetinkaya - Nevroendokrine svulster

Cand.med. Raziye Boyar Cetinkaya ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 24. april 2018:

Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in Norway

Hovedveileder: Espen Thiis-Evensen, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon, Oslo universitetssykehus HF

Sammendrag

Nevroendokrin kreft oppstår i hormonproduserende celler som finnes i de fleste av kroppens organer. Kreftcellene kan produsere symptomgivende hormoner. Dette kan gi symptomer som kan forveksles med vanligere tilstander

som astma, hjertesykdom og irritable tarmsyndrom. De hurtigvoksende formene utvikler seg raskt og regnes blant de mest aggressive krefttypene som finnes. De langsomt voksende formene kan vokse i tiår før de gir symptomer. Mange har spredning ved diagnosetidspunktet.

I sin avhandling Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in Norway har Raziye Boyar Cetinkaya og medarbeidere studert forekomst og overlevelse ved nevroendokrin kreft og sett nærmere på hvilke faktorer som er av betydning for prognosen.

De fant at forekomsten har økt fra 13 i 1993 til 21 (per 100 000) i 2010. Den største økningen i forekomst har vært for svulster lokalisert i binyre, bukspyttkjertel og lunge. Nesten halvparten av pasientene har spredning ved diagnosetidspunktet. Overlevelsen ved denne kreftformen har blitt bedre. De har funnet at menn har dårligere overlevelse enn kvinner og diskuterer om dette kan skyldes egenskaper ved kreften som kan ha betydning for valg av behandling.

Hos en undergruppe med nevroendokrin kreft i bukspyttkjertelen så man spredning opptil 10 år etter antatt helbredende kirurgisk behandling. Dette støtter anbefalingen om langvarig oppfølging også hos pasienter som er antatt kureret etter operasjon. Som en konsekvens av dette er det innført 15 års oppfølging av denne pasientgruppen.



Foto: Per Marius Didriksen

Disputas: Ivar Hompland - Onkologi

Cand.med. Ivar Hompland ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.), 26. okt. 2018:

Towards a more individualised treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour

Hovedveileder: Ph.d. Kjetil Boye, Oslo Universitets-sykehus HF, Avdeling for kreftbehandling, Radiumhospitalet

Sammendrag

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er en sjelden krefttype som oppstår i mage-tarm systemet. Kirurgi

kurerer de fleste pasientene med GIST uten spredning. Hos pasienter med høy risiko for spredning av kreften eller hvor den allerede har spredd seg, brukes medikamentell målrettet kreftbehandling med imatinib. Imatinib, som tas i tablettform, er en meget effektiv behandling for mange pasienter med GIST.

I sin avhandling Toward a more individualised treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour har Ivar Hompland og medarbeidere undersøkt forskjellige pasientgrupper med GIST som er behandlet på Oslo Universitetssykehus. Hovedmålet var å forbedre oppfølging og behandling av pasienter med GIST.

De utførte konsentrasjonsmålinger av imatinib i blod hos GIST-pasienter, og fant stor forskjell i konsentrasjon av imatinib mellom pasienter som tar samme dose. Dette indikerer at det er fornuftig å utføre konsentrasjonsmålinger underveis i behandlingen, spesielt hos eldre pasienter, de som har fjernet deler av magesekken og dersom det er tegn til økt sykdomsaktivitet.

Videre undersøkt de hva som kjennetegner langtidsoverlevende hos pasienter med spredning fra GIST. De fant at pasienter med tre eller færre spredningssvulster ved oppstart av imatinib hadde betydelig bedre overlevelse enn pasienter med flere spredningssvulster, og at denne gruppen bør betraktes som en egen kategori.

Forskerne undersøkte også om ruptur av svulster i magesekken, med påfølgende risiko for lokal spredning av kreftceller, medfører risiko for tilbakefall. De fant at ruptur var sterkt forbundet med tilbakefall og spredning, hvilket kan bety at forebygging av ruptur er fordelaktig. I tillegg identifiserte de en spesifikk genfeil (mutasjon) som medførte betydelig økt risiko for ruptur av svulsten.

Gjennom sitt arbeid har Hompland bidratt til økt kunnskap om oppfølging og behandling av GIST, hvilket kan lede til en mer individualisert behandling for pasienter med denne sjeldne kreftsykdommen.

Disputaser NTNU



Disputas: Aida Dikic – Biomarkører

Aida Dikic ved Institutt for klinisk og molekylærmedisin (IKOM), NTNU, forsvarte sin avhandling for graden ph.d 26.okt. 2018:

Biomarker discovery in multiple myeloma progression by quantitative proteomics

Hovedveileder: Geir Slupphaug, Institutt for klinisk og molekylærmedisin (IKOM), NTNU

Myelomatose (multipel myelom, benmargskreft) er en krefttype som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmarg. Det er den nest vanligste hematologiske kreftformen og rammer ca. 300 personer i Norge hvert år. Man vet foreløpig ikke årsaken til hvorfor noen utvikler myelomatose. To uavhengige studier har vist at alle med myelomatose har hatt MGUS (Monoklonal Gammopati med Uklar Signifikans) på forhånd. MGUS er en premalign plasmacelle-forstyrrelse uten symptomer, som oppstår hos ca. 3-4% av personer over 50 år. Av disse, vil ca. 1% transformere til myelomatose per år. Det finnes ingen helbredende behandling for myelomatose, men i de siste årene har behandlingen blitt forbedret og i snitt lever pasientene 5-7 år etter diagnosetidspunktet. Pasienter utvikler motstand mot behandling over tid, noe som kan resultere i sekundær plasmacelle leukemi (sPCL). I sPCL finnes maligne plasmaceller også i det perifere blodet. PCL er den mest aggressive plasmacelle-forstyrrelsen, som forekommer i 2-4% av alle tilfeller av myelomatose og har en gjennomsnittlig overlevelse på 1,3 måneder.

I denne doktorgraden er det fokusert på proteomet til myelomceller. Et hovedfokus har vært å undersøke endringer i proteomer under sykdomsforløpet ved å analysere maligne plasmaceller isolert direkte fra pasienter. Jeg har brukt høyoppløselig massespektrometri for å identifisere deregulerte proteiner og signalveier forbundet med sykdomsutvikling. Målet har vært å identifisere biomarkører som kan brukes til diagnose, prognose, subklassifisering, samt nye behandlingsmetoder.

I artikkel I har vi gjort hel-proteom- og transkriptom-profilering av to myelomcellelinjer og identifisert nye mekanismer for utvikling av resistens mot melphalan, som fortsatt er det mest brukte cytostatikum for myelomatosebehandling på verdensbasis. Bioinformatisk

analyse av dataene viste markante endringer i cellenes redoks-prosesser med et metabolsk skift mot såkalt aerob glykolyse (Warburg-metabolisme). Videre har vi identifisert nye målproteiner, hvor cellene som er resistente mot melphalan, er karakterisert av økt sensitivitet mot små molekylære inhibitorer som allerede er godkjent for klinisk bruk i forbindelse med andre kreftsykdommer, samt metformin, som ofte brukes ved diabetes.

I artikkel II undersøkte vi proteomet hos maligne plasmaceller som ble isolert fra en enkelt pasient i både myelom- og sekundær plasmacelle leukemi-stadier av sykdommen for å finne faktorer assosiert med leukemisk transformasjon. Her fant vi at transformasjon var forbundet med endringer i cellemetabolismen samt prosesser forbundet med endret glykosylering av overflateproteiner.

I artikkel III analyserte vi proteomet i plasmaceller fra MGUS- og myelomatose-pasienter. Vi oppnådde en kvantitativ dybde på mer enn 6000 proteiner, som etter vår kunnskap er det største myelomatose proteomet tilgjengelig. Nesten 900 av disse hadde ulikt uttrykk i MGUS og myelomatose, og progresjon fra MGUS til MM var assosiert med oppregulert EIF2-signalerings og protein biosyntese-maskineri, samt nedregulert integrin-signalerings. I denne studien presenterer vi en rekke kandidat-proteiner og proteinveier som kan utgjøre potensielle biomarkører innen myelomatose.



Disputas: Christina Drewes – onkologi

Cand. med. Christina Drewes ved Fakultet for Medisin og Helsevitenskap, NTNU, forsvarte sin avhandling for graden ph.d den 5. okt. 2018:

Intracranial tumor surgery - The patients’ perspectives

Veiledere: Professor Ole Solheim, Institutt for Nevromedisin og Bevegelsesvitenskap, NTNU, og Universitetslektor Asgeir S. Jakola, Institutt for nevrovitenskap og fysiologi, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Akademi.

Ved hjernesvulster hos voksne er det ofte aktuelt med kirurgisk behandling. Når resultater etter hjernesvulst-

kirurgi skal evalueres, er overlevelse viktig, men også «mykere» endepunkter, som nye nevrologiske utfall, perioperative komplikasjoner og funksjonsstatus, er hyppig brukte kliniske endepunkter. Pasientrapporterte endepunkter («patient-reported outcomes», PROs) er blitt tatt i bruk innen nevrokirurgisk behandling av hjernesvulster, men foreløpig i nokså liten grad. PROs har som mål å fange opp pasientens eget perspektiv på symptombelastning, effekter og bivirkninger av behandling, eller kvaliteten av den gjenstående levetiden. Livskvalitetsverktøy («quality of life», QoL) er en viktig undergruppe av måleverktøy for pasientrapporterte endepunkter og er brukt innen forskning, kvalitetssikring og helseøkonomi.

Hverken rapporteringen av tradisjonelle kliniske endepunkter eller av PROs er standardisert. Dette fører til stor heterogenitet i publiserte studier innen hjernesvulstkirurgi og vanskeliggjør sammenligning av kirurgiske teknikker, behandlingsmål, sykehus eller pasientgrupper.

I de tre originalartiklene i denne avhandlingen brukte vi PROs for å svare på forskningsspørsmål knyttet til hjernesvulstkirurgi.

I artikkel 1 sammenlignet vi kirurgenes rapportering av nye nevrologiske utfall ved utskriving fra sykehuset med pasientrapporterte nye utfall 30 dager etter operasjon for hjernesvulst. Sammenligningen resulterte i lave sensitivitetsverdier for kirurgens evaluering, 0.52 for nye motoriske utfall, 0.4 for språkproblemer og 0.07 for hukommelsesproblemer. Dermed ble en stor andel av pasientrapporterte nye utfall 30 dager etter hjernesvulstkirurgi ikke fanget opp ved innsamling av retrospektive data fra journalen ved utskrivingstidspunktet. Dette kan skyldes både for tidlig evaluering (utskrivingstidspunkt median 4 dager postoperativt), og mangel på gode evalueringsmetoder, spesielt for språk- og kognitive defisitter.

I artikkel 2 undersøkte vi om livskvaliteten før og etter førstegangskirurgi for hjernesvulst er avhengig av tumorlateralitet. Den venstre hjernehalvdel er tradisjonelt ansett som «dominant» hos de fleste individer, på grunn av viktige funksjoner som språk og bevegelse av dominant side, som oftest ligger i venstre hemisfære. Pasientrapportert QoL, målt med det generiske verktøyet EQ-5D 3L, ble brukt som endepunkt. Vi fant ingen forskjell i livskvalitet hos pasienter med høyresidig sammenlignet med venstresidig hjernesvulst, hverken før eller etter kirurgi. Patologi i høyre hjernehalvdel ser ut til å ha like stor effekt på QoL som patologi i den «dominante» venstre hemisfæren.

I artikkel 3 studerte vi utviklingen av livskvalitet etter kirurgi for høygradig eller lavgradig gliom. Pasientrapportert QoL ble målt ved tre tidspunkt: preoperativt, ved 1 måned og ved 6 måneder. På gruppenivå fant vi at pasienter med både høygradige og lavgradige gliomer rapporterte stabil livskvalitet ved 1 måned, men livskvaliteten ble signifikant dårligere hos pasienter med høygradige svulster ved 6 måneder. Individuell QoL-dynamikk varierte betydelig. Komorbiditet, histologisk høygradige svulster og radiologisk resttumor etter kirurgi ble funnet å være prediktorer for negativ utvikling av QoL mellom 1 og 6 måneder.

Sammenlagt tyder resultatene av studiene i denne avhandlingen på at PROs kan gi viktig informasjon som ikke nødvendigvis blir fanget opp av tradisjonelle kliniske endepunkter i forbindelse med hjernesvulstkirurgi. PROs bør inngå som en rutinemessig del av rapporteringen knyttet til kirurgisk behandling av hjernesvulster, både i kliniske studier og i behandlingsregistre. Standardisering av måleverktøy og måletidspunkt i forbindelse med kirurgi vil kunne bidra til å heve kvaliteten av rapportering i den publiserte litteraturen. Dette gjelder både PROs og tradisjonelle endepunkter rapportert av klinikere.



Disputas: Pål Vange
- molekylærneurologi

Cand. med. Pål Vange ved Institutt for klinisk og molekylær medisin (IKOM), Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU, forsvarte sin avhandling for graden ph.d den 5. okt. 2018:

Dissecting the roles of ASPM and Clusterin in gastric oxyntic mucosa – from immature stem cells to metaplastic chief cells

Veiledere: førsteamanuensis Ingunn Bakke og forsker Torunn Bruland, begge IKOM, MH, NTNU

Kreft i magesekken er den tredje hyppigste årsaken til kreft-relatert død på verdensbasis. Økt forståelse av hvordan kreftutvikling i magesekken starter vil kunne bidra til utviklingen av metoder for tidlig diagnostisering. Det er avgjørende å skjønne hvordan mageslimhinnen fornyer seg for å forstå mekanismene bak kreftutvikling. Svulstdannelse kommer muligens av feilregulert

differensiering av umodne stam- og/eller progenitorceller eller gjennom de-/transdifferensiering av modne celletyper. Denne forstyrrelsen i celleutvikling kan komme av blant annet unormale nivå av hormoner og/eller lokale vekstfaktorer. Hormonet gastrin er viktig for normal funksjon og modning av den syreproduserende/oksyntiske mageslimhinnen og hypergastrinemi er assosiert med flere premaligne tilstander i magesekken.

I artikkel I undersøkte vi de delende/prolifererende cellene i den oksyntiske mageslimhinnen (hovedsakelig stam- og progenitorceller) og fant at deres genekspresjonsprofil var assosiert med regulering av cellesyklus og den var relatert til nettverk av stamcelleassosierte transkripsjonsfaktorer. Vi identifiserte proteinet Asp (Abnormal Spindle) Homolog, Microcephaly Associated (Drosophila) (ASPM) som en mulig ny biomarkør for stam- og/eller progenitorceller i mageslimhinnen. I tillegg fant vi at ASPM og dens tilhørende transkripsjonsfaktor E2F1 var overuttrykt i en undergruppe av adenokarsinomer fra mageslimhinnen.

I artikkel II og III undersøkte vi hvordan tap av syresekresjon og hypergastrinemi påvirker kreftutvikling i magesekken. Vi fokuserte særlig på hvilken rolle det gastrinregulerte og cellebeskyttende proteinet clusterin har i denne prosessen. Clusterin er et stressindusert molekylært chaperone med mange ulike, og dels ukjente, biologiske funksjoner. Vi viste at nevroendokrine celler i normal oksyntisk mageslimhinne uttrykte høye nivå av clusterin og vi fant at mus uten clusterinuttrykk (clusterin knockout mus) var hypergastrineme og hadde små endringer i cellesammensetningen av magekjertlene. Videre undersøkte vi mageslimhinnen til ulike dyremodeller med forstyrret syresekresjon og hypergastrinemi, og fant at sammenlignet med kontrolldyr så økte uttrykket av clusterin kraftig i disse og lokalisasjonen av clusterin forflyttet seg til prolifererende nakkeceller-hovedceller i bunnen av kjertlene. Sekretorisk clusterin fremmet overlevelse av humane magekreftcellelinjer og clusterin var overuttrykt i en undergruppe av humane adenokarsinomer. Disse funnene kunne tyde på at clusterin var involvert i utviklingen av metaplasi/mulige kreftforstadier i mageslimhinnen. Imidlertid viste forsøk med akutt atrofisk gastritt og metaplasi i clusterin knockout mus at clusterin ikke fremmer metaplasiutvikling. I stedet ser det ut til at clusterin har en viss beskyttende effekt mot debut og premalign utvikling av metaplasi.

Til sammen bidrar funnene i denne avhandlingen med ny informasjon om både stam/progenitorceller i mageslimhinnen og hvilken rolle clusterin har i den normale og den syke magesekken. Dette øker vår

forståelse av normal homeostase i mageslimhinnen og hvilke celletyper og mediatorer som er involvert i metaplasiutvikling som et mulig forstadium til magekreft.



Cand. med. Sunil Xavier Raj
ved Institutt for klinisk og molekylærmedisin (IKOM), NTNU,
forsvarte sin avhandling for graden ph.d.
7. desember 2018:

Computerized Decision Support Systems for Evaluation and Treatment of Pain and Other Symptoms in Cancer Patients

Hovedveileder: Professor Stein Kaasa ved Institutt for klinisk og molekylærmedisin (IKOM), NTNU

Sammendrag

Det er kjent at kreftpasienter har en rekke symptomer på grunn av kreftsykdommen. Det er anslått at omtrent 30-50% av kreftpasientene har kreftsmarter som ikke er tilfredsstillende behandlet og at mellom 40-60% av kreftpasientene er plaget av ulike symptomer som blant annet kvalme, uttalt slapphet, tungpusthet, nedsatt matlyst og søvnvaner. Det er forsøkt med ulike tiltak for å forbedre behandlingen av smerter og andre symptomer hos kreftpasienter. Et av de viktigste tiltakene er utarbeidelse av kliniske retningslinjer for behandling av kreftsmarter der WHO sin smertetrapp har vært sentral. Studier har vist at dersom man følger retningslinjer som anført i WHO sin smertetrapp, vil dette gi smertelindring hos 90% av pasientene. Den store utfordringen med retningslinjer er at de ikke blir implementert i tilstrekkelig grad på sykehus og i primærhelsetjenesten og derfor ikke blir brukt som forespeilet. Andre barrierer mot adekvat smertebehandling er mangelfull kommunikasjon mellom lege og pasient, at lege ikke er tilstrekkelig oppmerksom på pasientens plager, men vektlegger andre ting som for eksempel effekten av kreftmedikamentene og funn på røntgenbilder i sin kommunikasjon med pasienten. Videre er det vist at pasienten og legen vurderer intensiteten av forskjellige symptomer ulikt og ofte er det slik at pasienten rapporterer mer plager enn legen. Et annet aspekt er de store organisatoriske endringene som har blitt gjennomført ved norske sykehus de seneste 10 årene med økt poliklinisering som har medført at pasienter som tidligere ble innlagt til vurdering og behandling nå blir behandlet på

kreftpoliklinikkene. Dette innebærer blant annet mindre tid til kommunikasjon med pasient, klinisk undersøkelse og beslutning. Den økte polikliniseringen har medført en endret pasientpopulasjon på kreftpoliklinikkene og det er begrenset med kunnskap om forekomsten av smerter og andre symptomer hos polikliniske kreftpasienter.

For å forbedre behandlingen av symptomer hos kreftpasienter kreves innovative metoder. En slik metode er moderne informasjonsteknologi. Over de siste 10 årene har vi sett en enorm økning i bruk av datamaskiner, nettbrett, smarttelefoner og internettbaserte tjenester. Datamaskiner finnes i de fleste hjem og Norge er blant de land i verden med høyest bruk av smarttelefoner. De fleste norske sykehus bruker elektronisk pasientjournal og dataverktøy for utredning og behandling av pasienter.

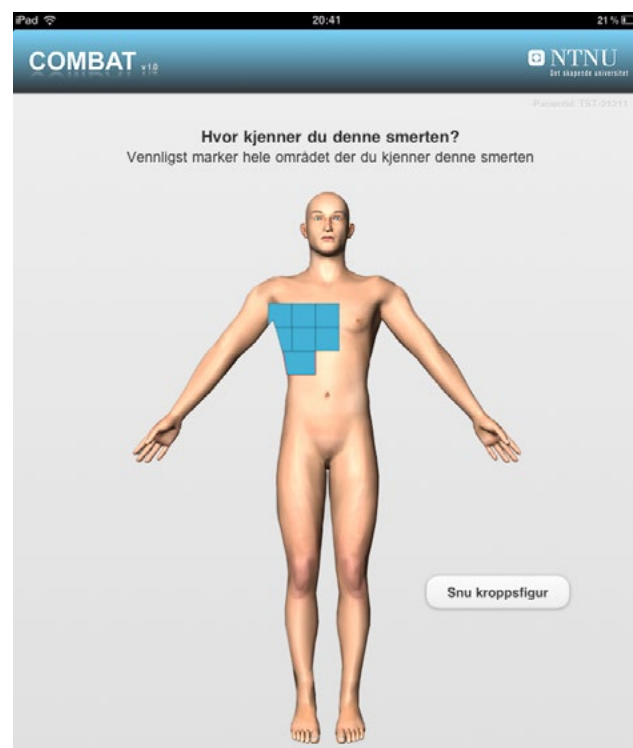
De overordnede målene med doktorgraden var:

- (1) Undersøke forekomsten av smerter blant polikliniske kreftpasienter
- (2) Utvikle programvare og undersøke om moderne informasjonsteknologi kan bidra til en forbedret vurdering og behandling av smerter og andre symptomer hos kreftpasienter.

Med bruk av moderne informasjonsteknologi utviklet vi programvare ved navn Combat systemet (COMputer Based Assessment and Treatment), bestående av følgende programvaremoduler: (1) Pasientmodul, (2) Legemodul (3) Klinisk beslutningsstøttemodul. Pasientmodulen består av et elektronisk spørreskjema som utfylles av pasienten ved bruk av nettbrett. Spørreskjemaet er tilpasset den enkelte pasient hvor pasienten først besvarer screenings spørsmål om smerte, depresjon og andre symptomer. Dersom pasienten har symptomer eller depresjon over en forhåndsbestemt terskelverdi vil pasienten bli presentert ytterligere spørsmål om det bestemte symptomet. Dersom pasienten ikke har symptomer eller depresjon over en forhåndsbestemt terskelverdi vil pasienten ikke bli presentert for ytterligere spørsmål. På denne måten er spørreskjemaet tilpasset den enkelte pasient. Pasienter med smerter fyller også ut et elektronisk smertekart. Denne informasjonen blir trådløst overført til datamaskinen brukt av lege og inn i legemodulen. På legemodulen kan lege se igjennom og vurdere pasientens symptomer og funksjonsstatus før selve legekonsultasjon. Under legekonsultasjonen vil legen i større grad kunne fokusere på de symptomer og plager pasienten har og på denne måten bruke konsultasjonstiden effektivt. Ved slutten av konsultasjonen legger legen inn grunnleggende informasjon om pasientens kreftsykdom, som for eksempel diagnose og metastaselokalisasjon. Informasjonen i spørreskjema utfylt av pasient og lege blir overført til den kliniske beslutningsstøttemodulen som bearbeider denne informasjonen og presenterer forslag

til behandling (klinisk elektronisk beslutningsstøtte) av ulike former for smerter (neuropatisk smerte, gjennombruddssmerte) og depresjon med grunnlag i retningslinjer.

Combat systemet ble utprøvd i en klinisk studie med to studieperioder (controlled before and after trial). I den første studieperioden undersøkte vi forekomsten av smerter og andre symptomer ved Kreftpoliklinikken, St. Olavs Hospital. I den andre studieperioden undersøkte vi effekten av Combat systemet på smerter, depresjon og andre kreftsymptomer. Intervensjon med Combat systemet ga ingen bedring av smertebehandling eller behandling av depresjon. Intervensjon med dette systemet ga heller ingen bedring av andre kreftrelaterte symptomer hos kreftpasienter. Hovedårsaken til manglende nytte av Combat var mangelfull implementering av systemet i klinikken og oppfølging av legene som brukte systemet. I fremtidige undersøkelser som innebærer å introdusere et nytt dataverktøy i klinikken anbefales det å lage en implementeringsplan som inkluderer en grundig analyse av faktorer som kan være barrierer mot innføring av nytt dataverktøy. Videre anbefales det at brukerne av dataverktøyet bidrar til utviklingen. Videre er det viktig med grundig opplæring, tett oppfølging og observasjon av hvordan brukerne benytter dataverktøyet etterfulgt av tilbakemelding til brukerne for å korrigere feil og misforståelser.



Disputaser UiT



Disputas: Line Veronika Hjelle
– Helsevitenskap

Cand.med Line Veronika Hjelle disputerte 30. aug. 2018 for ph.d.-graden i helsevitenskap:

Serum Platinum retention and long-term effects in Testicular cancer survivors

Hovedveileder: Førsteamanuensis Hege Sagstuen Haugnes, Universitetet i Tromsø og Universitetssykehus Nord Norge

Sammendrag:

Testicular cancer, the most prevalent malignancy in young men, has a remarkable survival due to chemotherapy treatment with cisplatin. For some, cure comes with the expense of late effects due to treatment. Cisplatin eliminates slowly from the body, and small amounts of platinum, the metal compound of cisplatin, are retained in the body for years after treatment. In our study, testicular cancer survivors have higher platinum levels up to three decades after cisplatin treatment, compared with controls. Our results showed associations between the retained platinum and increased second cancer, tinnitus, and hypogonadism. A larger platinum decline was associated with worsened tinnitus and paresthesias, and a reduced risk of second cancers. The associations with the retained platinum and late effects may be due to the platinum's ongoing damage to organs.



Disputas: Anita Amundsen
– Helsevitenskap

Cand.med Anita Amundsen disputerte 10. okt. 2018 for ph.d.-graden i helsevitenskap:

Supporting doctor-patient communication in oncology: Providing communication aids to cancer patients in an outpatient clinic

Hovedveileder: Førsteamanuensis Tone Nordøy, Universitetet i Tromsø og Universitetssykehus Nord Norge

Sammendrag:

Good communication is essential between patients diagnosed with cancer and their physicians, and communication aids can assist patients in obtaining the necessary information about their disease and treatment options. In this study, we examined the effect of two communication aids: A question prompt list (QPL) and a consultation audio record (CAR) for the patients to bring home.

A QPL is a list of questions patients could want to ask their physician. Patients that used the QPL asked more questions about their prognosis, the disease and the quality of treatment than those who did not receive it, but we did not find any relationship between using the QPL and shared decision making. Providing patients with the QPL increased the consultation length, but it did not affect on any patient outcomes. Patients rated both the QPL and the CAR positively and we believe these communication aids can favor patient-centered care, which is essential in high-quality health care.



Disputas: Anna Maria Wirsing
– molekylær onkologi

Cand. med. Anna Maria Wirsing ved Institutt for medisinsk biologi, forsvarte sin avhandling for graden ph.d. den 27. sept. 2018:

The Immune Microenvironment in Oral Squamous Cell Carcinoma – Characterization and Prognostic Markers

Hovedveileder: Førsteamanuensis Elin Hadler-Olsen, Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

Kreft i munnhulen rammer rundt 200 norske kvinner og menn hvert år. Av disse, er det omtrent halvparten som dør innen fem år etter diagnose. De som overlever sykdommen, sliter ofte med varige bivirkninger etter behandlingen. I motsetning til mange andre kreftformer, finnes det fortsatt ikke pålitelige markører for pasienter med munnhulekreft som kan gi et bilde av svulstens aggressivitet og behandlingsrespons.

Sammensetning av tumorens mikromiljø – kreftcellene og deres nærmeste omgivelser – gjenspeiler hvordan pasientens immunsystem reagerer på tumorvekst, og er en god indikator for hvordan svulsten utvikler seg. Det er også en svært god kandidat for å oppdage målstrukturer som kan benyttes til immunterapi.

I dette doktorgradsprosjektet, har vi studert arkivert tumorvev av 80 pasienter med munnhulekreft. Vårt hovedmål har vært å kartlegge sammensetningen av tumormikromiljøet på protein- og genekspresjonsnivå, og identifisere om ulike komponenter kan brukes for å forutsi pasientens prognose. Det viste seg at pasienter med en spesiell type blodkar har en mye bedre overlevelse enn pasienter uten disse blodkarene. Ved flere kreftformer er det vist at disse spesialiserte blodkarene er viktige for å kunne rekruttere immunceller som bremser tumorvekst. Våre funn tyder på at disse spesialiserte blodkarene er en nøkkelstruktur for å regulere hvordan mikromiljøet ved munnhulekreft er satt sammen. Resultatene viser at det er nok å ta én vevsprøve fra hver svulst for å undersøke om disse blodkarene er til stede eller ikke. Resultatene skal snart etterprøves i en stor, nasjonal multisenterstudie med mer enn 500 pasienter med munnhulekreft. Kunnskap om disse spesialiserte blodkarene kan gi grunnlag for å utvikle målrettede behandlinger som kan bedre prognose og livskvalitet for pasienter med munnhulekreft.



Disputas: Elisabeth Jarhelle – Kreftgenetikk

Elisabeth Jarhelle ved Institutt for klinisk medisin, UiT, forsvarte sin avhandling for graden ph.d 1. juni 2018:

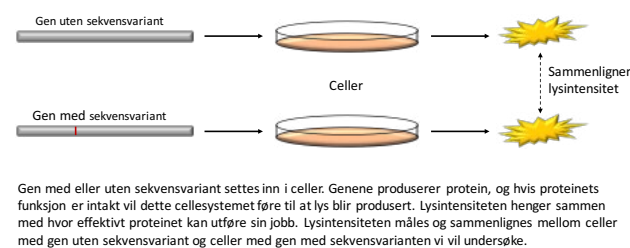
What are the molecular consequences of germline mutations in breast and ovarian cancer susceptibility genes in a Norwegian breast and ovarian cancer population?

Hovedveileder: Marijke Van Ghelue (Medisinsk genetisk avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge; Kompetansesenter for arvelig kreft, Universitetssykehuset i Nord-Norge; Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet)

Denne avhandlingen tok for seg arvelige genetiske endringer, sekvensvarianter, som kan føre til økt risiko for

hovedsakelig bryst- og eggstokkreft. Oppgaven er todelt, hvor første del hadde fokus på å klassifisere varianter funnet i de to mest undersøkte genene i forhold til arvelig bryst- og eggstokkreft, BRCA1 og BRCA2 genene. Begge genene koder for proteiner som er viktige i DNA-reparasjon i cellene våre, skadelige sekvensvarianter i disse genene vil derfor kunne føre til kreftutvikling. I den andre delen av avhandlingen ble horisonten utvidet til å undersøke flere gener for endringer, for å se hvilke andre gener som eventuelt bør undersøkes for skadelige sekvensvarianter hos pasienter med bryst- og/eller eggstokkreft.

I første del ble 32 forskjellige genetisk endringer undersøkt for å prøve å avklare deres betydning for bryst- og eggstokkreft-risiko (Jarhelle et al. 2017, Fam Cancer). Noen av sekvensvariantene ble undersøkt funksjonelt, det vil si at vi testet proteinets arbeidsevne når endringen var satt inn i en modifisert versjon av genet. Her sammenlignet vi proteinaktiviteten fra celler med innsatt sekvensvariant og celler med normal sekvens (Figur 1). To av de undersøkte variantene viste seg å påvirke proteinets funksjon. I tillegg ble alle sekvensvariantene undersøkt for effekt på prosesseringen av mRNA, et mellomprodukt mellom DNA og det ferdige proteinproduktet. En påvirkning på denne prosessen kan være skadelig da oppskriften for proteinet endres underveis. Her ble det klart at tre av variantene hadde en effekt på prosessen, men kun to kunne regnes som sannsynlig skadelige. Den tredje varianten (BRCA2 c.68-7T>A) har skapt mye debatt, da varianten hos et sykehus her i Norge har blitt betraktet som skadelig, men senere har vist seg å måtte regnes som ufarlig (forskning.no – «Full strid om mulig kreftgen: - Ny studie kan skade friske kvinner»; Colombo et al. 2018, Hum Mutat).



I den andre delen ble det inkludert 101 pasienter diagnostisert med bryst- og/eller eggstokkreft, uten påvist skadelige varianter i BRCA1/2. Disse ble undersøkt for sekvensvarianter i totalt 94 gener knyttet til arvelig kreft. Tretten av disse pasientene fikk påvist skadelige varianter. Variantene ble hovedsakelig påvist i gener som koder for proteiner involvert i en eller annen form for DNA-reparasjon, lik de tidligere nevnte BRCA1 og BRCA2 produktene. I avhandlingen blir det diskutert hvilke typer gener vi fant endringene i og noen av utfordringene med

funnene. Planen er å utvide studien til å undersøke totalt >300 pasienter og deres varianter, et prosjekt som blir videre finansiert av Rosa Sløyfe-midler.



Disputas: Kaja Skjefstad – Biomarkører

Cand. med. Kaja Skjefstad ved Institutt for medisinsk biologi, UiT, forsvarte sin avhandling for graden ph.d den 22. juni 2018:

The prevalence and prognostic significance of endocrinology-related biomarkers in non-small cell lung cancer

Hovedveileder: postdoktor Samer Al-Saad, Institutt for medisinsk biologi, Translasjonell kreftforskningsgruppe, UiT - Norges Arktiske Universitet. Klinisk Patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge

Lungekreft representerer en global helseutfordring, og er ansvarlig for over 1,6 millioner årlige dødsfall på verdensbasis (1). Forbedring av diagnostikk og håndtering av sykdommen er essensielt for å endre den dårlige prognosen assosiert med sykdommen.

Ikke-småcellet lungekreft er den største histologiske undergruppen av lungekreft. Kjønnss-avhengige ulikheter i overlevelse og prognose er observert i gruppen av ikke-småcellet lungekreftpasienter. På bakgrunn av dette har forskere fokusert på hormoner som potensielle bidragsyttere til sykdommen (2). Vi ønsket å utforske prevalensen og den prognostiske betydningen av kjønnshormonreseptorene progesteronreseptor (PR), østrogen reseptor alfa (ERα) og beta (ERβ) og enzymet aromatase (AR), ansvarlig for østrogensyntesen i perifert vev, i vår kohort med ikke-småcellet lungekreft som hadde gjennomgått kirurgisk behandling. Videre ønsket vi å utforske den prognostiske rollen til microRNA clusteren miR 143/145, som er rapportert assosiert med østrogene signalveier (3). Ved hjelp av immunhistokjemi og *in situ* hybridisering på våre vevsmatriser, utarbeidet fra resektert tumorvev, analyserte vi uttrykket av kjønnshormonreseptorer og microRNA i tumorens epitelceller og støttevevsceller (stroma). Våre resultater viste at høyt stromalt uttrykk av PR var forbundet med en fordelaktig prognose i kvinnelige og mannlige pasienter med ikke-småcellet lungekreft (HR 1.74; P=0.007). Høyt PR uttrykk i tumorens epitelceller var

forbundet med en dårligere prognose i kvinnelig pasienter (HR: 3,46; P=0.001).

Videre viste vi at et høyt uttrykk av AR i tumorens epitelceller var assosiert med en dårligere prognose for kvinner og menn (HR: 1.55; P=0.017) og at et høyt uttrykk av ERβ i tumorens epitelceller var forbundet med en dårlig prognose for kvinnelige pasienter (HR: 3.03; P=0.005). Et høyt uttrykk av miR-143 i tumorens støttevevsceller var forbundet med en fordelaktig prognose for kvinnelige lungekreftpasienter (HR: 0.53; P=0.019). Uttrykk av miR-145 i stromale støttevevsceller var assosiert med en fordelaktig prognose i mannlige lungekreftpasienter (HR: 0.53; P=0.021).

I funksjonelle cellelinjestudier demonstrerte vi at microRNA clusteren 143/145 hemmet tumorvekst ved å bremse både migrasjon samt proliferasjon av ikke-småcellet lungekreftcellelinjer.

Som konklusjon avslørte vi både en kjønnsavhengig og en celle-spesifikk prognostiske rolle hos de undersøkte biomarkørene. Kliniske studier er nødvendig for å utforske en potensiell prediktiv rolle for disse markørene i ikke-småcellet lungekreft.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5).
2. Stabile LP, Burns TF. Sex-Specific Differences in Lung Cancer. *Gender, Sex Hormones and Respiratory Disease: Springer*; 2016. p. 147-71.
3. Spizzo R, Nicoloso M, Lupini L, Lu Y, Fogarty J, Rossi S, et al. miR-145 participates with TP53 in a death-promoting regulatory loop and targets estrogen receptor-α in human breast cancer cells. *Cell death and differentiation*. 2010;17(2):246.

Disputaser UiB



Henriette Christie Ertsås disputerte fredag 06 april 2018 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen:

The effects of ageing on microenviron-ment-contextual epithelial cell signaling

Hovedveileder: Professor James B. Lorens, Institutt for biomedisin, Universitetet i Bergen

Sammendrag

Kvinner som får en brystkreftdiagnose i Norge er gjennomsnittlig 62 år. Det er mutasjoner i genene våre som forårsaker kreft, men også andre faktorer inkludert aldring, spiller inn.

Denne avhandlingen introduserer en ny målemetode som gjør det mulig å studere cellenes evne til å kommunisere med omgivelsene. Ved hjelp av metoden har kandidaten kartlagt aldersbestemte forandringer i melkekjertelcellene. Mikromiljøet er cellens umiddelbare nabolag i vevet, og består av naboceller, fiberproteiner og signalmolekyler. Cellene i brystets melkekjertel produserer melk under amming og er regulert av hormoner gjennom hele livet.

I overgangsalderen endres mikromiljøet i brystet. Vi målte hvordan melkekjertelceller responderer på instruksjer. Våre data viser at melkekjertelcellene fra eldre kvinner har endret sin evne til å respondere på instruksjer fra mikromiljøet sammenlignet med celler fra yngre kvinner. Vi konkluderte at melkekjertelceller påvirkes av mikromiljøet de lever i.

Arbeidet viser dessuten at forandringene i aldrende melkekjertelceller hemmer normale, kreftbeskyttende mekanismer. Dette øker sjansen for at en kreftsvulst oppstår nettopp i et eldre mikromiljø.

Personalia

Henriette Christie Ertsås (f. 1974) har hovedfag molekylærbiologi fra UiB. PhD arbeidet ble utført ved institutt for Biomedisin og CCBIO, UiB, og på Lawrence Berkeley Lab, CA, US.



Henriette Aurora Selvik disputerte fredag 25.mai 2018 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen:

Cancer-Associated Ischemic Stroke:The Bergen NORSTROKE Study

Hovedveileder: Professor Halvor Næss, Nevrologisk avdeling Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen

Sammendrag

Hjerneinfarkt og kreftsykdom er ledende årsaker til dødelighet og sykelighet globalt. Hjerneinfarkt forårsakes av blodpropp i et blodkar i hjernen. Pasienter med kreft har økt risiko for å få hjerneinfarkt blant annet fordi kreft kan føre forandringer i blodet slik at det lettere dannes blodpropper.

Hjerneinfarkt og kreft deler flere risikofaktorer, som for eksempel fedme, diabetes type 2, høyt blodtrykk, røyking og inaktiv livsstil. Disse risikofaktorene vil alle kunne føre til en type betennelsestilstand i kroppen, inflammasjon, som også øker risikoen for både hjerneinfarkt og kreft.

Ved hjelp av data fra NORSTROKE-registeret, Haukelands omfattende hjerneslagregister, har Selvik kartlagt forekomsten av kreft hos pasienter med hjerneinfarkt og sammenliknet den med forekomsten av kreft i normalbefolkningen. Hun har også sammenliknet risikofaktorer, årsaker til hjerneinfarkt og prognose hos hjerneinfarktpasienter med kreft.

Sammenhengen mellom kreft og hjerneinfarkt har ikke vært undersøkt i Norge tidligere og det er sparsomme data også internasjonalt. Forekomsten av kreft-relatert hjerneinfarkt vil øke på grunn av at befolkningen blir eldre og delt risikofaktorprofil. Det er derfor viktig å få kartlagt problemet i en norsk befolkning, samt belyse hvordan man bør avdekke kreft hos slagpasienter på et tidlig tidspunkt.

Selvik viste at ved å bruke en kombinasjon av blodprøver (D-dimer og hemoglobin) og røykevaner i en skår kan nevrologer i Slagenheten avdekke hvilke pasienter med hjerneinfarkt som kan ha en aktiv underliggende kreft og

som derfor bør screenes for kreft. Ettersom lungekreft er en av de vanligste krefttypene forbundet med hjerneinfarkt, kan screening for eksempel være CT-bilder av lungene. Dette vil kunne avdekke kreftsykdom på et tidligere tidspunkt, noe som vil være av stor nytte for pasienten selv, pårørende og samfunnet.



Khadija El Jellas disputerte 28.09.2018 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen:

Carboxyl-ester lipase in human pancreatic disease:A study with focus on genetics, glycosylation and ABO blood groups

Hovedveileder: Professor Anders Molven, Gades laboratorium for patologi, Universitetet i Bergen og Avdeling for patologi, Haukeland Universitetssykehus

Sammendrag

Bukspyttkjertelkreft er en av de vanskeligste svulstene å behandle. I Norge er det blant alle former for ondartet sykdom bare kreft i lunge, tykktarm og prostata som nå tar flere liv enn kreft i bukspyttkjertelen. En av årsakene er til dette er at det store flertallet av dem som får påvist bukspyttkjertelkreft, ikke kan opereres fordi svulsten har vokst for langt ved diagnosetidspunktet. Legene mangler dessverre effektive tester for tidlig påvisning av denne aggressive kreftformen. Det er derfor et sterkt behov for å finne metoder som på et tidlig tidspunkt kan bidra til å plukke ut dem som har høyest risiko for bukspyttkjertelkreft.

Khadija El Jellas har i sin avhandling undersøkt om varianter av to gener, ABO og CEL, påvirker risikoen for kreft i bukspyttkjertelen. ABO-genet koder for en enzym som bestemmer om vi har blodtype A, B, AB eller O. El Jellas undersøkte et materiale av pasienter fra Vestlandet og fant at det å ha blodtype O gjorde at man hadde litt lavere risiko for å utvikle bukspyttkjertelkreft, mens de med blodtype A hadde høyere risiko for sykdommen. Når svulsten ikke kunne opereres, levde pasientene med blodtype O gjennomsnittlig noe lengre enn de andre.

CEL-genet gir opphav til karboksylester-lipase, et fordøyelsesenzym som produseres i bukspyttkjertelen.

El Jellas fant ikke holdepunkter for at genetiske varianter av CEL påvirker risikoen for bukspyttkjertelkreft eller at dette genet er aktivt i svulstvevet. Men et overraskende funn var at sukkermolekyler som gjenspeiler blodtypen, blir festet til CEL. Personer med blodtype A har derfor et litt forskjellig CEL-enzym enn dem med blodtype O. Dette tyder på at CEL har flere roller i kroppen enn bare å være et fordøyelsesenzym, og det er mulig at slike tilleggfunksjoner indirekte kan påvirke risikoen for bukspyttkjertelkreft.



Tor Audun Klingen disputerte tirsdag 20. februar 2018 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen:

Vascular invasion by tumor cells, and other prognostic factors in a population-based breast cancer study

Hovedveileder: Professor Lars A. Akslen, Gades laboratorium for patologi, Universitetet i Bergen og Avdeling for patologi, Haukeland Universitetssykehus

Sammendrag

Kreft kan medføre spredning via karbaner slik at sykdommen kan etableres i andre organer som metastaser. Ved brystkreft har det vært vist at kreftceller i kar har betydning for utvikling av metastaser og dårlig prognose, men det er gjort få studier som skiller mellom spredning av kreftceller via lymfebaner og blodbaner.Vi undersøkte en populasjonsbasert brystkreftserie fra Vestfold med klinisk og patologisk informasjon samt oppfølgingsdata. Dette var pasienter hvor svulstene var oppdaget ved screening eller i periodene mellom screeningintervallene, såkalt intervallkreft. Biomarkører for blodkar og lymfekar ble undersøkt i preparater fra opererte pasienter. Resultatene viste at funn av kreftceller i blodkar var sterkt assosiert med aggressive tumortrekk, intervallkreft og dårlig prognose sammenlignet med spredning via lymfekar. Det finnes en type makrofager (eller ”eteceller”) som er forbundet med dårlig prognose ved brystkreft. Disse såkalte tumorassosierte makrofagene var sterkt relatert til kreftceller i både blodkar og lymfekar. Både kreftceller i blodkar og mange tumorassosierte makrofager var vanligere å finne ved en variant av brystkreft som ofte er spesielt aggressiv, såkalt basaloid subtype. Elastose (oppnopning av elastiske bindevevsfibre) kan være en komponent i mikromiljøet omkring kreftcellene ved brystkreft. Vi fant at mye elastose var assosiert med god prognose og var

vanligere ved screeningkreft enn ved intervallkreft. Kanskje kan dette tyde på at elastose påvirker blodforsyningen i kreftsvulstene. Videre ble det også undersøkt en markør som ofte er positiv ved lungekreft, men som enkelte ganger kan være positiv ved brystkreft. Vi fant at tilstedeværelse av denne markøren ved brystkreft var forbundet med noe dårligere prognose. Studien har gitt økt kunnskap om forholdet mellom kreftceller og svulstenes mikromiljø, spesielt karbanene, ved brystkreft. Dette forholdet har betydning for hvor aggressivt svulstene oppfører seg, og hvordan det går med pasientene.



Havjin Jacob disputerte 21.juni 2018 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen:

Prognostic biomarkers in stage II and III colorectal cancer: A study with focus on microRNAs and S100A4

Hovedveileder: Professor Olav Dahl, Mohn Kreftforskningslaboratorium, Universitetet i Bergen

Sammendrag

Tykk- og endetarmskreft er en av de vanligste årsakene til kreftrelaterte død i utviklede land med 690.000 døde hvert år på verdensbasis. Primærtumors størrelse og eventuell spredning til lymfeknuter på diagnosetidspunktet brukes for å avgjøre behandlingsstrategi. Den vanligste kurative behandlingen er kirurgi, og aktuelle tilleggsbehandlinger er cellegift ved tykktarmskreft og ved endetarmskreft gis også strålebehandling. Omtrent 20-30% av pasientene opplever tilbakefall etter kirurgisk behandling. For å kunne unngå å gi unødvendig, potensielt skadelig tilleggsbehandling til pasienter som ikke trenger det, samtidig som risikopasienter får nødvendig behandling, må dagens klassifisering av pasienter forbedres. Prognostiske biomarkører vil kunne bidra til å gi riktig behandling til rett pasient. Studiene i Jacob sitt doktorgradsprosjekt er blant annet basert på microRNA (miRNA) som er gen-regulatorer og har en viktig rolle i utviklingen av forskjellige krefttyper. Jacob identifiserer en 16-miRNA signatur som kan klassifisere stadium II og III tykktarmskreft pasienter i grupper med lav- og høy risiko for tilbakefall. Pasienter med lav verdi av 16-miRNA signaturen fikk bedre femårs overlevelse sammenlignet med pasienter som har høy verdi av signaturen. I et annet arbeid indentifiserte Jacob ved

hjelp av dypsekvensering et panel av fire miRNA som en robust prognostisk markør i stadium II tykktarmskreft. Overlevelses-analyser viser at pasienter med lav verdi av panelet har bedre femårs overlevelse enn de med høy verdi. Funnene er verifisert i den internasjonale gen databasen (TCGA). Kandidaten analyserte også det kalsiumbindende proteinet, S100A4, som er lokalisert i kjernen i avanserte svulster fra tykk- og endetarmskreft i en pasientserie fra Oslo og en fra Bergen. S100A4 i kjernen var assosiert med dårligere prognose i pasienter med stadium II og III tykk- og endetarmskreft. Dette indikerer at S100A4 er et negativt prognostisk biomarkør i denne pasient pasientgruppen.



Synnøve Yndestad disputerte torsdag 19. april 2018 for ph.d.-graden ved Universitet i Bergen:

The role of PTEN, PI3K-Akt-mTOR signaling and pseudogene PTENP1 in breast cancer

Hovedveileder: Overlege Hans Petter Eikesdal, Mohn Kreftforskningslaboratorium, Universitetet i Bergen og Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus

Sammendrag

Ved kreftutvikling er vekstreguleringen i cellene forstyrret. PI3K-Akt-mTOR signalering er en viktig signalvei som fremmer cellevekst. Mange pasienter med brystkreft har svulster som er mutert i denne signaleringsveien. Mutasjoner i signalveien kan føre til kreft, men det er uavklart om feilregulert signalering kan forutsi om cellegift virker eller ikke. PTEN er en bremse på denne signalveien, og selv om PTEN sjelden er mutert i brystkreft, er PTEN ofte nedregulert i svulstene. Dette prosjektet har vist at selv om PTEN proteinet er fraværende kan det være et høyt nivå av PTEN-mRNA i brystkreftsvulstene. Brystkreftpasienter med svulster som hadde et høyt nivå av PTEN-mRNA hadde dårligere prognose, og da spesielt de som ikke hadde mutasjon i TP53-genet. Det finnes et PTEN-pseudogen, PTENP1. PTENP1 er et ikke-kodende RNA som har nesten samme gensekvens som PTEN. Det er tidligere vist at PTENP1-mRNA kan binde seg til mikroRNA som bryter ned PTEN, og dermed beskytte PTEN i prostatakreft og bremse cellevekst. Det ble undersøkt om PTENP1 har en funksjonell rolle i brystkreft.

Det viste seg at PTENP1 bremser vekst i østrogenreseptor negative celler, men tvertimot økte vekst i østrogen reseptor positivt. Betydningen av PTENP1 for å binde mikroRNA ser dermed ut til å være avhengig av hvilken type brystkreft man har. Det ble også vist at anthracyklin-cellegiftbehandling gir økt Akt-signalering ved brystkreft. Pasienter som hadde effekt av behandlingen hadde økt Akt i svulsten målt 24 timer etter første behandling, mens etter 16 uker var Akt lavere hos de fleste som hadde effekt av behandling. Økt Akt ble også observert i cellelinjer som var blitt gjort resistente mot antracyklin. Dette viser at det er en viktig forskjell på en akutt respons på behandling og senere utvikling av behandlingsresistens. Vi testet derfor en Akt-hemmer i en preklinisk studie og fant at Akt hemmere kan motvirke resistens når Akt hemmeren er gitt etter at kreftsvulsten har utviklet motstandsdyktighet mot antracyklin-behandling.



Stein-Erik Gullaksen disputerte fredag 23. mars 2018 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen:

Single cell signalling and immune profiles in chronic myeloid leukaemia

Hovedveileder: Professor Bjørn Tore Gjertsen, Centre for Cancer Biomarkers CCBIO, Universitetet i Bergen

Sammendrag

Massecytometri er en ny teknologi som muliggjør 50 ulike målepunkt på hver enkeltcelle, noe som er en dramatisk økning fra dagens etablerte teknikker. Framskrittet ligger i at antistoffer, som gjenkjenner bestemte proteiner i celler, er merket med metallatomer som telles av et svært nøyaktig massespektrometer. Ettersom bestemte proteiner er uttrykt på bestemte celler, og ved bestemte cellulære prosesser, kan denne teknologien kartlegge både identiteten til celler og hvilken prosesser som er i aktivitet inne i cellen. Stipendiat Gullaksen har etablert et panel av antistoffer for analyse av perifert blod leukocyter samlet fra pasienter med kronisk myelogen-leukemi (KML). KML rammer omtrent 50 pasienter i året i Norge, men har en spesielt effektivt tablett-behandling med tyrosin-kinase-hemmer. Antistoffpanelet muliggjør en kartlegging av de aller fleste syke og friske celletyper i blodprøven, og kan samtidig beskrive de indre signalprosessene i enkeltceller. Ved å undersøke blodprøver samlet fra pasienter i internasjonale kliniske studier, har Gullaksen kartlagt endringer som

skjer i hver enkeltcelle når pasienten starter behandling med tyrosin-kinase-hemmer. På denne måten kan metoden anvendes for å finne tegn på terapieffekt etter få dager på den effektive medisinen. Gullaksen tror at denne metoden i framtiden kan bli svært verdifull for både diagnostisering og overvåkning av pasienter med KML.



Emilia Hugdahl disputerte fredag 20. april 2018 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen:

Prognostic and molecular markers in primary and metastatic cutaneous melanoma

Hovedveileder: Professor Lars A. Akslen, Gades laboratorium for patologi, Universitetet i Bergen og Avdeling for patologi, Haukeland Universitetssykehus

Sammendrag

Melanom (føflekkreft) er den mest alvorlige formen for hudkreft. Hvert år får ca. 2100 personer påvist melanom i Norge, en forekomst som er blant verdens høyeste. De fleste som får behandling i tidlig stadium er varig friske, men ved sykdom med spredning er prognosen dårlig. I Norge er melanom årsak til ca. 330 dødsfall per år. Det er behov for mer kunnskap om sykdommens biologi både i tidlig og avansert stadium, for bedre å kunne forutsi forløp og overlevelse, samt identifisere nye målrettede behandlingsmuligheter. I dag er tykkelsen av svulsten og mikroskopisk sårdannelse (ulcerasjon) i tumoroverflaten de to viktigste kjente prognostiske faktorene ved sykdom i tidlig stadium. I avhandlingen ble prognostisk verdi av ulike molekylære og tumor-biologiske markører undersøkt i primære melanom og metastaser (spredningssvulster) fra disse. Det ble funnet en assosiasjon med redusert overlevelse for primære melanom med positivt BRAF-V600E-proteinuttrykk, positivt TERT protein uttrykk, positivt UPAR-proteinuttrykk og økt antall nydannede blodkar. I lymfeknute-metastaser var histologisk vevsdød (nekrose) assosiert med redusert overlevelse. Videre ble det demonstrert at TERT mutasjons-status endret seg fra primær til avansert stadium av melanom hos en fjerdedel. Resultatene i denne avhandlingen viser at biomarkører kan benyttes for å vurdere svulstenes aggressivitet og forutsi overlevelse ved melanom. Dette vil kunne få betydning for pasientbehandling.



Einar Elvbakken Birkeland disputerte torsdag 12. april 2018 for ph.d.-graden ved Universitet i Bergen:

Genomic evolution and therapy resistance in melanoma and breast cancer

Hovedveileder: Professor Per Eystein Lønning, Mohn Kreftforskningslaboratorium, Universitetet i Bergen og Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus

Sammendrag

Til tross for utvikling av nye medikamenter og en stadig forbedring i behandlingen av kreft, er utvikling av behandlingsresistens svært utbredt. Konsekvensen av dette er i mange tilfeller fatal. Vår forståelse av årsakene til utviklingen av behandlingsresistens er mangelfull, men både empirien og teoretiske modeller tilsier at kreftcellers progresjon mot behandlingsresistens er en evolusjonær prosess hvor resistensassosierte egenskaper hos kreftcellene blir selektert gjennom behandling. I studiene doktorgraden er basert på har kandidaten undersøkt vev hentet fra melanom- og brystkreftsvulster ved å kartlegge mutasjoner og uttrykk av kreftsvulstenes arvemateriale. I melanom ble det vist at økt uttrykk av visse gen som er hyppig mutert er assosiert med dårligere respons på behandling og kortere overlevelse. En inngående kartlegging av arvestoffets utvikling i og mellom melanommetastaser viste tydelige mønster på tvers av pasienter som innebar en opphopning av mutasjoner forårsaket av UV-stråling og akkumulering av spesifikke kreftfremmende mutasjoner før spredning av kreften, men forholdsvis små forskjeller mellom forskjellige svulster fra samme pasient. Behandling med cellegift og stråling ble i noen (men ikke alle) tilfeller funnet å bidra til nye mutasjoner i kreftcellenes arvemateriale. Analyser av brystkreftsvulster viste hvordan uttrykk av arvematerialet som ikke produserer proteiner, såkalt ikke-kodende RNA, er relatert til andre viktige parametere i brystkreft. Det ble også vist at uttrykk av ikke-kodende RNA kan være relatert til prognose og behandlingseffekt. Doktorgraden bidrar til forståelsen av samspillet mellom kreftsvulsters genetiske progresjon og deres utvikling av behandlingsresistens.



Maria Paula Ramnefjell disputerte tirsdag 10. april 2018 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen:

Prognostic biomarkers and clinico-pathologic characteristics in non-small cell lung cancer. A study with special focus on tumor-vascular interactions

Hovedveileder: Professor Lars A. Akslen, Gades laboratorium for patologi, Universitetet i Bergen og Avdeling for patologi, Haukeland Universitetssykehus

Sammendrag

Lungekreft er en vanlig kreftform hos både menn og kvinner. Til tross for flere nye behandlingsmuligheter de siste årene er dødeligheten fortsatt høy. Det er således et tydelig behov for nye og bedre biomarkører som kan bidra til målrettet valg av optimalisert behandling. I dette forskningsprosjektet er det undersøkt ulike trekk ved lungekreft-svulster, blant annet vekst av kreftceller inn i blodkar og lymfebaner, som et tidlig tegn på spredning. Det ble funnet at slike forandringer har stor prognostisk verdi, spesielt i de to største undergruppene av ikke-småcellet lungekreft; adenokarsinom og plateepitelkarsinom.

Videre ble det sett på uttrykk i kreftcellene av proteinmarkører som tidligere har vist seg å ha en funksjon i forhold til svulstenes evne til å invadere omgivende vev og spre seg til andre deler av kroppen. Vi fant at lavt uttrykk av et av disse proteinene, SerpinB2, var assosiert med dårligere overlevelse for pasientene. Nydannelse av kar (angiogenese) har vært assosiert med tumorvekst og spredning i mange kreftformer, inkludert lungekreft. I dette prosjektet ble det funnet at en ny markør for aktiv dannelse av blodkar (Nestin-Ki67) i adenokarsinomer, uttrykt som vaskulær proliferasjonsindeks, var assosiert med aggressive tumor-karakteristika slik som infiltrasjon i blodkar. Høy vaskulær proliferasjonsindeks var assosiert med dårligere lungekreft spesifikk overlevelse. Funnene har gitt økt kunnskap om lungekreft, og studiene kan bidra til økt forståelse av samspillet mellom tumorceller og det omgivende mikromiljøet.

Viktig Nobelpris innen fysiologi eller medisin for «Onkologisk behandling»

Nobelprisen i fysiologi eller medisin blir utdelt av det svenske Karolinska Institutet til forskere og leger som arbeider eller har arbeidet med ulike felt innen fysiologi eller medisin. Viktige forskningsbidrag utmerkes med en av fem priser utdelt av Nobelstiftelsen etter ønske fra testamentet til Alfred Nobel. Prisen kalles ofte bare nobelprisen i medisin, men Nobel presiserte at prisen skulle tildeles bidrag innen «fysiologi eller medisin» i sitt testamente (1).

Erlend Tenden Øverbø, konst.overlege, OUS

Nobelprisen innen fysiologi eller medisin har vært utdelt nærmest årlig siden 1901. Til tross for at vi siden da har vært vitne til store steg innen tumor-kirurgi, utvikling av stråleterapi og oppdagelsen av kjemoterapi, har ingen forskere mottatt denne prisen for utvikling/oppdagelser innen onkologisk behandling – før nå.

Nobelprisen innen fysiologi eller medisin i 2018 ble delt likt mellom James P. Allison og Tasuku Honjo for deres forskning på immunforsvarets mekanismer, som ledet til oppdagelsen av immunterapi. James P. Allison (f. 1948) har siden 2012 vært professor ved University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston og er tilknyttet Parker Parker Institute for Cancer Immunotherapy. Tasuku Honjo (f. 1942) er utdannet lege har vært professor og dekan ved Kyoto University (2).

Kreftceller er som oftest muterte celler. Immunforsvaret har som oppgave å drepe slike celler. Kreftcellene har imidlertid utviklet ulike forsvarsmekanismer. En av teknikkene kreftcellene bruker, går ut på å bruke immunforsvarets egne bremsemekanismer til å svekke det. Nobelprisvinnerens arbeid går i stor grad ut på å finne disse bremsene, slik at vi kan skru dem av og la immunforsvaret gjøre jobben sin mot kreftcellene. Omtrent samtidig oppdaget James P. Allison og Tasuku Honjo to proteiner, som fungerer som slike bremsere (3). Proteinene oppdaget av Allison, CTLA-4, er involvert i

antigenpresentasjonen og dermed opptreningen av immunforsvaret, mens proteinet oppdaget av Tasuku, PD-1, er involvert i cytotoksiske T-lymfocytters angrep på kreftceller etter at de er opptrent.

Anna Winge-Main, onkolog ved OUS, forklarer immunterapi godt og kortfattet i sin artikkel i Onkonytt, «Immunterapi i behandling av malignt melanom og håndtering av bivirkninger», publisert 5 mars 2018:

-Immunterapi har medført et paradigmeskifte i kreftbehandling de siste par årene. Med antistoffer mot cytotoksisk T-lymfocytt antigen- 4 (CTLA-4), programmed cell death-protein 1 (PD-1) eller dens ligand (PD-L1), potensiéres kroppens eget immunforsvar i reaksjonen mot kreftceller. Behandlingen har vist seg meget effektiv mot en rekke kreftformer og er i Norge godkjent for behandlingen av malignt melanom, ikke-småcellet lungekreft, nyrekreft, hodehalskreft og Hodgkin's lymfom (4).

Til Nobelkomiteen sa Allison at han er «beæret og ydmyk over å motta prisen». Honjo uttalte seg slik; «Jeg vil fortsette med min forskning, slik at immunterapien kan redde flere kreftpasienter enn noensinne før» (5). Det er gledelige ord for framtidens pasienter – og onkologer.

Kilder:

1. https://no.wikipedia.org/wiki/Liste_over_nobelprisvinnere_i_fysiologi_eller_medisin
2. <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2018/10/01/nobelpris-til-forskerne-bak-immunterapien/> av Lisbeth Nilsen. Dagens Medisin Publisert: 2018-10-01 13.31
3. og 5. <https://forskning.no/medisiner-kreft-medisinske-metoder/arets-nobelpris-i-medisin-gar-til-forskere-som-oppdaget-immunterapi-mot-kreft/1244205> av Elise Kjørstad og Eivind Nicolai Lauritsen
4. <https://onkonytt.no/immunterapi-i-behandling-av-malignt-melanom-og-handtering-av-bivirkninger/>



James P. Allison og Tasuku Honjo

Kong Olav Vs kreftforskningspris

Gjengis med tillatelse fra Kreftforeningen



Kreftforskningsprisen 2018 til Vessela Kristensen

– Det meste ligger foran meg

– Jeg tror en god forsker må ha det en god borger må ha: Nysgjerrighet på hvordan ting egentlig er, og evnen til å se gjennom flere lag av sannheter og muligheter til man forstår hvordan det hele virkelig henger sammen.

Av Øyvind Rolland, kommunikasjonsrådgiver Kreftforeningen

– Gratulerer Vessela, så fantastisk hyggelig! Vi må feire en dag!

Jeg har møtt professor Vessela Kristensen på Avdeling for biostatistikk ved Universitetet i Oslo, og skal få sitte på med henne til Ahus i Lørenskog, hvor hun tilbringer det meste av forskningstiden sin. Men også vinnere av Kong Olav Vs kreftforskningspris må ha drivstoff, og mens hun fyller hybridbilen med den ene hånda tar hun imot gratulasjonsklem fra en tidligere kollega med den andre.

Selv mangler Vessela Kristensen sjelden drivstoff, men innrømmer gjerne at Kong Olav Vs kreftforskningspris var en skikkelig vitamininnsprøyting. Da generalsekretær Anne Lise Ryel ringte for å overbringe beskjednen, satt Kristensen på kontoret sitt med en konsulent. Hun var heldigvis ikke alene.

– Jeg hadde besøk av en sympatisk fyr som har holdt et kurs om hvordan vi skal organisere tiden vår bedre, sier hun når vi har kommet oss på ut på ringveien. – Jeg har invitert ham til utdelingen, for han var så rørt, og det var så hyggelig at han var der sammen med meg.

Hvorfor?

– Jo, slik at noen kunne fortelle meg en dag at det var *real*, at det faktisk har skjedd.

Hva var reaksjonen din da Anne Lise Ryel ringte?

– Jeg hadde en kontrakt om forskningspenger som ventet på signatur fra meg, jeg ville se nøye på den, og nå var jeg blitt forsinket. Så jeg tenkte, wow, har de fått Ryel selv til å ringe meg for å si at jeg må underskrive kontrakten?!

Du trodde hun ringte for å purre?

– Ja, ler Kristensen. – Men det var veldig hyggelig å snakke med henne – jeg tror jeg holdt henne veldig lenge på telefonen.

Olympiske dimensjoner

Da Ryel ringte, befant landet seg i en olympisk rus. Norske utøvere høstet medaljer hver dag.

– Vet du, jeg fikk en litt sånn olympisk følelse selv, sier Kristensen.



– Vi prøver å finne markører, enten i svulst eller fra blod, slik at vi, ut fra alle som har samme karakteristika og har fått et gitt medikament tidligere, kan si hvem som vil og hvem som ikke vil ha nytte av et bestemt legemiddel. Foto: Nicki Twang

Du var on top of the world?

– Yes! Man holder seg jo gående med å tenke at det beste ligger foran seg, ikke sant. Men så, med OL og alle disse unge guttene og jentene som var så rørt, man lever jo litt med dem. Og det slo meg at nei, det er ikke sånn at man kan oppleve alt, jeg kan aldri bli olympisk mester for eksempel.

Men betyr dette at du er på høydepunktet av karrieren?

– Nei, jeg tror ikke det. Jeg lever i den tanken at det meste ligger foran meg. Jeg tror absolutt at det beste kommer.

Veien til kreftforskning

Midt på nittitallet, etter ti års studier og jobb i Praha, sa Kristensen opp jobben, solgte bilen og la på mange måter bak seg alt hun hadde fått til. Hun skulle ta en sjanse, Norge skulle bli neste kapittel. Men at hennes utkårede ventet på henne i Oslo, var ikke grunn god nok for norske myndigheter; visumsøknaden ble avslått og julen 1995 tilbragte hun hjemme hos foreldrene i Bulgaria, i tvil om hun hadde spilt kortene sine riktig. Hva nå?

– Det var dramatisk. Jeg tror jeg til slutt reiste på turistvisum, forteller Kristensen med et lite rist på hodet. Reiste gjorde hun, og med mye kunnskap og litt flaks kunne karrieren fortsette.

Veien til kreftforskningen kom via toksikologien, læren om giftige stoffer. I Praha studerte Kristensen enzymene i kroppen som bryter ned slike stoffer. Enzymene er aktive i forskjellig grad hos forskjellige mennesker, noe som viste seg å være genetisk betinget. Slik ble Kristensen genetiker, og siden noen av stoffene hun studerte også kan være kreftfremkallende, fikk hun sin første postdok fra Kreftforeningen ved Institutt for kreftforskning ved Radiumhospitalet.

Det var gjennom toksikologien hun fant veien til det kollega og professor Dag Undlien har kalt «den enkleste formen for historiske trykkfeil i genomet». I den store genboka til hver og en av oss er egenskapene våre skrevet inn med tre milliarder nukleotider av i alt fire slag: A, G, C, T. De

utgjør bokstavene i DNA-alfabetet, og det er variasjonene i enkeltbaser i DNAet – ca 10 millioner i alt – som gjør oss forskjellige fra hverandre. På engelsk kalles enkeltbasene *single nucleotide polymorphisms*, forkortet SNP. I norsk tale har de kjælenavnet *snipp*, som i sirupsnipp, og for Kristensen var det snippene som var veien inn i en lang forskerkarriere her i Norge.

– Da jeg banket på døra på Radiumhospitalet, traff jeg en som var veldig interessert i disse snippene. Hun hadde akkurat mistet noen i forskningsgruppen sin som hadde vært opptatt av de samme tingene, og der kom jeg, forteller Kristensen.

Det brant i øynene hennes

Damen som åpnet døren for en forskerkarriere i Norge var Anne Lise Børresen Dale, en av landets fremste kapasiteter på geners betydning for disposisjon, utvikling og forløp av kreft. Året før, i 1994, hadde hun selv blitt tildelt Kong Olav Vs kreftforskningspris.

– Min flaks i livet var nok at jeg møtte henne, sier Kristensen.

– Jeg må ha vært *such a wildcard*, og allikevel valgte hun å støtte meg...

Du hadde jo en doktorgrad?

– Jo, men i 1995, når du kom fra Øst-Europa – du var ikke en stjerneforsker da.

Det var vel noe ved deg, da?

– Altså, hun handlet like mye med hjertet som med hodet, og det har jeg fått med meg som en slags visdom fra Anne-Lise, at du kommer bare et stykke med «smart» – du må ha hjertet med deg også. Jeg har fått veldig mye støtte av henne og mange andre gjennom alle disse 20 årene. Hun hadde ubetinget tro på meg, og jeg vil veldig gjerne gi noe tilbake, sier prisvinneren.

– Hun hadde en helt spesiell glød. Det brant i øynene hennes. Slik beskriver Børresen Dale selv sitt førsteinntrykk av den unge bulgarske forskeren med fersk doktorgrad fra Universitetet i Praha.

– Den samme gløden har hun forresten fremdeles, forteller hun.

Børresen Dale er full av lovord over sin mangeårige kollega: «Et oppkomme av ideer», en «scientific mind av de sjeldne», «en stor inspirasjonskilde».

– Også har hun et østeuropeisk temperament som er spennende, legger hun til.

Hun snakker rett fra levra?

– Helt klart!

Børresen Dale forteller om flere tilfeller på konferanser i USA der de to har kjørt i samme bil og glemt å ta av motorveien – ikke i mangel på retningssans, men fordi samtalen har tatt overhånd.

– Vi sitter og diskuterer, og så har hun denne evnen til å komme med historiske paralleller og kulturelle bakgrunner som er fascinerende, og da har ofte resultatet vært at vi har kjørt feil, ler Børresen Dale.

Men hva betyr det at hun har en ekte scientific mind?

– Det er science hun brenner for. Etter at vi hadde jobbet sammen i mange år på Institutt for kreftforskning ved Radiumhospitalet, skulle hun videre til Ahus. Da tenkte jeg at det kom til å bli veldig godt for henne, nå kunne hun fri seg fra meg. «Det er jo ikke det jeg vil, vi skal fortsette å samarbeide» sa Vessela da. Det er alltid vitenskapen og hva vi kan oppnå som kommer i første rekke for Vessela, forteller Børresen Dale.

Genregulering på alle nivåer

Etter flere år med egen forskningsgruppe ved Institutt for kreftforskning (IKT), gikk veien videre til Ahus. Det er også dit vi er på vei i Kristensens bil. Praten sitter løst, men midt i et resonnement blir hun stille.

– Jeg må konsentrere meg litt. Hvis vi ikke tar av riktig her, må vi kjøre helt til Ryen før vi får snudd igjen. Det har skjedd meg flere ganger, ler hun.

Snart sitter vi ved et hjørnebord i en nesten tom sykehuskantine. Praten kan fortsette.

 Snippene må knyttes til en biologisk funksjon



Vessela Kristensen mottar Kong Olav Vs Kreftforskningsprisen. Foto: Jorunn Valle Nilsen

Da Kristensen fikk jobb ved Institutt for kreftforskning i 1995, befant hun seg på en avdeling hvor det foregikk mange studier på svulster, og hun kunne koble informasjon om variasjoner i enkeltbaser i DNAet med diverse tumoregenskaper. Det viste seg at snippene var viktige for i hvor stor grad noen gener er uttrykt, det vil si hvor mye aktivitet vi har i gitte enzymer og signalmolekyler. Noen av genproduktene viste seg å være viktige i utviklingen av kreft, andre i responsen på behandling.

– Med mindre du kan knytte snippene til en biologisk funksjon, skjønner du ingenting av dem. Men det var nettopp de biologiske funksjonene som Børresen Dale og hennes gruppe var veldig sterke på. Min forskning kunne vokse videre sammen med dem, forklarer hun.

Etter hvert så hun betydningen av å studere flere snipper samtidig, hvilket på 90-tallet var både teknologisk og statistisk krevende. Kristensen slo seg sammen med en av grunnleggerne bak selskapet Illumina som utviklet teknologi for en av de første kartleggingsmetodene av all informasjonen som ligger i arvematerialet i DNAet i en celle. Teknologien er fortsatt gjeldende i dag.

I flere publikasjoner viste Kristensen hvordan mange snipper utøver sin effekt gjennom ulike former for regulering av genuttrykk. Erkennelsen av at variasjoner i enkeltbaser i DNAet resulterte i forandringer i genetiske uttrykk, ledet til nye forskerspørsmål, og Kristensen fortsatte å studere enkeltstående *snipper* sammen med avvikende kopitall, mRNA-uttrykk og DNA-metylering.

Nye funn fortsetter å komme for dagen. Listen over publikasjoner er lang.

Hva er hovedtemaet i forskningen din så langt?

– Et hovedtema nå, etter å ha publisert så mye på så mange forskjellige molekylære nivåer, er hvordan alt henger sammen. Mye av det vi oppdager gjenspeiler det samme prinsippet og den samme biologien, bare at vi ikke ser det klart. Så jeg må dessverre si at jeg fortsatt må jobbe for bedre å forstå mine egne resultater, sier Kristensen.

Hun forteller at all hennes forskningsinnsats er bundet sammen i et ønske om å forstå hva som skjer med genreguleringen på alle forskjellige nivåer i en celle: hva som gjør at den blir til en kreftcelle, til en voksende kreftcelle, til



Storskalaanalyser gir enorme muligheter

en invaderende kreftcelle og til en kreftcelle som blir resistent mot behandling.

Omics

I nominasjonen av Vessela Kristensen til Kong Olav Vs kreftforskningspris blir det pekt på utstrakt bruk av matematiske modeller for storskalaanalyse – såkalt omics-teknologi – i kreftforskningen.

Omics?

– Alle studier av DNA har i mange år foregått på enkeltgennivå. På 2000-tallet kom det som var banebrytende, nemlig at dette lot seg gjøre på alle gener samtidig. Det er det *genomics*-begrepet beskriver, forklarer Kristensen.

– Så er det annen omics, fortsetter hun. – Det er slik at DNA må bli til messenger RNA (mRNA) før det kan bli til protein. Det å studere mRNA er egentlig å gå gjennom hele genomet og ta for seg alle forandringene og se hvor mye RNA som kommer fra de ulike områdene. Den typen studie kaller vi *transcriptomics*. Når vi ser genomics og transcriptomics samtidig, finner vi ikke bare strukturelle forandringer på DNA-nivå, men også hvilke av dem som har betydning. Alle disse prosessene studerer vi i kretceller fra en svulst, forteller Kristensen.

Det stopper ikke der. Også *epigenetikken* inngår i de store datasettene Kristensen og hennes kollegaer studerer. Det er genene som inneholder informasjon om egenskapene en organisme potensielt kan ha, men epigenetiske mekanismer styrer om egenskapen kommer til uttrykk eller ikke. Epigenetikk beskriver en kjemisk modifikasjon – såkalt DNA-metylering – som kan oppstå på et gen. Når det skjer, kan det innebære at genet blir slått ut, at genproduktet er borte.

Enorme datasett

– Grunnen til at dette blir matematikk til slutt er at vi studerer alt sammen på helgenombasis. Hele genomet består av litt over 20 000 gener og 3,14 billioner enkeltbaser. Kun den siste generasjon teknologi som heter *deep sequencing* gjør det mulig å dekke det hele og virkelig lese alle basene, bokstav

etter bokstav. Når du skal studere snipper ender du fort opp med 1,5 millioner datapunkter for hver pasient. Prober, som avslører duplikater og slikt, gir tusenvis av andre datapunkter. Legger du til det vi kaller kodende og ikke– kodende DNA har vi omkring 65 000 datapunkter til. I genomet har vi studert hvor omtrent 450 000 steder metylering kan oppstå, der har vi altså ytterligere 450 000 datapunkter. For hver eneste svulst har jeg en tabell med alle disse dataene. Ganger du informasjonen med 2000 pasienter ... ja, da skjønner du hvorfor du fant meg på Avdeling for medisinsk biostatistikk, sier prisvinneren og ler.

Et nytt paradigme

De ulike feilene dere finner i de store analysene utgjør ulike angrepspunkt for behandling, for gjenoppretting?

– Ja, helt riktig.

Det er dette som er presisjonsmedisin?

– Vel, jeg har ikke kommet til presisjonsmedisin riktig ennå, sier Kristensen.

– Så langt har jeg beskrevet prinsippet, alt vi gjør på helgenombasis. Vi gjør alt dette fordi vi ikke vet hvor vi skal lete. F Deretter kan vi begynne å se signalveier som ikke er koblet eller som er koblet feil.

Kristensen sammenlikner med en bil som består av en mengde koblinger som må være riktig utført for at bilen skal fungere som vi ønsker.

– I analysen av alle dataene finner vi kanskje en signalvei som består av 50 eller kanskje bare 5 gener. Da er poenget å fikse akkurat den feilen, og det er mot disse viktige genene behandlingen må rette seg inn. Dette er et paradigmeskifte i kreftbehandlingen – fram til nå har det jo vært at du dreper alt og håper på det beste, forklarer Kristensen, og legger til at heller ikke målrettet behandling er uten problemer.

– Naturen har sikret seg slik at hvis noen signalveier svikter, er det andre som stiller seg til rådighet, noe en kreftcelle vet å utnytte.

Translasjonsforskning

I dag er Kristensen professor ved Medisinsk fakultet ved Universitetet i Oslo og ved Avdeling for klinisk molekylærbiologi (EpiGen) ved Ahus, i tillegg til at hun leder sin egen gruppe ved Avdeling for genetikk ved Institutt for kreftforskning ved Radiumhospitalet. I de senere årene har hun deltatt i flere translasjonelle prosjekter i samarbeid med kreftavdelingene ved OUS og Ahus, deriblant den kliniske EMIT-studien som springer ut fra Regionalt nettverk for brystkreftforskning, og som har som mål å forbedre brystkreftdiagnostikk og behandlingsstrategier.

Kristensen tror alle som driver med medisinsk forskning har et stort ønske om å bidra til noe stort og viktig: tidlig diagnose, mindre lidelse, raskere helbredelse, å kunne leve livet videre.

– Det kom en bestilling fra en stortingsrepresentant i Aftenposten for noen uker siden: «Vi bruker over to milliarder i året på kreftlegemidler. Vi må vite om det virker». Det er et viktig sosialøkonomisk spørsmål, som hvis det besvares riktig har umiddelbare konsekvenser for samfunnet. Jeg vil også vite hvorfor det virker, og hvorfor det virker hos noen og ikke hos andre, og hvordan jeg kan vite det på forhånd slik at alle får riktig behandling fra starten av. Det tar tid, men vil ikke bare innebære kartlegging av utgiftene, men på sikt også spare både liv og penger. Spørsmålene er enkle, men de krever lange studier, mye prøving og feiling, litt flaks, og mye forståelse av basale biologiske mekanismer på både celle- og organnivå. I en verden av resultatorienterte mål på rask levering i både politikk og økonomi, er det en fare for at translasjonell forskning også blir styrt mot kortsiktige mål. Jeg vil si at all god forskning blir translasjonell til slutt; så lenge det forskeren har funnet viser seg å være sant, vil det flytte (translatere) oss nærmere en samfunnsnyttig bruk, mener Kristensen.

Nysgjerrighet, glede og galskap

– Jeg tok med meg hele gruppen på Kreftforeningens tildelingsarrangement i høst. Stipendiatene mine fortalte

etterpå at det nesten er litt skummelt å se hvordan alle millionene er samlet inn av bøssebærere og andre. Det er stor motivasjon – man må på en måte gi noe tilbake. På hver og en av oss ligger et sånt ansvar, sier Kristensen

Hva er den viktigste drivkraften din?

– Si det. Jeg vil selv gi det jeg jobber med videre til studentene og stipendiatene våre. Jeg tror drivkraften er en blanding av genuin interesse om det vi ikke vet noe om, et ansvar for stipendiatene, pasientene og den økonomiske støtten, et oppdratt instinkt til å gjøre jobben ferdig, galskap nok til å gå videre selv når det ikke ser lovende ut, og glede f over det jeg og de rundt meg klarer å oppnå eller forstå, sier Kristensen.

På kort sikt har årets prisvinner som mål å hjelpe flere av de unge, talentfulle og driftige forskerne hun omgås med å etablere egne karrierer.

– Forskningen må pleie sine beste. Jeg har selv fått mye hjelp og håper å klare å gi den tilbake til de som kommer etter meg.

Hun mener selv hun er sterkest på kort sikt, og sammenlikner seg med en tennisspiller som kjemper om hver neste ball.

– Det fungerer tydeligvis, smiler hun. Hvis jeg skal sette meg et mål på lang sikt, må det være å løse kreftens gåter og forske oss ut av jobb, vi kreftforskere. Da kan vi forske på blomster og insekter, og Anne-Lise Ryel kan lede The Botanical and Entomological Society i stedet. Hvis man først skal drømme, må man drømme stort, ikke sant? Jeg blir fortsatt med i foreningen uansett hva den heter. Støtten jeg har fått derfra opp gjennom årene har betydd mye for meg. Det samme har nettverket av pasienter, leger og alle fantastiske, fargerike og sterke mennesker som har inspirert meg og gitt meg tilhørighet og trygghet.



Drivkraften nå er å hjelpe unge forskere fram

Kolbjørn Brambanis kreftforskningsstipend 2018

Kolbjørn Brambanis var en forretningsmann som selv ble rammet av kreft og som medførte at han falt bort. Brambanis var svært opptatt av å bidra til at kreftforskning og kreftbehandling skulle utvikles videre og hadde et spesielt ønske om at barn med kreft kunne få nytte av dette. Kolbjørn Brambanis legat for kreftforskning ble av den grunn stiftet i 2012.



Kolbjørn Brambanis legat for kreftforskning, i samarbeide med Onkologisk Forum, deler årlig ut et kreftforskningsstipend pålydende 200 000 kroner.

Styret i Kolbjørn Brambanis legat for kreftforskning har utarbeidet følgende retningslinjer for tildeling:

Prisen er ment til å stimulere yngre medisinerer som har et ekstra behov for økonomisk støtte for å ferdigstille sitt PhD-arbeide, og som et tilskudd til fortsatt forskningsarbeid etter avlagt PhD.

Kandidaten skal være i gang med forskningsarbeidet. Leger som arbeider med kreft hos barn og unge oppfordres til å søke. Pengene skal brukes til å fremme egen forskning blant annet ved et forskningsopphold utenlands.

Søknadene vil vurderes av en ekstern komite og avgjørelsen fattes av styret i Kolbjørn Brambanis legat, og blir offentliggjort på Onkologisk Forums årlige møte.

I år var det 4 meget kvalifiserte søkere. Etter vurdering ble det vedtatt at årets vinner ble:

Overlege Elisabeth Smogeli, Avdeling for Gynekologisk kreft, OUS, som vil avslutte sitt doktorgrads arbeid med tittelen: *Evaluation of clinical outcome for patients with endometrial cancer after omission of radiotherapy and evaluation of LICAM as a prognostic factor*

Styret gratulerer kandidaten med tildelingen. Vi anbefaler leger til å søke til neste års tildeling på Onkologisk Forum.

*På vegne av styret,
Gunnar Kvalheim*

Årets Onkolog

2018



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

Prisen for 2018 ble tildelt Andreas Stensvold, onkolog og klinikkssjef ved Kreftklinikken på Kalnes i Østfold. Andreas ble uteksaminert lege fra Umeå i Sverige i 2001. Hans spesialist utdanning er gjennomført ved Radiumhospitalet, og sin PhD ble avlagt i 2012 med tittel «Curative treatment of prostate cancer, a study of adverse effects and adherence to guidelines». Andreas har publisert cirka 20 artikler, men tonet forskningen ned de siste årene på grunn av alle andre parallelle gjøremål.

Andreas har vært sterkt synlig i norsk onkologi. Han har i mange år vært leder av Norsk Urologisk Cancergruppe (NUCG) og dermed sentral i utarbeidelsen av retningslinjer. Han er en uredde sjef for Kreftklinikken i Østfold, verbaliserer høye mål, og uttaler beskjedent at Østfold skal gi Norges beste kreftbehandling. Han har definitivt satt kreftbehandlingen i Østfold på kartet.

Andreas er pasientenes advokat. Han er tydelig i samfunnsdebatten om tilgang på nye kreftmedisiner, som han mener går for sakte. Han har også uttalt seg om satsing på protonterapi versus utbygging av flere stråleterapi sentre og prioriteringen rundt dette. Det er ikke vanskelig å tolke Andreas dit hen enn at det må være smartere samfunnsmessig å sørge for at Østfold får stråleterapi enn at man bruker mye ressurser på to protonsentre i Norge. Han er hyppig i media, rett som det er ser vi han referert i Dagens Medisin, i andre hovedstadsaviser og NRK og TV2. Og alltid med fokus på kreftbehandling.

Imidlertid, noe av det viktigste Andreas har gjort som medførte årets pris, er hans engasjement i Styret i NOF. Under Andreas sin ledelse av NOF ble vår forening revitalisert og synlig i den offentlige debatten. NOF legges merke til av politikere, sentrale medier og Legeforeningen, ikke minst takket være Andreas sin innsats.

Og så har han jammen meg rukket å få en jente og en gutt gjennom de siste 5 år. Hvordan han klarer å forske, være klinikkleder, engasjere seg i samfunnsdebatten, samtidig som han er småbarnsfar, kan man lure på. Et overskuddsmenneske er han definitivt.

Andreas er en verdig kandidat som Årets onkolog. Styret gratulerer!

*Med vennlig hilsen
Styret i Norsk Onkologisk forening*



Tidligere vinnere

2017
Stephanie Geisler
Akershus Universitetssykehus

2016
Ingvil Mjaaland
Stavanger Universitetssykehus

2015
Tor Jensen
Sykehuset Telemark, avdeling Skien

2014
René van Helvoirt
Sykehuset Sørlandet Kristiansand

2013
Jan Folkvard Evensen
Oslo Universitetssykehus,
Radiumhospitalet, Oslo

2012
Knut Fjæstad
Sykehuset Innlandet, Hamar

2011
Arne Solberg
St. Olavs Hospital, Trondheim

Hilsen fra Onkologisk Forum 2018



Av Kathrine F. Vandraas, lege i spesialisering, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus og Åslaug Helland, tidligere styreleder av OF og overlege ved avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus

Det var byen mellom de syv fjell, kjent for Herman Friele, Brann fotball og Kygo, som var stedet for årets onkologiske høydepunkt, Onkologisk Forum (OF). Under kyndig ledelse av ny styreleder, naturlig nok fra Haukeland Universitetssykehus; Line Bjørge, ble onkologer, sykepleiere og representanter fra industrien ønsket varmt velkommen til Bergen, trygt og behagelig innkvartert på Scandic Flesland. Hotellet som faktisk er så nært nettopp Flesland lufthavn at man kan tusle bort dit når flyet er klart for boarding. Undertegnede hadde den store glede av å fly til Bergen med selveste statsministeren om bord og jeg tenkte et sekund at hun kanskje skulle åpne OF, men styret hadde faktisk kapret sitt førstevalg, ingen ringere enn Rune Larsen til den oppgaven. Han markerte starten for konferansen som bestod av felles program torsdag formiddag og fredag, mens faggruppene hadde separate program torsdag ettermiddag. Torsdag kveld var det festmiddag der arrangementskomiteen hadde gjort klokt i å velge to kirurger til å være toastmaster – som kjent er de jo et par hakk drøyere enn onkologer flest, hvilket var kjærkomment. For de som ikke har sett NRK-serien Parterapi anbefales den på det sterkeste. Vitsen om forhold egner seg ikke for trykk, dessverre.

Onkologisk Forum lykkes med å samle hele miljøet, og å være en relevant og viktig møteplass på mange måter. Fellesprogrammet bestod av varierte tema, inkludert CAR-modifiserte T lymfocytter, robotassistert prostatektomi, palliasjon, inflammasjon og ernæring, og ballet ble avsluttet med en interessant paneldebatt ledet av Anne Hafstad fra Dagens Medisin med både politikere, leger og legemiddelindustri representert, der tema var (mangelen på)

kliniske studier. Det er imponerende at OF klarer å få så mange og internasjonalt anerkjente forskere, eksperter på sitt felt, til arrangementet.

Kanskje den gjeveste av prisene som deles ut på OF blir utdelt under Festmiddagen; Årets Onkolog. Det var til unison klapping og stor jubel at Andreas Stensvold, sjef for onkologisk avdeling ved Kalnes, sykehuset i Østfold, og leder for Norsk Urologisk Cancer Gruppe, ble utropt som vinner etter tiår med dedikert og iherdig arbeid, til pasientenes beste først og fremst, men også for det onkologiske miljøet som helhet – blant annet som tidligere leder av Norsk Onkologisk Forening. Det var en rørt og stolt prisvinner som mottok denne ærefulle annerkjennelsen fra et samlet kollegium, overrasket av leder for Norsk Onkologisk Forening, Stein Sundstrøm (merknad fra redaksjonen: se eget innlegg om prisvinneren i dette nummeret).

Dag 1.

Torsdagen startet med et inspirerende og spennende foredrag av Dr Bruce Levine fra University of Pennsylvania som holdt Tannlege Olaf Aase og frues minneforelesning; From Boutique to Global; The Next Generation of Engineered T Cell Therapies for Cancer. Denne formen for immunterapi, som ikke er tilgjengelig i Norge enda, ble også på ESMO 2018 fremhevet som fremtidens behandling blant annet ved residiv av diffust storcellet B-celle lymfom, men også andre behandlingsrefraktære hematologiske maligniteter. Det er prisen som enn så lenge setter bremsene på – men i fremtiden vil dette bli en behandling trolig alle onkologer må kjenne til og forstå. Foredraget var både spennende og inspirerende,



Onkologisk Forum 2018. Bilde tatt av Per Marius Didriksen

også for de som ikke har spesialkompetansen innen feltet. Immunterapi er et stort fremskritt for mange kreftpasienter, og nye fremskritt ser ut til å hjelpe stadig flere.

Minimal residualsykdom er et aktuelt tema innen hematologi, og en oppdatering om dette fikk vi av Peter Valk fra Erasmus MC i Nederland. Nye molekyler markører kan bidra til målrettet behandling av disse sykdommene. Integrasjon av palliasjon og onkologi ble presentert av professor Stein Kaasa ved UiO. Dette er tema som vil bli diskutert mye i tiden som kommer, på samme måte som det nye ekspertpanelet ledet av Halvdan Sørbye ved Haukeland Universitetssykehus. Et ekspertpanel som dette har vært ønsket av mange i flere år, og er nå etablert. Hvordan det skal fungere i praksis er under arbeid, men Sørbye forklarte retningslinjene og tankene bak etableringen av panelet. Vi gleder oss til å høre mer om erfaringene fra panelet på et senere OF.

Årets Kong Olav V's kreftforskningspris gikk til professor Vessela N. Kristensen ved UiO. Hun har gjort en betydelig innsats innen molekyler brystkreftforskning, blant annet med store internasjonale studier som har undersøkt rollen til singel nukleotid varianter i brystkreftutvikling. Epigenetikk og betydningen av epigenetiske endringer for sykdomsutvikling og prognose, har også vært viktige forskningsspørsmål for prisvinneren (merknad fra redaksjonen: se eget innlegg om prisvinneren i dette nummeret).

Torsdag ettermiddag var satt av til parallellsesjoner med et mer fokusert program for de ulike faggruppene.

Dag 2.

Fredagen var også innholdsrik med både prisforedrag og oversiktsforelesninger. Urolog Bjørn Brennhovd fra Radiumhospitalet forklarte lettfattelig og forståelig om robot-assistert kirurgi med særlig fokus på prostatektomi. I Norge har det vært et paradigmeskifte fra åpen til robotassistert kirurgisk teknikk de siste femten årene, ikke bare for prostata, men også for nyre og blære kirurgi. Teknikken gir færre blødninger perioperativt fordi pasientene kan tippe i ekstremt Trendelenburgs leie, og teknikken er presis og mindre ressurskrevende enn åpen kirurgi. For prostatakreft ble teknikken først brukt på pasienter med lav-risiko sykdom, men nå brukes det også for intermedieær og høy risiko sykdom, da ofte kombinert med lymfeknutekirurgi. For pasientene betyr robotassistert teknikk mindre smerter postoperativt og raskere rekonvalesens. Problemet er tilgang på utstyret. En robotplattform koster ca 22 millioner NOK. På den andre siden varer de i minst ti år.

Jeg vil ellers trekke frem Joseph Sparano fra Montefiore Medical Centre som presenterte TAILORx og MINDACT studiene innen brystkreft behandling, og Donald McMillan fra University of Glasgow som snakket om systemisk inflammasjon, kakeksi og kreft – to meget gode foredrag. Sistnevnte var ytterst pedagogisk i sin presentasjon, og fikk klart og tydelig frem sine budskap; systemisk inflammasjon, målt med CRP og albumin, kan brukes aktivt som et prognostisk verktøy ved kreftsykdom, og at *vertsresponsen* er avgjørende for hvordan det går med pasienter med kreft. Høy *Glasgow Prognostic Score* (GPS, et verktøy for å måle systemisk inflammasjon) er forbundet med økt cytokinutslipp,

større vekttap, flere behandlingskomplikasjoner og dårligere overlevelse for pasientene.

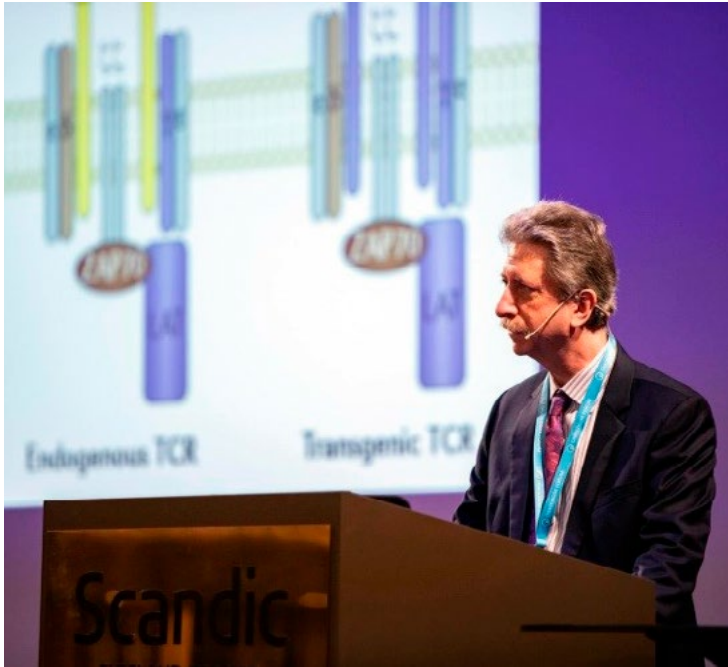
Årets Unge Forsker ble Håkon Reikvam som jobber ved Haukland. Man kan ikke bli annet enn målløs over hans faglige meritter, med nesten 100 publikasjoner, dobbel spesialitet i hematologi og indremedisin og stilling som professor ved Universitetet i Bergen. Og han er ikke fylt 40 år. Han perser for øvrig også på Stoltzekleiven Opp, verdens bratteste løp, i 2018. Mest imponerende er det likevel å klare å gjøre et ganske komplisert tema som behandling av AML hos eldre faktisk er, både forståelig og interessant for leger som ikke beskjeftiger seg med AML så ofte. Hans prisforelesning inneholdt både en historisk gjennomgang og en aktuell fremstilling av AML-behandling av eldre; en sykdom som frem til 70-tallet var fatal for de aller fleste. I 2018 er målet å kunne gi også eldre en reell behandling ved først å gjøre en genetisk profil og så vurdere pasientkarakteristikker grundig. Som et resultat har de ved Haukland behandlet pasienter

godt opp i 70-årene med AML med kurativ intensjon. For pasienter der dette ikke er målet, har de testet ut gamle medisiner i nye settinger, for eksempel ved å gi kombinasjon av retinoidsyre, valproat og theophyllin – som viser seg å gi 1/3 av pasientene sykdomsstabilisering og noen måneders ekstra levetid med god livskvalitet. Han skisserte noen mål for videre forskning også; for eksempel intracellulære signalveier og transkripsjonsfaktorer som behandlingsmål, men hele tiden med fokus på pasientnær behandling, lav-toksisitetsregimer og bivirkningskontroll for de eldste AML-pasientene.

Vi sitter igjen med inntrykket at OF er et arrangement onkologer ønsker og prioriterer å delta på. Det er usedvanlig velorganisert, fra start til slutt, og gir både faglig inspirasjon og sosialt påfyll. Man får til og med danset disco om man vil. Vi gleder oss til 2019 allerede. Og kor skal vi reis hen? TROMSØ!



Håkon Reikvam, vinneren av Ung Forsker pris 2018.
Bilde tatt av Per Marius Didriksen



Dr Bruce Levine. Bilde tatt av Per Marius Didriksen.

ANNONSE

Norsk Stråleterapimøte 2018 – tema brystkreft

Av Kristin V. Reinertsen, overlege, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus og Ingvil Mjaaland, overlege, Avdeling for kreftbehandling, Stavanger Universitetssykehus (i samarbeid med KVIST gruppen).

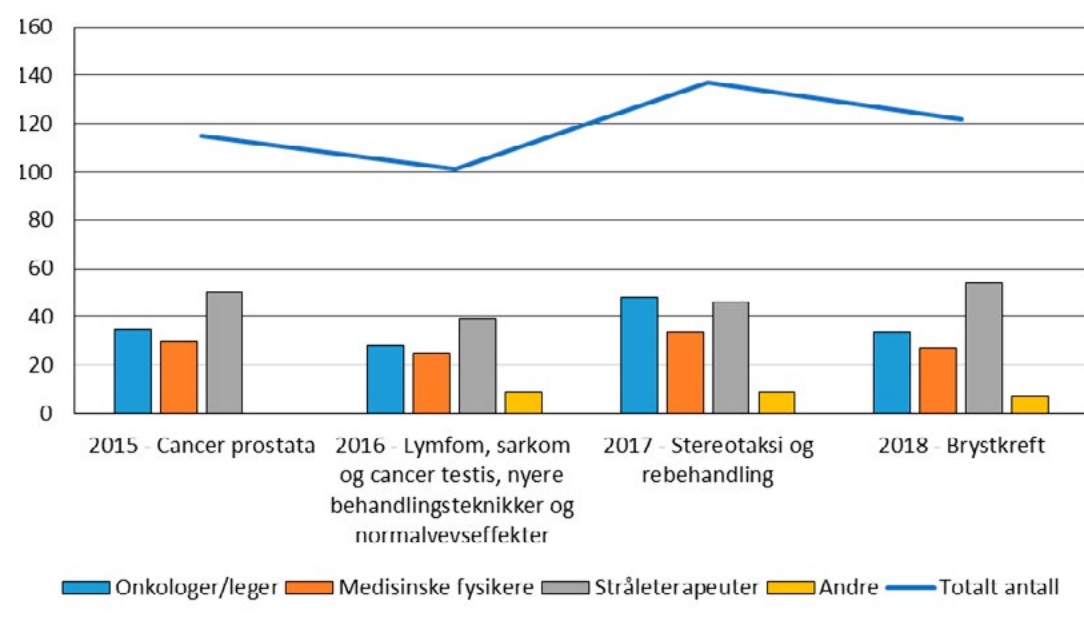
I september i år møttes 122 onkologer, medisinske fysikere og stråleterapeuter i Oslo til det årlige Stråleterapimøtet – den eneste nasjonale arena der disse tre yrkesgruppene i stråleterapi er samlet. Årets tema var brystkreft, som for nøyaktig 10 år siden, så da passet det bra at konferansemiddagen ble servert i restauranten til 10-års jubilaranten Den Norske Opera & Ballett!

Stråleterapimøtet er et årlig møte som har vært avholdt siden 2001. I mange år ble møtet arrangert av KVIST-gruppen ved Statens strålevern (KVIST: Kvalitetssikring i stråleterapi). Fra 2015 er møtet et samarbeid mellom Norsk Forening for Medisinsk Fysikk (NFMF), Norsk Radiografforbund (NRF) og Norsk onkologisk forening (NOF), med KVIST-gruppen som faglig samarbeidspartner. Møtet har en styringsgruppe, en arrangementskomité bestående av en representant fra hver yrkesgruppe, og en programkomité bestående av 2 representanter fra hver yrkesgruppe og KVIST som sekretariat.

Stråleterapimøtet har bred deltakelse fra de tre yrkesgruppene (figur 1) og alle landets ni stråleterapivirksomheter.

Programmet ved møtet er en blanding av forelesninger og workshops. I år var to internasjonale foredragsholdere invitert, begge onkologer. **Carolyn Taylor** er tilknyttet the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) i Oxford. Tittelen på hennes foredrag var Risk of toxicity after breast cancer radiotherapy. Basert på deres forskningsfunn konkluderte hun med at den absolutte risikøkningen for senere utvikling av lungekreft eller død av hjertesykdom etter tidligere strålebehandling for brystkreft er lav (< 1%) hos ikke-røykere, men noen få prosent (4%) hos røykere - samtidig som hun understreket at den absolutte gevinsten av strålebehandling ved brystkreft også er noen få prosent.

Birgitte Vrou Offersen, professor ved Aarhus Universitetssykehus og leder av stråleterapigruppen i Dansk



Figur 1: Deltakere ved Norsk stråleterapimøte 2015 – 2018.



Programkomiteen for Stråleterapimøtet 2018, fra høyre: Turi Danielsen, Linda H. Djupvik, Ingvil Mjaaland, Sverre G. Leverages, Theo Baas, Kristin V. Reinertsen, Jomar Frøen og Mari H. B. Hjelstuen. Helt til venstre i bildet er Birgitte O. Skeistrand fra arrangementskomiteen. Foto: Ståle Ølberg

Brystkreft Gruppe (DBCG) foreleste om aktuelle studier for strålebehandling ved tidlig brystkreft med fokus på hypofraksjonert behandling. Man var i de skandinaviske landene lenge skeptiske til hypofraksjonering etter at det ble kjent at et stort antall brystkreftpasienter hadde utviklet svært alvorlige senskader som følge av slik behandling på 1970 og -80 tallet. Positive resultater fra store studier i Canada og UK, bedre kunnskap innenfor strålebiologi og innføring av moderne stråleterapiteknikker, sammenholdt med økende ventelister ved egne stråleterapiavdelinger, førte til at man i 2009 besluttet å starte en studie for lymfeknute-negative brystkreftpasienter (**DBCG Hypo Trial**), der moderat hypofraksjonert strålebehandling, 40 Gy/15 fraksjoner ble sammenliknet med konvensjonell fraksjonering, 50 Gy/25. Fra Norge deltok to sentre med til sammen 82 av totalt 1832 pasienter. Resultater etter 5 år ble publisert på årets ESTRO-konferanse og viste at hypofraksjonert helbrystbestråling ikke innebar økt risiko for indurasjon i brystet og at residivraten var svært lav i begge grupper, 1.1% i hypofraksjoneringsarmen og 1.4% ved konvensjonell fraksjonering. Dette førte til at man i Danmark innførte 40 Gy/15 fraksjoner som standard for pasienter med indikasjon for postoperativ strålebehandling etter brystbevarende kirurgi.

Samme fraksjonering utprøves nå i **Skagen Trial 1** for høy-risiko brystkreftpasienter med indikasjon for lokoregional strålebehandling, også denne gang med deltakelse av flere norske sentre. Primært endepunkt er ipsilateralt lymfødeme

med stratifisering etter senter, kjemoterapi og boost. Studien har hittil inkludert 1453 pasienter, derav 244 fra Norge. Inntegning av målvolym gjøres etter ESTRO consensus guidelines og all boostbestråling gis som simultan integrert boost (SIB).

Aksellerert delbrystbestråling, fundert på kunnskap om at de fleste lokale residiv vil opptre i indeks-kvadranten, ble utprøvd i **DBCG PBI** studien som inkluderte lavrisikopasienter etter brystbevarende kirurgi. Resultater etter 4 år har ikke vist økt morbiditet sammenliknet med standard helbrystbestråling og svært lav risiko for lokalt tilbakefall i begge armer. I den britiske **IMPORT low** studien fant man etter 5 år også svært lav lokalresidivrate, på nivå med risiko for kontralateral cancer.

Den lave sannsynligheten for lokalt tilbakefall i ovennevnte studier danner grunnlaget for den såkalte **Natural trial**, der hypotesen er at å utelate strålebehandling hos lavrisikopasienter etter brystbevarende kirurgi ikke medfører uakseptabel høy risiko for lokalt tilbakefall, sammenliknet med pasienter som får delbrystbestråling. Studien har allerede startet i Danmark og i Norge planlegger vi å inkludere de første pasientene i løpet av første halvdel av 2019.

På planleggingsstadiet befinner seg ytterligere to studier. **DBCG RT recon Trial** skal undersøke om forskjell i tidspunkt for rekonstruksjon i forbindelse med primær

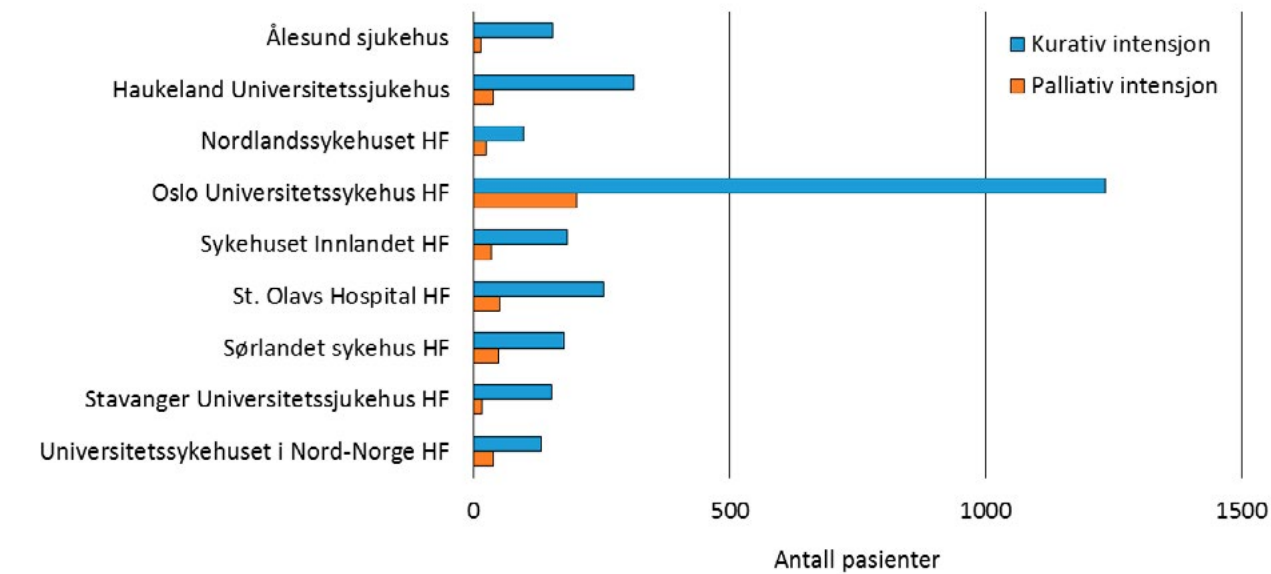
kirurgi or brystkreft er av betydning for utkommet hos pasienter med indikasjon for postmastektomi stråleterapi. Inntegning av målvolume etter rekonstruksjon vil bli gjort etter felles retningslinjer. Til sist ble en enarmet studie for utvelgelse av pasienter som vil ha nytte av **protonterapi** presentert. Det vil i hovedsak være pasienter med indikasjon for inklusjon av parasternale lymfeknuder, men også pasienter med bilateral cancer, unge pasienter med høy dose til kontralateralt bryst, uvanlig anatomi eller regionalt tilbakefall vil kunne være aktuelle kandidater. Norsk deltakelse i denne studien vil kunne gi svært viktig kunnskap om bruk av protonterapi for brystkreftpasienter, som også vil være nyttig når vi får egne protonsentre i Norge.

I tillegg til de inviterte internasjonale foredragsholderne deltok flere nasjonale foredragsholdere. Seks av de ni sykehusene som tilbyr stråleterapi var representert med foredragsholdere, og alle tre yrkesgruppene bidro. Tema i disse innleggene favnet bredt, og omhandlet bl.a. epidemiologi, pasientinformasjon, akutt og sen toksisitet, muligheter og utfordringer ved nye planleggings- og strålebehandlingsteknikker, og arbeidet med å utarbeide Nasjonale retningslinjer for inntegning av risikoorganer.

Våren 2018 sendte programkomiteén spørsmål til stråleterapisentrene for å kartlegge dagens praksis for stråleterapi av brystkreft i Norge. Svarene på disse ble presentert i ett av de innledende foredragene sammen med virksomhetsdata til KVIKT (figur 2).

En viktig del av Norsk Stråleterapimøte er workshops, der stråleterapiavdelingene i forkant av møtet får tilsendt pasientcase som vurderes og planlegges ut fra lokale retningslinjer. Ved årets møte ble det sendt ut én case for inntegning av målvolume og risikoorganer og én case for doseplanlegging (med allerede inntegnede volumer), samt spørsmål om planlegging og behandling. Alle stråleterapisentrene leverte svar for begge casene. KVIKT-gruppen har programvare for samling og bearbeiding av de innsendte resultatene, og disse ble presentert på møtet. I tillegg var noen av avdelingene invitert til å presentere sin «løsning» for casene. Det var satt av god tid til paneldebatt og diskusjon rundt forskjeller og likheter i faglig praksis under workshopen. I etterkant av møtet får deltakerne også tilgang til alle resultatene fra workshopen, slik at man kan diskutere videre lokalt.

Som forventet varierte inntegning av målvolume og risikoorgan noe mellom de ulike stråleterapisentrene. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) og volumetric modulated arc therapy (VMAT) er avanserte behandlingsteknikker innen stråleterapi. Når det gjelder brystkreft, synes det som om (hybrid) IMRT/VMAT benyttes i økende grad ved et økende antall sentre - i hvert fall der parasternale lymfeknuder ønskes inkludert. Sammenlikningen av slike planer med de mer konvensjonelle planene var illustrativ og lærerik. Da inntegning av både målvolume og valg av teknikk har relativt stor betydning for dose også til risikoorganer, håper vi gjennomgangen av forslagene fra de ulike stråleterapisentrene har bidratt til økt bevisstgjøring rundt flere viktige faktorer ved strålebehandling ved brystkreft.



Figur 2: Antall pasienter som mottok strålebehandling for brystkreft ved norske sykehus i 2017, fordelt på kurativ og palliativ intensjon.

OnkoLiS 2019

31. januar - 1. februar

Scandic Oslo Airport Gardermoen

CNS tumores og lymfomer og non-melanoma hudcancer

Torsdag 31. januar

17.00	Velkommen fra NOF	v/ overlege Stein Sundstrøm, styreleder NOF
CNS tumores		Møteleder: Åsmund Flobak
17.10	Kasuistikker CNS tumores	v/ LiS Anniken Jørlo Fuglestad, SFK, Sørlandet sykehus
17.25	Epidemiologi, etiologi og patologi av primære CNS tumores	v/ overlege Pitt Niehusmann, patologisk avd, OUS
17.50	MR diagnostikk av hjernesvulster	v/ seksj. overlege Kjell Arne Kvistad, nevro-rad. avd, St. Olavs
18.15	Pause	
18.30	Kirurgisk behandling av primære og sekundære CNS tumores	v/ overlege Jon-Terje Ramm-Pettersen, nevrokir. avd, OUS
19.15	Pause	
19.30	Radiotherapy, systemic treatment and combined modality treatment of CNS tumors from past to present	v/ professor Martin van den Bent, Dpt of Neuro-Oncology, Erasmus University Hospital, Rotterdam, Nederland President European Association of Neuro-Oncology (EANO)
20.30	Middag	

Fredag 1. februar

08.30	Stråleteknikk ved primære og sekundære CNS tumores, inkl definisjon av risikostrukturene	v/ seksj. overlege Kirsten Marienhagen, onkologisk avd, UNN
Lymfomer		Møteleder: Gry Haaland
09.00	Kasuistikker lymfomer	v/ LiS Marcus Sonnenberg, UNN
09.15	Epidemiologi, etiologi og patologi av lymfomer	v/ overlege Håkon Hov, patologisk avd, St. Olavs
09.45	Pause	
10.15	Onkologisk behandling av Morbus Hodgkin	v/ overlege Alexander Fosså, onkologisk avd, OUS
11.00	Onkologisk behandling av Non Hodgkin lymfom	v/ overlege Arne Kolstad, onkologisk avd, OUS
12.00	Lunsj	
Non-melanoma hudcancer		Møteleder: René van Helvoirt
13.00	Kasuistikker non-melanoma hudcancer	v/ LiS Anniken Jørlo Fuglestad, SFK, Sørlandet sykehus
13.15	Non-melanoma hudcancer: Epidemiologi, etiologi, patologi og onkologisk behandling	v/ overlege Åse Bratland, onkologisk avd OUS, Oslo
14.15	Pause	
14.30	Når det har vært deg som har gjort en feil	v/ Kathrine Flørenes Vandraas og René van Helvoirt
14.45	Når legelivet blir vanskelig	v/ Tron Svagård, psykiater, Villa Sana, Modum Bad
15.25	Oppsummering og slutt (15.30)	

OnkoLiS 2019 får økonomisk bidrag fra
Amgen, Astra Zeneca, BMS, Celgene, Janssen-Cilag, Kyowa Kirin, Pfizer/Merck, Roche, Sobi og Takeda



ESTRO 37, 2018



Det har nå gått over 8 måneder siden The European Society for Radiotherapy and Oncology hadde sitt 37. møte. Min redaktør kollega Kathrine Vandraas har allerede gitt sin møterapport (Onkonytt nr 1, 2018, side 72-73) og her er noen flere interessante emner fra konferansen.

Av René van Helvoirt, onkolog, Senter for kreftbehandling, Sørlandet sykehus Kristiansand

Cancer mammae, onkoplastisk kirurgi

Det har kommet mer og mer fokus på rekonstruktiv kirurgi etter operasjon for mammaecancer, enten gjort primært, det vil si i direkte forbindelse med den onkologiske kirurgien, eller senere. Etter ablatio mammae kan man rekonstruere enten med en protese eller med autologt vev (for eksempel ved å bruke musculus latissimus dorsi). Etter brystbevarende operasjon med stort vevstap og asymmetri er flere teknikker i bruk: delprotese, lipofilling eller en plastikk hvor man forflytter gjenværende brystvev internt i brystet for å oppnå en bedre kosmetikk (eventuelt kombinert med en reduksjonsplastikk av det kontralaterale brystet). Men det har vært skepsis, spesielt når det gjelder rekonstruksjon med protese. Vevet som har risiko for residiv blir da skjult i dypt under protesen og et eventuelt residiv kan bli vanskelig å oppdage tidsnok. studier av pasienter som har blitt behandlet med rekonstruksjon har vist at prosedyren er trygt på gruppenivå når det gjelder sykdomsfri overlevelse.

Det er en lavere risiko for komplikasjoner etter autolog rekonstruksjon sammenlignet med proteseekirurgi. Insidens av kapselkontraktur rapporteres å være hele 40 % ved strålebehandling etter proteseimplantasjon. Hos strålebehandlede pasienter som er kandidat for sen rekonstruksjon, er en autolog rekonstruksjon ofte å foretrekke framfor en protese, og det anbefales å vente minst 1 år etter avsluttet onkologisk behandling.

I Danmark har Dansk Brystkræft Gruppe (DBCG) startet en randomisert klinisk studie kalt Recon Trial: Delayed-immediate versus delayed breast reconstruction in early breast cancer patients treated with mastectomy and adjuvant loco-regional radiation therapy, der de ønsker å undersøke en ny metode kalt delayed-intermediate rekonstruksjon, hvor man først implanterer en midlertidig protese, og på den måten kan bevare huden inntil rekonstruksjonen skjer ett år senere, og dermed oppnå et bedre kosmetisk resultat.

Cancer prostatae

IGRT

En interessant fransk fase III studie ble presentert av R. de Crevoisier (ble publisert i mellomtiden: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Jul 30.), der de randomiserer 470 pasienter til enten daglig eller ukentlig image guided (IGRT) posisjonering. Median oppfølgingstid var 4,1 år. Daglig kontroll ga en lavere rectumtoksisitet (HR 0,71), en lavere 5-års biokjemisk residiv insidens (9 % versus 21 %) og en lavere 5-års klinisk progresjon insidens (7 % versus 11 %) sammenlignet med de som kun hadde ukentlig sjekk av posisjonering, men det var en signifikant økt forekomst av sekundær cancer: insidensen var 16 % hos pasientene som hadde fått daglig imaging, og kun 6 % hos pasientene som hadde fått ukentlig imaging. Median tid fra randomisering og påvisning av sekundær cancer var 31 måneder, de fleste i bekken og abdomen. Totaloverlevelsen var signifikant dårligere i gruppen som hadde fått daglig imaging, noe som ble tilskrevet den betydelig økte forekomsten av sekundær cancer. Femårs overlevelsen var 83 % i den daglige gruppen, mot 95 % i den ukentlige gruppen (HR 2,12, p=0,042). Selv om latenstiden fra prostatabehandling pluss imaging og forekomsten av disse nye cancerene var forholdsvis kort (kortere enn det man ville forvente ved eventuelle stråleinduserte cancer), kan man ikke utelukke at det daglige dosebidraget fra Cone Beam imaging har vært (medvirkende) årsak til disse nye kreftsvulstene.

Studien viser at man bør tenke seg nøye om før man anvender rutinemessig daglig IGRT (For hvem? Hvordan? Hvor ofte?)

Pasienter over 75 år

D. Dearnaley rapporterte om subpopulasjonen av pasienter over 75 år som var med i CHHiP studien, som sammenlignet radikal hypofrakjonert strålebehandling (3 Gy * 19-20) med radikal konvensjonell strålebehandling (2 Gy * 37) for lokalisert prostatacancer. Av totalt 3216 menn var 491 over 75 år. Det var ingen forskjell når det gjaldt biokjemisk eller



klinisk residiv mellom aldersgruppene om det var gitt 57 Gy, 60 Gy eller 74 Gy. For de over 75 år var det til og med en trend mot at hypofraksjonering var bedre: etter 5 år var 84,7 % residivfri etter 74 Gy, 87,7 % residivfri etter 57 Gy og 91 % residivfri etter 60 Gy. Toksisitetsprofilen favoriserte 57 Gy. Konklusjonen ble at 3Gy * 19 er et bra regime å bruke hos pasienter over 75 år.

External beam re-bestråling etter tidligere radikal strålebehandling

Det er 14 større studier omhandlende external beam (EBRT) re-bestråling ved prostatacancer som er publiserte, 11 med stereotaktisk strålebehandlingsteknikk (SBRT) og 3 med konvensjonelt fraksjonerte regimer (alt annet som er publisert om re-bestråling er med brachyterapi). Femårs biokjemisk kontroll ved re-EBRT er omkring 35 %. Konvensjonell fraksjonert re-bestråling gir en ikke-akseptabel sen toksisitet, så det må bli SBRT hvis man vil bruke et alternativ til brachyterapi. En ofte brukt dosering er 30 Gy i fem fraksjoner. Re-bestråling er aktuelt for N0M0 pasienter med mer enn 10 år forventet levetid, Gleason helst ikke mer enn 7, minst 3 år siden primær strålebehandling, PSA < 10 og PSA doblingstid over 6 måneder (helst over 12 mnd). I de fleste serier har man valgt å re-behandle hele prostata.

Cancer pulm og mesoteliom

Stereotaktisk strålebehandling og immunterapi

En retrospektiv studie utført på NSCLC pasienter i stadium IV med hjernemetastaser som hadde fått både stereotaktisk strålebehandling (SRT) mot sine hjernemetastase(r) og immunterapi (IT), viste at pasienter som fikk konkomitant SRS og IT (dvs enten samtidig eller start IT innen 4 uker etter SRT) hadde signifikant bedre behandlingseffekt enn de som fikk seksensiell behandling med start IT senere enn 4 uker etter SRT.

Involved field versus elective nodal irradiation

En meta-analyse av studier på radikal kjemoradioterapi for NSCLC (3600 pasienter totalt) viste at involved field irradiation (dvs mot primærtumor og tumoraffiserte lymfeglandler alene) gir en signifikant bedre totaloverlevelse enn elective nodal irradiation (dvs mot primærtumor og samtlige regionale lymfeglandelstasjoner). Men det var ingen signifikant dose-respons effekt ved doser over 60 Gy (60 versus 60-66 versus 66-74), ifølge artikkelens forfatter Steven Schild.

Hjertedose ved radikal strålebehandling

Det er en positiv sammenheng mellom hjertedose og overlevelse ved radikal strålebehandling av NSCLC stadium I – III. I RTOG studien 0617 (A Randomized Phase 3 Comparison of Standard Dose Versus High Dose Conformal Chemoradiation Therapy +/- Cetuximab for Stage III NSCLC) var det hjerte V40 (% andel av hjertevolumet som får en dose på 40 Gy eller mer) som slo kraftig ut. Ved PTV volum over 480 ml var IMRT basert behandlingsteknikk overlegen 3D-CRT basert behandlingsteknikk, og da spesielt med tanke på lavere hjertedose. Studielederen J. Bradley anbefaler, basert på blant annet RTOG 0617, at hjerte V45 helst skal være under 25 %. En annen forskergruppe ledet av A. McWilliam og M. van Herk konkluderer nesten tilsvarende: V50 skal være under 25%.

Hippocampus sparende hjernebestråling ved SCLC

Det er en pågående spansk studie ved SCLC som sammenligner standard profylaktisk strålebehandling av total hjerne med hippocampus sparende strålebehandling. Studien har så langt inkludert 30 pasienter i hver gruppe og ved interim analyse rapporteres om en dårligere nevrokognitiv score i standardarmen etter 3 måneders oppfølging sammenlignet med pasienter som fikk hippocampus sparende behandling, men ingen forskjell i generell livskvalitet.

Mesoteliom

Pasienter med mesoteliom som har gjennomgått transthoracal biopsitaging, har en viss risiko for å utvikle implantasjonsmetastase i stikk-kanalen. Det har vært praksis noen steder å gi post-biopsi strålebehandling mot stikk-kanalen med begrunnelse at det kan minske risikoen for å få en manifest implantasjonsmetastase. Det er nå gjort en fase III studie på dette der 375 pasienter ble randomisert enten til strålebehandling, dosert 7Gy * 3. N eller ingen strålebehandling (standard). Bayman rapporterte om resultatene. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av implantasjonsmetastaser: 5,3 % versus 3,2 % etter 6 måneder og 10,1 % versus 8,1 % etter 12 måneder i hhv gruppen uten strålebehandling og gruppen med strålebehandling. Det vil si at indikasjonen for slik behandling faller bort.

Cancer recti

Mellom 15 og 40 % av pasientene som har fått neoadjuvant chemoradioterapi (CRT) får patologisk komplett respons i reseksjonspreparatet, det vil si at det ikke finnes tumorrev igjen. Randomiserte fase III studier er i gang (aktiv overvåkning versus standard kirurgi), og man er ikke der ennå at aktiv overvåkning av pasienter med klinisk komplett respons, kan anbefales som rutinebehandling. Men det foreligger en god del data fra ikke-randomiserte studier som viser at pasienter som ble observert frem til residiv for så å få salvage kirurgi, har tilsvarende overlevelse som pasienter som opereres primært. Så hvis man har en pasient i komplett respons etter CRT som er svært skeptisk til rectumkirurgi, bør man diskutere muligheten for aktiv overvåkning som ‘eksperimentell’ tilnærming.

Appelt (Danmark) rapporterte en positiv sammenheng mellom dose og respons for pasienter med rectumcancer ved å gi en boost fra 50 til 62 Gy. Det er nå igangsatt fase III studier som ser på dette (50 Gy versus høyre dose), både i Danmark og i UK.

Et spørsmål som stilles ofte er hvor lenge man bør og kan vente fra avsluttet kjemoradioterapi til operasjon. Er det skummelt å vente for lenge? En stor analyse av totalt 5740 pasienter ble gjort i Nederland der man sammenlignet å vente 3-7 uker versus 8-10 uker (standard) versus 11-13 uker versus 14 uker eller mer. Det var litt færre komplikasjoner i 3-7 ukers gruppen, men ellers ingen forskjell i hverken kirurgiske eller medisinske komplikasjoner. Men det var færre pasienter med klinisk komplett respons i 3-7 ukers gruppen. Det ble konkludert med at det er trygt å vente 11-13 uker.

Det ble for øvrig rapportert fra Nederland at det er mange pasienter der over 75 år som får 5Gy*5 pre-operativt, delvis fordi de blir vurdert til å være uegnet for kjemoradioterapi (CRT). En retrospektiv studie med 4000 pasienter hvorav 440 hadde fått 5Gy*5 og 3600 standard 50 Gy CRT, rapporterte patologisk komplett respons hos henholdsvis 6,4% og 16,2%.

Så hos en eldre pasient med en begrenset tumorutbredelse, hvor man har muligheten for aktiv overvåkning gitt klinisk komplett respons, bør man ikke nødvendigvis velge bort 50 Gy CRT. I Frankrike har de nå startet en fase III studie som randomiserer mellom kort og lang pre-operativ strålebehandling av pasienter > 75 år.

Cancer vesicae, blæresparende behandling

Radikal cystectomy blir fremdeles sett på som førstevalg for muskelinvasiv blærecancer. Men etter at det ble vist at kjemoradioterapi har større kurativt potensiale enn strålebehandling alene, har det kommet mer interesse for blærekonserverende behandling. Det er nå gjennomført en viktig multisenter fase II studie på dette, RTOG 0712 studien. Sytti pasienter med cT2-cT4a N0 M0 blærecancer ble randomisert mellom cisplatin/5-FU med hyperfraksjonert strålebehandling (2 behandlinger per dag) og lavdose gemcitabine med konvensjonell fraksjonert strålebehandling. Det ble gjort en responsevaluering etter induksjons kjemoradioterapi opptil 40 Gy og ved tilfredsstillende tumorregress (enten T0, Ta eller Tcis igjen) gikk pasienten videre med konsoliderende kjemoradioterapi (opptil kumulativ dose på 64 Gy). Ved gjenværende infiltrerende tumor, ble pasienten operert med cystectomy. Både pasientene som fikk konsoliderende kjemoradioterapi og pasientene som ble operert fikk deretter adjuvant kjemoterapi. Det var ingen signifikant forskjell verken for det primære endepunktet (3-år distant metastases free survival, DMFS) eller de sekundære endepunktene (toksisitet, tumor respons og 3-år blære-intakt DMFS) mellom behandlingsarmene. 3-år DMFS var 77,8 % i cisplatin/5-FU med hyperfraksjonert strålebehandling armen og 84 % i lavdose gemcitabine med konvensjonell fraksjonert strålebehandling armen. Det var en imponerende andel pasienter med komplett respons etter 3 år: 87,9 % den første armen og 75 % i den andre armen. Og det beste budskapet: 66,7 % av pasientene i cisplatin/5-FU med hyperfraksjonert strålebehandling armen og 69 % av pasientene i lavdose gemcitabine med konvensjonell fraksjonert strålebehandling armen, var sykdomsfrie med intakt blære etter 3 år! Og med disse tallene, må man kunne si at blæresparende behandling er et reelt behandlingsalternativ for motiverte pasienter med muskelinvasiv cancer som vil unngå cystectomy.

Cancer øsofagi

Cirka halvparten av pasienter med cancer øsofagi er på diagnosetidspunktet potensielt kurable. Pasienter med begrenset sykdomsutbredelse (stadium I og II) kan gå direkte til kirurgi (i denne populasjonen er en ingen data som viser en sikker gevinst av neoadjuvant behandling), men kirurgi alene har gitt utilfredsstillende resultater ved mer lokalavansert sykdom. Studiene som har undersøkt gevinsten av pre-operativ strålebehandling, har ikke vist nevneverdig effekt på radikalitet av operasjonen (% andel med frie marginer) og overlevelse, men neoadjuvant kombinasjonsbehandling med både kjemoterapi og radioterapi (CRT) var effektivt og har

siden vært praktisert som standardbehandling mange steder i verden. Hos opptil en tredjedel av pasientene kan neoadjuvant CRT opp til en dose på 40-45 Gy gi komplett patologisk respons. Her er det forskjell i de 2 store histopatologiske subgruppene: patologisk komplett respons sees hos omkring 50 % av plateepitelcarcinomene, mens det sammen kun er tilfelle i 20-25% av adenocarcinomene. På lik linje med rectumcancer, er det nå også startet studier som randomiserer pasienter med klinisk komplett respons etter neoadjuvant CRT mellom aktiv overvåkning og standard reseksjon (den nederlandske fase III SANO studien og den franske fase III ESOSTRATE studien). Ellers foreligger det anbefaling om å re-stage med PET-CT etter neoadjuvant CRT før man tar steget til definitiv kirurgi. Dette fordi omkring 8 % av pasientene får påvist intervalmetastaser. For de som vil lese mer om emnet, anbefales følgende oversiktsartikkel: B.M. Eyck et al, Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable oesophageal cancer, Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2018 Oct - Dec;36-37:37-44).

Palliativ strålebehandling er effektivt ved øsofagus cancer. Omkring 70 % av pasientene vil oppleve symtomlindring (smerter, blødning, dysfagi). 4Gy*5 har vist seg å være initialt like bra som 3Gy*10 eller 3Gy*13, men det er større behov for ny intervensjon i form av re-bestråling, stenting eller blokkering innen 6 måneder ved den laveste totaldosen (39 % ved 4Gy*5 mot bare 4 % ved 3Gy*13).

ØNH cancer

J. Overgaard fra Aarhus, Danmark, diskuterte resultatene fra DAHANCA 10. Tanken bak studien var at korreksjon av lav Hb gjennom et erytropoese stimulerende medikament ville være gunstig ved at høyere Hb gir bedre oksygenering av tumoren og dermed økt følsomhet for stråling. Studien ble stoppet prematurt etter inklusjon av 522 av totalt 600 planlagte pasienter da interim analyse viste signifikant dårligere resultater i den eksperimentelle armen. Etter 5 år var det lokoregional behandlingssvikt hos 47 % i darbepoetin (Aranesp) armen, mot 34 % i standard armen (Hazard Ratio (HR): 1.53). Også event-free survival (HR: 1.36), disease-specific death (HR: 1.43), og overall survival (HR: 1.30) var significant dårligere i darbepoetin armen. Overgaard konkluderte med følgende fine utsagn: “Do not expect the expected”.



Oligometastasering og oligoprogresjon

I 1939 publiserte Barney og Churchill en case report om en pasient med nyrecancer og lungemetastase som ble kurert med nefrectomi og lobectomi (J. Urol. 42, 269–276). Siden har man anerkjent at det finnes pasienter som over lengre tid har et svært begrenset antall hematogene metastaser og at noen av disse kan overleve i mange år. I 1995 introduserte Hellman og Weichselbaum begrepet ‘oligometastases’ (fra det Greske ordet ολιγο, som betyr ‘få’; J. Clin. Oncol. 1995, 13, 8-10). Pasienter som har 1 til 3 (noen strekker det til 5) metastaser faller under dette begrepet. Tanken var at disse pasientene kunne være kurable ved å slå ut de få metastasene som de har. Dette kalles for ablativ behandling og hovedmodalitetene som vi har per i dag er kirurgi, radiofrekvens ablasjon og stereotaktisk strålebehandling (SRT), enten med gammakniv (på grunn av designet begrenset til bruk i hodet) eller med en moderne lineær akselerator (ofte kalt Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT, siden den også kan anvendes til behandling utenfor hodet. SRT har vist potensiale og varig regress av metastasene kan oppnås i 70 - 90 % av tilfellene. Etter at det tekniske utstyret for å kunne tilby SBRT ble bredt tilgjengelig, har antall pasienter som får ablativ behandling steget markant. Suksess med tanke på langtids overlevelse har nå blitt rapportert for flere tumorentiteter og flere metastatiske organlokalisasjoner (hjerne, lever, lunge, binyre) med over 25 % 5-års overlevelse ved for eksempel oligometastatisk NSCLC og opp mot 50 % 5-års overlevelse ved for eksempel lever-oligometastatisk coloncancer.

I den senere tid har et nytt begrep kommet på banen: oligoprogresjon. Dette er en situasjon hvor en pasient med multiple metastaser, har progresjon i et fåtall metastaser, mens resten av metastasene fremdeles er under kontroll som følge av systembehandling. Tanken bak lokalt rettet metastasebehandling hos disse pasientene, er å slå ut aktiviteten i de få voksende metastasene og la pasienten

Utdanning, møter og konferanser

kontinuere med samme systembehandling. Man kan da utsette neste linjes behandling, eller hvis det skulle dreie seg om siste linje, forlenge den.

Stadig flere pasienter får nå immunterapi og når det gjelder pasienter med oligometastaser, ble det nevnt på møtet at høye SBRT enkeltdoser (20-25Gy) muligens er mindre optimalt i kombinasjon med immunterapi enn for eksempel 8Gy*3. Flere forskjellige mekanismer er nå i fokus i denne sammenhengen (se faktaboks).

Når det gjelder stråleteknikk og feltoppsett kan det være fornuftig å unngå dosebelastning til nærliggende lymfeglandler for å ikke unødvendig kompromittere disse. Til og med lavdosebelastning i en VMAT plan kan være uheldig, og man bør i slike tilfeller heller vurdere en vanlig IMRT eller 3D-CRT oppsett.

Hjernemetastaser

I Italia gjennomføres en randomisert fase III studie som sammenligner gammekniv med lineær aksellerator - basert stereotaktisk strålebehandling for hjernemetastaser. En interim analyse av 134 av 250 planlagt inkluderte pasienter har ikke vist noen forskjeller i lokal kontroll og overlevelse så langt.

Faktaboks

Noen eksempler på undersøkte mekanismer bak dårligere effekt av stor fraksjonsstørrelse hvis kombinert med immunterapi:

- *Det finnes 2 typer makrofager M1 og M2. Aktivitet av M2 har blitt korrelert med dårligere behandlingsrespons og antallet M2 øker både ved veldig lave stråledoser og ved høye doser. Derfor er doser mellom 1-10 Gy sannsynligvis mer optimalt.*
- *IFN-beta blir oppregulert etter 8GyX3 men ikke i like stor grad etter 20Gyx1.*
- *Også cGAS/Sting pathway blir oppregulert etter 8Gyx3.*
- *Dyreeksperimenter: abscopal effekt er signifikant sterkere etter 8Gyx3, sammenlignet med 20Gyx1.*
- *Høye stråledoser oppregulerer TREX1 og den ser ut til å blokkere abscopal effekten.*

ANNONSE

ANNONSE

ESMO 2018 – et overblikk



Av Kathrine F. Vandraas, lege i spesialisering, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus

Oktoberfesten var akkurat avsluttet da München ble invadert av 26 000 ESMO deltagere. 19.oktober kunne Joseph Tabernero, president for European Society of medical oncology (ESMO), åpne årets konferanse - den største kreftkonferansen innen medikamentell kreftbehandling i Europa. Han gjorde det i et auditorium på Messestadt West utenfor sentrum av München som kunne huset en full-size fotballkamp med plass til mer enn 6000 tilhørere. ESMO teller nå mer enn 19 000 medlemmer fra 150 land. Alt i alt var altså 26 000 påmeldt konferansen som inkluderte presentasjon av blant annet 146 fase-III studier og mer enn 2000 abstracts. Tema for årets konferanse var *‘securing access to optimal care’*, altså lik tilgang for alle til best mulig behandling. Et ambisiøst mål som skal nås gjennom arbeid og fokus på tre fronter; innovasjon, integrasjon og bærekraftighet. Dette gjenspeiles i ESMO sine 2020-mål; *‘specilized education, sustainable education and integrated cancer care’*.

Trender

Noen tendenser synes jeg var tydelig på denne konferansen. Det ene var fokuset på lungekreft. Lungekreft er den krefttypen det forskes mest på i øyeblikket – og det merkes. Eksempelvis gikk tre av fire hovedpriser under årets konferanse til forskere innen dette feltet. T. Mok (Hong Kong) fikk, tross sin relativt unge alder, ESMOs Lifetime Achievement Award for sitt arbeid med å gjøre *‘lung cancer a treatable disease’* i løpet av de siste 20 årene. I følge prisvinneren må de neste ti årene ha som mål å gjøre sykdommen kurabel. Den eneste prisen som gikk til en kvinne var skuffende nok prisen som kun gis til kvinner; ESMO Women for Oncology Award som gikk til M. Foti. At man i det hele tatt trenger en slik pris vitner om at vi har en lang vei å gå med å få kvinner opp og frem i ledelsesposisjoner i fagmiljøet – eksempelvis er kun 24% av amerikanske professorer i onkologi kvinner. Fremtiden for kvinnelige onkologer ble derimot rapportert å være lys – for eksempel

har andel kvinner i ESMO økt fra 25 til 41% fra 2004-2016, og vi utdanner som kjent langt flere kvinnelige enn mannlige leger og onkologer.

Et annet fokusområde var tematikken rundt implementering av palliasjon i onkologi. Strategisk nok slapp Lancet Oncology sin spesialutgave med 66 sider dedikert til denne tematikken på åpningsdagen av ESMO, og denne publikasjonen, med flere norske medforfattere, fikk naturlig nok betydelig oppmerksomhet. Å endre oppfatning av palliasjon som utelukkende end-of-life-care til å være en fullverdig og integrert del av onkologien helt fra diagnosedispunkt, ikke bare for inkurabel sykdom, representerer et paradigmeskifte innenfor denne delen av kreftbehandling. Spørsmålet er bare hvordan implementeringen skal gjøres på best mulig måte.

Med norske øyne

Vi var 65 onkologer og sykepleiere som deltok på Norsk Aften i regi av Best Practice på konferansens siste kveld, under kyndig ledelse av Anna Winge-Main, overlege på melanom på Radiumhospitalet. For LIS og onkologer som jobber med flere tumorgrupper er det ikke så lett å få med seg det viktigste fra alle de store tumorgruppene i løpet av et arrangement som ESMO. På norsk aften var det derfor nyttig og gøy å høre hva ‘ekspertene’ mente var konferansens ”highlights”. I denne utgaven av Onkonytt kan du lese mer detaljert om de ulike studiene for flere av disse tumorgruppene, men her følger en smakebit:

- **Lunge** (Åslaug Helland, OUS): for ikke-småcellet lungekreft ble det presentert 3-års overlevelseshdata for pembrolizumab i 2 linje. Studien viste at det er undergrupper av pasienter som har effekt veldig lenge. Videre ble det i IMpower 132 studien, som ble presentert på ASCO i sommer, demonstrert at kombinasjon av Tecentriq (atezolizumab) plus kjemoterapi (cisplatin eller carboplatin plus pemetrexed) reduserte



Alt i alt var 26 000 påmeldt konferansen som inkluderte presentasjon av blant annet 146 fase-III studier og mer enn 2000 abstracts

risiko for sykdomsprogresjon og død, sammenlignet med kjemoerapi alene. I denne studien så man også at grad av effekt varierte mellom ulike kliniske grupper, eksempelvis hadde pasienter med levermetastaser ikke tilsvarende effekt av kombinasjonsbehandlingen med immunterapi.

- **GI** (Morten Brændengen, OUS): Analcancer, som rammer knapt 100 pasienter i Norge per år, kureres hos 80-90%. Hos pasienter med metastatisk eller lokalavansert sykdom, ble det i InterAACT-91 studien vist at kjemoterapi med carboplatin og ukentlig paclitaxel er bedre enn cisplatin + 5FU, og bør tilbys som 1.linje. Han trakk også frem to mer generelle men minste like viktige moment; det ene var at fremtidens onkologer må bli flinkere til å identifisere skrøplige (frail) pasienter, for eksempel gjennom Comprehensive Geriatric Assesment (CGA) (merknad fra redaksjonen: se artikkelen skrevet av Shane O’Hanlon i Onkonytt nr 2, 2016 som er tilgjengelig på nettsiden www.onkonytt.no) for dermed å tilpasse behandlingsnivået til den enkelte, og for det andre- i tråd med Lancet kommisjonen om integrasjon av palliasjon i onkologi, at vi må tenke oss nøye om utover i behandlingslinjene når nok er nok hva gjelder aktiv kreftbehandling.

- **Bryst** (Jürgen Geisler, Ahus): det må kunne kalles et lite gjennombrudd, resultatene fra IMpassion130-studien, den første positive fase III immunterapi studien på metastatisk trippel negativ brystkreft. Denne studien ble presentert på ASCO i sommer og igjen på ESMO, og viser at atezolizumab plus nab-paclitaxel (Abraxane) som første linje behandling gir signifikant risikoreduksjon både for sykdomsprogresjon og død. Det var bred enighet blant tilhørerne på ESMO at behandlingen bør innføres.

Et annet viktig mer generelt punkt Dr Geisler trakk frem, som har vært tema også innen andre tumorgrupper, er at flere studier nå fokuserer på de-eskalering av behandling. For mammapasienter er et eksempel studier der man undersøker effekt av redusert behandlingsslengde for herceptin adjuvant.

- **Urologi** (Jan Oldenburg, Ahus): resultatet fra STAMPEDE studien ble sluppet i Lancet mens ESMO pågikk og ble den

store snakkisen i det urologiske miljøet. Studien undersøkte effekt av strålebehandling mot primærtumor blant pasienter med nydiagnostisert metastatisk ca.prostatae. Selv om den ikke demonstrerte effekt på overlevelse (OS) for alle grupper under ett, så man at blant pasienter med lav metastatisk byrde gav strålebehandlingen en signifikant økt overlevelse fra 73% til 81% ved 3 år, som må sies å være betydelig – og artikkelen konkluderer med at slik strålebehandling bør bli standard of care i denne subpopulasjonen av ca.prostatae pasienter.

- **Malignt melanom** (Anna Winge-Main, OUS): det begynner nå å komme langtids overlevelseshdata for pasienter med metastatisk malignt melanom som behandles med kombinasjonsimmunterapi. For Checkmate 067 studien, der man sammenligner nivo+ ipi, eller nivo alene, versus ipi alene, presenterte 4-årstall som viste en varig effekt på overlevelse, og at PFS holder seg høy; 53% etter fire år. Problemet er som tidligere hyppigheten av immunrelaterte bivirkninger; nesten 60% av pasientene opplevde grad 3-4 bivirkninger. En spennende studie, Check mate 511, har undersøkt i en safety-studie, om toksisiteten reduseres i kombinasjonsbehandlingen ved å deeskalere dosen med ipilimumab. Denne viste ganske lik effekt på OS, og betydelig reduksjon i bivirkninger. Det fulgte så en spennende diskusjon hvorvidt man kan bruke dette i klinisk praksis og redusere dosen fra 3 til 1 mg/kg.

Og til slutt..

Med litt mer populærvitenskapelige briller på lærte jeg også mye rart. For eksempel at 1 gram T-car19-celler koster 1 000.000.000 euro. Gull kommer på 16.plass til sammenligning. Hvordan dette står i stil til ESMO sitt mål om optimal kreftbehandling tilgjengelig for alle, ble ikke nevnt. Når det gjelder kommunikasjon med døende pasienter er følgende råd fra Pythagoras stadig like aktuelt (og bør vel ikke bare gjelde døende pasienter, men i livet generelt!): *Be silent, or say something better than silence*. Og helt tilslutt, en liten gladsak - kommunikasjon er fremdeles en ferdighet som kan læres uansett alder og fartstid i onkologien. Og helt til sist – det er aldri verken nok mat eller nok toaletter når kreftleger samles.

ESMO 2018

Gastro-intestinale cancere

Av Hanne Hamre, overlege PhD, Kreftavdelingen, Akershus universitetssykehus



World GI-møtet, arrangert av ESMO, avvikles i Barcelona siste uka i juni hvert år. Møtet oppleves lite og intimt sammenlignet med sin enorme storebror ASCO. Man kan på dette møtet bare lene seg tilbake og ta imot gode oversiktsforelesninger om aktuelle GI-cancere, naturlig ispedd nye viktige funn fra ASCO, der alle storhetene har deltatt et par uker tidligere. Riktig så behagelig for en klinisk rettet GI-onkolog, med andre ord. At konferansen arrangeres 200 meter fra stranden, er også en fordel når man skal fordøye kunnskapen. Under slike forhold er det merkelig at man knapt ser skandinaver på dette møtet, men da er det jo desto flere å skrive hjem til.

Ventrikkeltumor:

Lengre oppfølgings resultater av Keynote 061 ble lagt frem (pembrolizumab vs taxan hos pasienter som har progrediert eller er intolerante for fluoropyrimidinbasert kjemoterapi). 2-årsoverlevelsen var på 25% i pembrolizumabgruppen vs. 14% i paklitaxelgruppen, med noe bedre effekt for de med PD1-ekspressjon over 10%. Det har vært kjent siden i fjor at responsratene er moderate for denne diagnosegruppen med tanke på bruk av PD1-hemmer (rundt 10 % i metastatisk setting). FDA har vært raskt ute og godkjent PD-1 hemmer til PD-L1-positive tumores, mens EMA har valgt å vente på modnere data. Hvorvidt subtypen EBV-like har bedre effekt, er ikke kommet frem enda. Mye utprøving pågår i tidligere fase av sykdommen og i kombinasjon med andre modaliteter, så siste ord om PD-1-hemmerenes plass ved denne diagnosen er ikke sagt.

Abstract LBA 002 viste en viss effekt av Lonsurf i 3. linje, men ikke god nok til å få en plass sett med norske øyne.

Gallegangscancer:

For denne diagnosen var det lite nytt å skrive hjem om. Resultater fra en Fase 2 studie på nivolumab i 2. linje viste responsrate på 17 % (partiell respons), men studien hadde bare 8 måneders observasjonstid (Abstract #O 009). Potensialet i Next generation sequencing (NGS) av tumorvev ble løftet frem hos denne genetisk heterogene sykdomsgrupper,

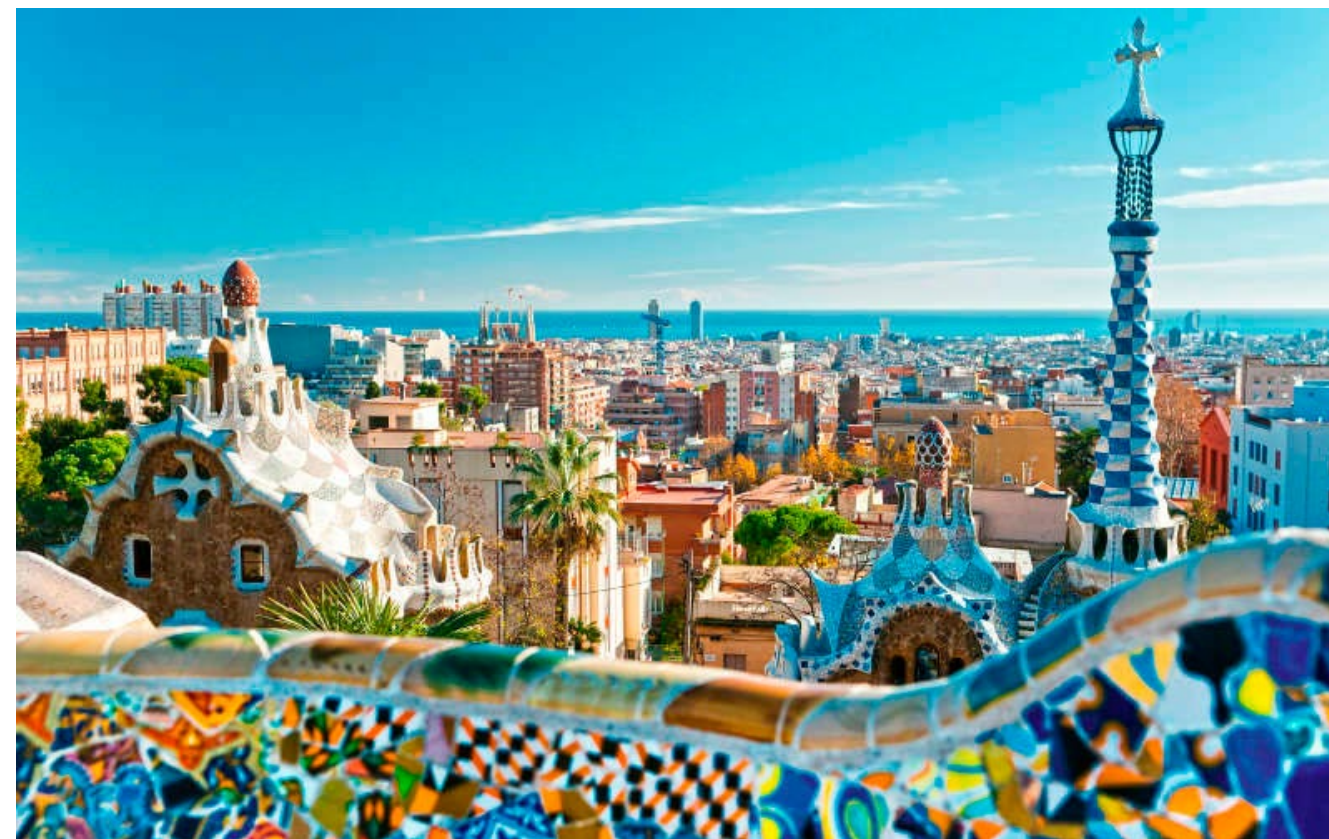
og det arbeides med et europeisk initiativ.

Hepatocellulært carcinom:

Ingen positive resultater på klassiske medikamentell behandling ble lagt frem. Hva gjelder immunterapi, er dataene på nivolumab fase 2 studie allerede lagt frem og har ført til såkalt «conditional approval» i USA, basert på responsrater mellom 15 og 25 %, men EMA har valgt å vente på Fase 3 dataene. I mellomtiden kan vi håpe at resultater fra fase 1 studien med bevacizumab og atezolizumab, som viste foreløpig responsrate over 50 %, kommer etter hvert. Fase 3 studie er Roche selvfølgelig i gang med forlengst.

Colorektalcancer:

For å holde seg oppdatert på hva som skjer innen colorektalcancer for tiden, kreves det at flere interesseområder holdes i hevd av den (forhåpentligvis) opplyste tilskuer. For å nevne det minst banebrytende først, ble den av de første kombinasjonsstudier i fase 3 lagt frem (Abstract LBA 004). Denne viste at atezolizumab kombinert med MEK-hemmeren cobimetinib IKKE hadde effekt. Medikamenteffekten ble vist å være like god som i standardarmen, som var regorafenib, noe som ikke akkurat er noe å skryte av. Resultatene var med på å helle litt kaldt vann i årene til undertegnede, slik at interessen for øvrige disipliner kunne vekkes til live. Norske LiS-lege Julian Hamfjord bidro godt til det med sin muntlige presentasjon «Total circulating Cell-Free DNA as a Prognostic



Biomarker in Metastatic Colorectal Cancer Prior to First-Line Oxaliplatin-Based Chemotherapy». Flott levert!

Rent medikamentelt var det vel ikke så mye nytt. TRK-hemmeren larotrectinib gav responser hos 8 av 12 pasienter med forskjellige GI-cancere. Mutasjonen som kreves forekommer i mangfoldige tumortyper, som har vist likelydende responser, så dette kan bli en ny agnostisk biomarkør og understøttende argument for at NGS av tumor på sikt kan være nyttig. Debatten om NGS var også oppe som tema, og selv om nytten på sikt er lovende, må man for all del unngå testing med mindre man har et bredt tilbud av utprøvende studier tilgjengelig. Sistnevnte kan knapt sies å være representativt for norske pasienter.

Dr Gibbs fra Melbourne var flydd inn for å snakke om sine spennende studier på sirkulerende tumorDNA. Mest lovende var resultatene for coloncancer stadium II, der de som har påvisbar sirkulerende tumorDNA etter operasjonen tilbys adjuvant kjemoterapi. Lignende studier pågår ved rectumcancer. Alternativet til radiologiske kontroller som krever synlig tumormasser for å erkjenne residiv er besnærende.

Ellers inneholdt ESMO GI den sedvanlige rekken av studier med diverse kombinasjoner og rekkefølger av de

aktive medikamenter for metastatisk colorektalcancer, uten at jeg kan påstå at det vil ha noen påvirkning av den vide menyen som både ESMO og norske retningslinjer tilbyr. Et unntak er kanskje endelige resultater av MEK-hemmer og BRAF -hemmer i 2. linje ved BRAF-mutert sykdom, der resultatene fra fase 3 studien (BEACON) ikke foreligger enda. I føljetongen om høyre versus venstresidig sykdom er det verdt å merke seg at amerikanerne har valgt å angi at bevacizumab skal være førstevalg ved høyresidig cancer i 1. linje uavhengig av RAS-status, men europeerne har foreløpig ikke fulgt etter. Bør prognosen vektlegges mer ved for eksempel beslutningstaking på MDT-møter basert på den åpenbart uslere prognosen ved høyresidig cancer?

Forelesning om microbiotia synes også som at forblir obligatorisk på møter om GI-cancer, selv om man kan bli både uvel og svimmel med tanke på hvor mye som foregår inne i tarmlumen ved kreft og som vi bare så vidt har skjønnet.

ESMO World GI-møtet inneholdt også interessante foredrag om økende utgifter for medikamenter, der både representant fra EMA og FDA holdt innlegg, samt innlegg om den sannsynligvis økende bruken av biosimilars. Gitt at vi forskriver til dels svært dyre medikamenter med dels begrenset effekt på overlevelse bør vi vel engasjere oss mer i disse områdene?

ESMO 2018

Mammacancer

Av Trygve Lofterød, konstituert overlege, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål



Etter 3 suksessive år på konferanse i brystkreftlegenes Mekka, San Antonio (SABCS), var det i år første gang denne brystkreftlegen deltok på ESMO. Det ble en meget positiv opplevelse. ESMO har mange gode up-to-date oversiktsforelesninger med dyktige foredragsholdere. I tillegg ble det på årets ESMO presentert flere positive fase III studier, hvorav 1 studie potensielt vil kunne få betydning for hvordan vi behandler pasienter med metastatisk trippel negativ brystkreft (TNBC).

Inntrykket jeg sitter igjen med etter årets ESMO kan oppsummeres slik:
- Det arbeides videre med utvidet bruk av genpanel signaturer i kombinasjon med immunhistokjemi og kliniske faktorer for å finne passende pasienter til trygg de-eskalering eller mer intensivt neoadjuvant/adjuvant behandling.
-Til tross for at det etter hvert finnes flere gode prognostiske hjelpemidler, er det fortsatt en vei å gå i jakten på gode prediktive markører.
-Immunterapien har gjort sitt første inntog i behandlingen av brystkreft
Her følger en beskrivelse av de mest aktuelle studiene fra årets konferanse:

LOKALISERT SYKDOM

- PERSEPHONE
Bakgrunn: Gjennom de siste tiårene har en sett en betydelig økt overlevelse hos brystkreft pasienter, bl.a. som følge av mer målrettet adjuvant behandling, som i all hovedsak innebærer eskalert behandling med tillegg av nye medikamenter. Når nå flere pasienter overlever brystkreft, har fokus etter hvert skiftet til måter å bedre pasientens livskvalitet, begrense overbehandling og behandlings-indusert morbiditet uten at det går utover kreftspesifikk overlevelse.
Det er gjort flere studier som har sett på effekten av å redusere behandlingsvarighet av adjuvant anti-HER2 behandling mot dagens standard som tilsier 1 år med Trastuzumab hos de med HER2+ brystkreft.
Persephone studien, designet som en non-inferiority studie, sammenliknet Trastuzumab i 6 mnd mot 12 mnd (standard). Primært endepunkt: sykdomsfri overlevelse (DFS). Studien ble første gang presentert på ASCO 2018,

og demonstrerte non-inferiority (non-inferiority margin <3%). På årets ESMO ble også kost nytte og livskvalitet data presentert.
Resultater: Etter 4 år var effekten av behandlingen like god hos pasientene som hadde blitt behandlet halvparten så lenge, og man hadde spart 100 000 kroner per pasient. Det var heller ingen forskjell i livskvalitet (QALY) mellom de to gruppene.
Kommentar: Det har frem til nå vært flere liknende studier som ikke har klart å demonstrere non-inferiority. Til tross for at denne studien var positiv, var konklusjonen blant ekspertene at 1 år Trastuzumab forblir standard behandling, og at vi stadig trenger solide markører for å korrekt selektene ut lav-risiko pasienter som kan være aktuelle for redusert behandlingsslengde med adjuvant Trastuzumab.

- ShortHER
Bakgrunn: Data fra ShortHER ble presentert første gang på ASCO 2017. Denne studien omfatter også adjuvant Trastuzumab hos pasienter med HER2+ brystkreft der en sammenliknet Trastuzumab i 9 uker vs 12 mnd, og også denne studien hadde et Non-inferiority design. Studien møtte ikke non-inferiority hos ITT (n=1254). Det ble på ESMO i år presentert subgruppeanalyser der en hadde delt populasjonen inn i low- (<pT2 N0), intermediate- (<pT2 N1-3) og high risk (>pT2 N4).
Resultater: Primært endepunkt var DFS med oppfølging 5 år. Non-inferiority ble møtt hos pasientene med low- (91% vs 92%) og intermediate risk (87% vs 86%), men ikke hos pasienter med high risk (80% vs 60%), og det var lavere forekomst av hjertetoksisitet blant de som fikk 9 uker Trastuzumab, uavhengig av risikogruppe.

Kommentar: Studien ble kritisert for at dette var eksplorative subgruppeanalyser i en allerede negativ studie, og således må resultatene tolkes med forsiktighet. I mitt syn virker det dog nå mer betryggende å kunne avslutte adjuvant Trastuzumab tidligere hos pasienter med komplikasjoner (hjertetoksisitet) og samtidig lav risiko for tilbakefall (også tatt i betraktning den positive PERSEPHONE studien).

AVANSERT SYKDOM

- IMpassion 130
Bakgrunn: Denne studien fikk mye oppmerksomhet blant brystkreftonkologer på årets ESMO. Det er flere pågående studier (bl.a. ALICE studien her hjemme) som ser på effekten av PDL1-hemmer i kombinasjon med kjemoterapi hos TNBC pasienter.
IMpassion 130 er en global dobbelblindet randomiserte fase 3 studie som inkluderte 902 pasienter med ikke-operabel lokaltavansert eller metastatisk TNBC. Pasientene ble randomisert til 1.linjes behandling med nab-paclitaxel + Atezoluzimab vs Nab-paclitaxel + Placebo. De primære endepunktene var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) hos ITT og PDL1+ populasjonen (41% av pasientene). PDL1+ dersom ≥1% positiv PDL1 ekspression i tumorinfiltrerende lymfocytter (TILs).
Resultater: PFS ble møtt både hos ITT (7,2 vs 5,5 mnd, $p=0,0025$) og hos PDL1+ populasjon (5,0 vs 7,5 mnd, $p<0,001$). Ved interim analyse observerte en hos PDL1+ signifikant økt OS hos de som mottok kombinasjonen Nab-paclitaxel+Atezoluzimab sammenliknet med Nab-paclitaxel alene (25 vs 15,5 mnd, HR 0,62).
Konklusjon: Studien viser altså en betydelig effekt av immunterapi hos pasienter med avansert TNBC. Forfatterne konkluderte med at dette var første gang en så effekt av immunterapi hos brystkreftpasienter, og at det bør få umiddelbar betydning for hvordan vi behandler pasienter med TNBC. Det var overkommelig toksisitet i begge armer.
Kommentar: I etterkant av presentasjonen var det blant ekspertene enighet om at dette er et gjennombrudd hva gjelder immunterapi i brystkreftbehandling. Det må arbeides videre med hva som er optimal kjemoterapi kombinasjon, og det ble også bemerket at nab-paclitaxel ble dosert til 100mg/m² dag 1,8 og 15, mens vi etter dagens retningslinjer gir samme behandling i monoterapi i dosering 150mg/m².
- Paloma-3
Bakgrunn: Paloma-3 studien undersøker kombinasjonen CDK4/6 hemmer (Palbociklib 125mg) med endokrin behandling (Fulvestrant 500mg) hos metastatiske

HR+/ HER2- brystkreftpasienter som har progrediert på endokrin behandling alene. Resultater fra Paloma-3 har tidligere blitt publisert og viste en bedret PFS i kombinasjonsarmen, hvilket også er lagt til grunn for anbefalingen i NBCGs handlingsprogram. På årets ESMO ble for første gang overlevelsedata (sekundær endepunkt) presentert.
Resultater: 521 pasienter med median follow-up 44,8 mnd, randomisert til Fulvestrant + Palbociklib eller Fulvestrant + Placebo. En observerte en økt median OS i Palbociklib-armen sammenliknet med Fulvestrant alene armen (34,9 vs 28,0 mnd, $p=0,043$). I undergruppeanalysene så man en ytterligere bedring hos de med tidligere god respons på endokrin behandling og uten viscerale metastaser.
Konklusjon: Forfatterne av studien konkluderte med at denne studien for første gang demonstrerer at kombinasjonen CDK4/6 hemmer + endokrin behandling gir en absolutt økt OS i hele ITT populasjonen.
Kommentar: Kritisk kommentar til Paloma-3 var at studien primært var designet for PFS, og ikke styrkeberegnet til OS, slik at resultatene skal tolkes med noe forsiktighet.

- SOLAR-1
Bakgrunn: Omtrent 40% av pasienter med HR+ brystkreft har PIK3CA mutasjoner som aktiverer PI3 kinase signalvei og videre gir progresjon og behandlingsresistens hos HR+ brystkreftpasienter. Alpesilib er en alfa-spesifikk PIK3-hemmer. Solar-1 er en RCT som inkluderte 341 postmenopausale pasienter med HR+/HER2- avansert brystkreft positive for PIK3CA mutasjon. Pasientene ble randomisert til Alpesilib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant. Primær endepunkt: PFS
Resultat: Etter 20mnd follow-up var PFS 11mnd for Alpesilib + Fulvestrant vs 5,7 mnd i Fulvestrant armen (HR 0,62 $p<0,001$). Det var akseptabel toleranse, men noe hyppigere forekomst av hyperglykemi, diare og kvalme i Alpesilib-armen. Som *proof of concept*, var det ingen forskjell i PFS mellom behandlingsarmene hos de kvinnene som var negative for PIK3A mutasjoner.
Konklusjon: Forfatterne konkluderte med at dette er den første studien som viser en gevinst ved målrettet behandling til en genetisk undergruppe av brystkreftpasienter.
Kommentar: Tiden vil vise om gevinst i PFS vil gi utslag i OS. En begrensning i studien var at et fåtall pasienter hadde mottatt CDK4/6 hemmer tidligere, som tross alt er standard behandling for denne pasientgruppen.

ESMO 2018

Lungecancer

Av Henrik Horndalsveen, overlege, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål



Med oksygen i lungene, EGFR-hemmere på innerlomma og immunterapi i tankene var spenningen stor knyttet til hvilke nye medisinske fremskritt som skulle legges frem innen behandling av lungekreft. Og skulle vi få se Marienplatz i strålende sol? Flomlysene over Allianz Arena? Og kanskje skimte Alpene i det fjerne?

Resultatene fra en rekke nye lungekreftstudier ble lagt frem på årets konferanse og her følger noen av høydepunktene:

Immunterapi kombinert med kjemoterapi ved NSCLC

IMpower 130-studien har sammenliknet effekten ved immunterapi + kjemoterapi vs kun kjemoterapi hos pasienter med stadium IV ikke-plateepitel NSCLC med PD-L1 ekspresjon. Pasientene som fikk PD-L1-hemmeren atezolizumab i tillegg til kjemoterapi hadde signifikant bedre PFS (7.0 mo vs 5.5 mo) og OS (18.6 mo vs 13.9 mo). Dette gjaldt i alle subgrupper med ett unntak: de med levermetastaser ved oppstart behandling hadde ingen sikker tilleggsgevinst av immunterapi.

Resultater fra PACIFIC-studien ble første gang lagt frem høsten 2017 og dokumenterte effekt av å gi PD-L1-hemmeren durvalumab adjuvant i ett år etter avsluttet radikal kjemoradiasjon hos pasienter med NSCLC stadium III. På årets kongress ble det vist oppdaterte data på totaloverlevelse som fortsatt viser signifikant bedre OS i gruppen som fikk durvalumab. 24 måneder etter randomisering var OS i durvalumab-gruppen 66.3% mot 55.6% i placebo-gruppen. Jo tidligere pasientene kommer i gang med immunterapi etter kjemoradiasjon, jo bedre er resultatene.

Immunterapi alene ved NSCLC

En av studiene som har ryddet vei for immunterapi ved lungekreft er KEYNOTE 010 som sammenlikner PD-1-

hemmeren pembrolizumab med docetaxel i 2. linje hos pasienter med stadium IV NSCLC med PD-L1-ekspresjon. Oppdaterte tall for totaloverlevelse analysert i 2018 ble vist på årets kongress og dokumenter fortsatt klar gevinst av immunterapi med 36 måneders overlevelseshastighet på 23% mot 11% i kjemoterapigruppen. 14 pasienter som initialt hadde fullført 2 år med pembrolizumab og deretter fikk progresjon hadde gjenopptatt behandlingen, og av disse 14 hadde 6 pasienter (43%) sekundær respons. Spørsmålet om hvor lenge man skal fortsette behandling med immunterapi hos pasienter med vedvarende respons lever videre.

I PePS2-studien har man gitt immunterapi i form av pembrolizumab til ca 60 pasienter med ECOG PS2. Konklusjonen var at immunterapi er trygt også hos denne noe mer skrøpelige pasientgruppen, uten signifikant økning av immunrelaterte bivirkninger eller hyperprogresjon sammenliknet med tidligere studier av pasienter med ECOG 0 eller 1.

Immunterapi ved SCLC

Årets seanse om småcellet lungekreft var tett befolket. Resultatene fra IMpower 133-studien ble publisert første gang tidligere i høst, men de positive tallene ble også trukket frem i München. Studien har sammenliknet 1.linjes behandling med immunterapi i form av atezolizumab i kombinasjon med standard kjemoterapi opp mot ”kun” kjemoterapi hos pasienter med SCLC-utbredt sykdom. Pasientene som fikk tillegg av immunterapi kommer signifikant bedre ut både når



München med Alpene i det fjerne.

det gjelder median OS (12.3 mo vs 10.3) og median PFS (5.2 mo vs 4.3 mo).

Like bra gikk det ikke da man forsøkte å gi immunterapi alene til pasienter med småcellet lungekreft. En fase II-studie har sett på effekten av PD-L1 hemmeren atezolizumab vs standard kjemoterapi som 2.linjes behandling. Median PFS ved immunterapi var signifikant lavere enn i kjemoterapigruppen (1.4 mo vs 4.3 mo).

Målstyrt behandling

Osimertinib er en tredje generasjons EGFR-hemmer som har vist svært god effekt, også intrakranielt, hos pasienter med aktiverende EGFR-mutasjon. Spesielt er osimertinib virksom også mot T790M-mutasjonen som ofte utvikles ved bruk av første- og andregenerasjons EGFR-hemmere og som medfører resistens mot disse medikamentene etter noe tid. På årets ESMO ble det lagt frem to studier som igjen har sett på resistensmekanismer mot osimertinib. I begge disse studiene var MET-amplifikasjon og EGFR C797-mutasjoner de vanligste resistensmekanismene, men ingen var like dominerende som T790M-mutasjonen ved bruk av første- og

andregenerasjons EGFR-hemmere. Poenget med å trekke frem dette er ikke detaljene i seg selv, men å illustrere hvordan forståelse av tumorbiologi og resistensmekanismer er med på å drive kreftforskningen og den medikamentelle behandlingen fremover: et steg av gangen.

En mindre andel av lungekreftpasientene har aktiverende mutasjoner i MET-genet, og de siste årene har det kommet flere studier hvor man har kartlagt effekten av MET-inhibitorer med noe blandet respons. Ved årets ESMO presenterte man resultatene fra en fase II-studie hvor man har gitt MET-hemmeren capmatinib til pasienter med NSCLC og aktiverende MET-mutasjon. Hos behandlingsnaive pasienter var resultatene lovende med objektiv responsrate (ORR) 72.0% og sykdomskontrollrate (DCR) 96.0. Det må imidlertid understrekes at pasientantallet var begrenset til 25, og at data med tanke på responsvarighet ikke var klare.

Fem intense dager var over. Vi hadde sittet på Marienplatz i strålende sol. Flomlysene skinte på Allianz Arena, men Bayern München spite bortekamp. Og luften ble aldri så klar at vi så Alpene i det fjerne.

ASCO Mai 2018

– Nyheter innen kolorektal kreft

Av Hanna Abrahamsson, cand. med og PhD-kandidat, Institutt for Klinisk Medisin, Campus Ahus Kreftforskning, Universitetet i Oslo.



Immuno-onkologisk presisjonsmedisin: hvordan skal man velge ut de rette pasientene for immunterapi innen kolorektal kreft?

Når årets ASCO 2018 gikk av stabelen i slutten av mai på McCormick Place i Chicago - USAs største messesenter - møttes mer enn 35 000 onkologiske fagfolk fra hele verden for å diskutere behandlingsmetoder, terapivalg og visjoner innen krefthelsetjenesten. Da jeg entret den bastante utstillingshallen i *South Building*, hvor de enkelte legemiddelselskaper samlet besøkende på arealer store som de største eneboliger i Oslo, var noe av det første som fanget meg en gedigen reklame-banderole som skrek ut «Is your patient a candidate for Keytruda?». Ja, du MERCK, hvis jeg sitter fremfor en pasient med metastatisk melanom, metastatisk ikke-småcellet lungekarsinom med høgt uttrykk av PD-L1, metastatisk hode-hals karsinom, metastatisk urotelial karsinom eller MSI-high kolorektal eller annen solid svulst, så kanskje den pasienten er just det. Eller kanskje ikke.

Den kolorektalt interesserte onkologen kunde skjelve en tydelig skillelinje mellom de to frasene i årets tema «Delivering discoveries: expanding the reach of precision medicine».

«Det er viktigere at styrke det som andre har vist – både en og to og tre ganger, slik at man kan være relativt sikker på at noe fungerer, innen man starter med noe nytt.»

Som forventet, basert på tiden det tar å gjennomføre en klinisk studie, var det ikke resultater fra immunterapistudier som dominerte de ”funnene som ble levert” (*delivering discoveries*), men isteden var det atskillige studier som først og fremst under poster-sesjonen presenterte resultater fra undersøkelser av de første målrettede medikamenter introdusert på den kolorektale markedet, slik som VEGF-hemmer (bevacizumab/afibercept) [abstract 3518, 3542, 3535] og EGFR-hemmere (panitumumab/cetuximab) [3508-3511, 3523, TPS3618, 3548]. Men det var slående at det ikke (så vidt jeg vet) ble presentert resultater fra studier hvor disse legemidlene (også inkludert regorafenib og nintedanib) var vurdert opp mot standard onkologisk behandling – eller det som en gang i tiden pleide å være det (cellegifter, radioterapi). Jeg har lært meg under min hittil korte tid i forskningsverden at man skal være revolusjonær innen sitt gebet. Det er mest hipt om man kan komme på noe helt nytt. Noe som ingen har gjort før. Men jeg har også lært meg å være kritisk. Kanskje heller kritisk enn revolusjonær. Og det er lettere at kritisere noe som er nytt, til tross for at det er hipt. Så jeg vill mene at det er viktigere at styrke det som andre har vist – både en og to og tre ganger, slik at man kan være relativt sikker på at noe fungerer, innen man starter med noe nytt. Men da går det vel ikke ikke raskt nok, antar jeg. Og tiden har jo dessverre ikke alle pasienter på sin side.

Men med det sagt, så er cytostatika fremdeles «standard of care» i kolorektal kreft i neoadjuvant, adjuvant eller palliativ setting, og heldigvis initieres fremdeles mange studier med formål å optimalisere cellegiftbehandling til den enkelte individ slik at bivirkningsprofilen samtidig kan forbedres. Og det er tydelig at vi fremdeles ikke har kommet til enighet



Chicago by day

om hvilke regimer som bør etterleves. Cathy Eng gjorde et godt poeng av dette i sin posterdiskusjon, hvor hun gjennomgikk de studier som har legat til grund til dagens behandling av endetarmskreft og de studier som ble presentert i år hvor resultatene fremdeles spriker i forskjellige retninger, særlig med tanke på tilleggsbehandling med oxaliplatin enten som strålingssensitiserende agens eller i adjuvant setting [abstrakt 3600, 3500-3502]. Særlig frapperende var resultatene fra FORWAC studien [abstrakt 3502], hvor det ikke ble påvist noen forskjell i hverken *local recurrence* eller *disease-free-survival* (DFS) hos pasienter med endetarmkreft stadium II-III når man utelat radioterapi til fordel for neoadjuvant FOLFOX alene.

Oppdagelser innen PD-1- og PD-L1-hemmere ble naturlig nok den store publikmagneten innen alle kreft-entiteter. Mye av fokus var på hvordan vi kan integrere disse *checkpoint inhibitors* i alle former av eksisterende kreftbehandling gjennom kombinasjonsterapier. Alexander Eggermont holdt

en inspirerende presentasjon for at minne oss på at blant de pasienter som svarer på immunterapi (som undersøkt av Toni Ribas hos malignt melanom-pasienter) så ser man gener i tumor som fører til aktivering av immunforsvaret, og at konseptet med immunogen celledød er viktig for at ha effekt av kombinasjonsbehandlinger. Det er tydelig at vi gjennom immunterapi har fått opp øyne for translasjonal forskning og at kliniske studier drives av interesse om å forstå tumorbiologi, aktive resistensmønster og refraksjonsmekanismer, og immunforsvarets rolle i disse. Det er vel omtrent her som den andre frasen «expanding the reach of precision medicine», å utvide begrepet presisjonsmedisin, kommer in. Særlig innen kolorektal kreft, hvor immunterapi fremdeles ikke brukes på de store pasientgrupper. For å kunne gi individuell behandling, må vi forstå mer om den enkelte pasientens tumor – langt utover *mismatch repair pathway* (MMR). Vi må finne ut av de rette markørene for at predikere hvem som vil respondere på terapivalgene. Biologiske markører er derfor nøkkelordet for presisjonsmedisin.



De store ubesvarte spørsmålene omhandlet prediksjon av hvem som svarer på checkpoint inhibitors og/eller kombinasjonsterapier med immunterapi

Jeg ble fortalt at det ikke er entydig slik at svulster som uttrykker PD1 og PDL1 responderer på nivolumab og pembrolizumab. Snarere tvert imot innen noen kreftentiteter [KEYNOTE-28, clinicalTrials.gov NCT02054806]. Derfor er det naturlig å fortsette forskningen på nye biomarkører som kan predikere, monitorere og prognostisere immunterapi. Faktorer som ble nevnt utallige ganger var både gensekvensering og immunprofiling, hvor særlig tumor mikromiljø ble omtalt, som foreslått av Galon allerede for et tiår tilbake først og fremst i form av T-celleinfiltrasjonen i tumor mikromiljøet [Galon J et al. *Cancer Res.* 2007; 1;67:1883-6]. Dette er essensielt for at immune checkpoint inhibitors skal fungere. Et annet hot topic innen biomarkørfeltet var unektelig «mutational burden», hvor vi tenker oss at jo flere neoantigener, desto større immunrespons (som vi ser hos MSI-H-pasienter); noe som også kan måles i sirkulerende tumor-DNA (ctDNA). Mer om dette kunne man lært av Maximilian Diehn, som dog holdt en presentasjon som var litt over min kapasitet. Generelt var presentasjoner om sirkulerende biomarkører/liquid biopsies godt representert, hvilket ikke er forbausende da det er veldig fristende å kunne finne alt vi trenger i en blodprøve. Innen kolorektal kreft så bruker vi nå kun et fåtall markører i tumor (KRAS/NRAS/BRAF) i den kliniske hverdagen, men det forteller oss mest om hva vi *ikke* kan tilby pasienten, og mindre om hva pasienten kan dra nytte av.

De store ubesvarte spørsmålene omhandlet prediksjon av hvem som svarer på checkpoint inhibitors og/eller kombinasjonsterapier med immunterapi – det som kalles immuno-oncology (IO). Og prognostisk prediksjon; om pasienten får et residiv eller ikke. Peter Kuhn presiserte at det kanskje ikke er naturlig å tro at vi skal kunne predikere presist, men at vi da i hvert fall må kunne monitorere nøye og aktivt. Men innen IO dykker da ytterligere et begrep opp – og det er å forstå om vi får en respons i det hele tatt. Det er logisk at alle medisiner kun virker for en viss del av befolkningen. Kreft er ikke en homogen sykdom. I det vi kaller presisjons-medisin prøver vi at finne den rette behandlingen for enhver pasient utfra de tumor- og pasientfaktorer vi kan kartlegge hos den enkelte individ. Allikevel mente Peter O'Dwyer, som prøvde å minne oss på hva som er viktig når vi designer kliniske studier innen kolorektal kreft, at vi kanskje ikke må dra det for langt inn i individualiseringens landskap fordi subgrupperingene vi allerede bruker ikke er aller verst. Det er mulig at det ville være optimalt at hver enkelt

pasient hadde sin tumors genom sekvensert, men ikke alle genmutasjoner vi finner er drivende for sykdommen. Men han var tydelig med at lite vil komme utav studier dersom de ikke er begrunnet i biologiske mekanismer, der hvor man kun skyter fra hoften og håper på det beste. På lignende måte virket det også som at Peter Yu, som diskuterte *Next-Generation Sequencing* (NGS), var skeptisk til at applisere avanserte analyser på alle pasienter. Er det riktig å identifisere en genetisk signatur i tumor for hver enkelt pasient? Få har vel gått glipp av at tumorgenomet - og de genotyper og fenotyper som oppstår fra det - er komplekst, og at fortolkning av sekvensering kan være vanskelig.

Biomarkører er blitt et stort felt, det er ikke lenger av interesse å kun se på cancerceller og deres mekanismer uten vi ser på hele pasienten og på mange forskjellige faktorer. Altså genetikk og epigenetikk hos kreftcellene, mikromiljøets celler og aktivitet (t-celler, MDSCs, makrofager, fibroblaster, APCs, etc.) og den samlede cell kinetikken. Så det riktige verktøy før å lykkes er ikke kun ett, men en hel kasse av verktøy, hvor sirkulerende biomarkører må korreleres med tumorbiopsi/er, hvor en cell og dens aktivitet må sammenkoples med hele tumormiljøet. Hvor gen-sekvensering, eller deler av det har sin plass. Men også hvor man fortsatt finner viktige bildediagnostiske data, og ikke minst klinisk informasjon fra pasienten fremfor deg. Det blir nok en tung verktøykasse, og det kreves mange som samarbeider om å bære den.

Uten at ha varet med på ASCO tidligere (men reiser gjerne igjen), eller for den del i den onkologiske verden veldig lenge, er det ikke vanskelig å se at forskningsfeltet utvikler seg veldig raskt – og det skjer mer på kort tid nå enn hva det kanskje har gjort de siste 20-30 årene. I alle fall for den enkelte kreftpasienten, noe som har blitt tydelig ikke minst i media den siste tiden. Men i alt dette er det viktig å ikke glemme de fungerende behandlingsmodaliteter vi faktisk har og er godt kjent med (cytostatika, stråleterapi), før enn så lenge er de ofte de mest effektive. Og like mye persontilpasset som mange nye preparater.

Til slutt tillater jeg meg å sitere Kurt Schalper [Session: Future Directions in Immunotherapy Biomarkers]: vi har så mange metoder nå, og så mye informasjon av forskjellige slag, at vi er nødt til å integrere alle data riktig for å få svar, og for at kunne gjøre det, må vi stå sammen: «Because no one, to my knowledge, can handle all of this alone».

Medikamentell Kreftbehandling

(‘Cytostatikaboken’) 8. utgave 2016, 661 sider.

Redaktører: Olav Dahl, Gustav Lehne og Thoralf Christoffersen.

Utgiver: Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet, Institutt for klinisk medisin, Avdeling for farmakologi

Denne boken har vært brukt som introduksjon til medikamentell kreftbehandling og som oppslagsbok for helsepersonell, som ikke daglig arbeider med kreftpasienter, i flere 10 år både i norsk og nordisk onkologi. Som kjent har det skjedd mye de siste årene på dette feltet. Hvert emneområde er nå helt gjennomrevidert og det er lagt til flere kapitler om nye behandlingsmuligheter. Boken er blitt til gjennom et samarbeid mellom ca. hundre norske kreftspesialister, som gjerne er aktive i respektive faggrupper slik at retningslinjer fra de nasjonale handlingsprogrammene er kommet med. Vi har beholdt den generelle omtalen av de enkelte stoffgruppene, men tonet ned doseringen som nå oftest administreres gjennom elektroniske systemer (Cytodose). Boken er primært beregnet for leger i kreftomsorgen, men vil også være av interesse for annet helsepersonell og andre som vil orientere seg om behandlingsmulighetene i dag. Boken har fire hoveddeler:

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

Boken er ikke tilgjengelig på nettet. Boken burde være av interesse, den inneholder store mengder informasjon, er oppdatert og gir både internasjonal kunnskapstatus og lokale vurderinger.

Med vennlig hilsen,
for redaksjonen
Olav Dahl og Gustav Lehne

Boken kan bestilles på adresse:

Björg Algerøy, Kreftavdelingen,
Haukeland Universitetssjukehus,
5021 Bergen.

Eller:

bjorg.algeroy@helse-bergen.no

+47 45972070

Boken er nå på tilbud for

NOK 150

(inkludert frakt).



Rapport fra hospitering ved Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italia - 22.10.18 til 26.10.18

Av Einar Dale, overlege, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet



Strålebehandling av kreftsvulster gis vanligvis med fotoner (eller elektroner). Protonterapi er en spesielt skånsom og kostbar form for stråleterapi der det normale vevet rundt svulstvevet får lavere stråledoser enn ved fotonterapi. Protonterapi kan gi lavere risiko for akutte bivirkninger og muligens også færre langtidsbivirkninger og sekundærcancer. Strålebehandling med karbonioner gir en liknende og gunstig dosefordeling som protonterapi, men er sannsynligvis enda mer effektiv mot stråle-resistente svulster. Utstyret er imidlertid enda dyrere, og effekten av behandlingen er ikke fullgodt kartlagt. Strålebehandling med ioner som protoner eller karbonioner kalles for partikkelterapi.

Det er vedtatt å bygge to protonterapisentere i Norge, i Oslo og Bergen. Planen er at disse skal stå ferdig og klare til å behandle pasienter i henholdsvis 2023 og 2025. I påvente av protonterapi i Norge er det de siste årene blitt henvist i underkant av 50 pasienter pr år til behandling i utlandet. De vanligste pasientene er barn og unge voksne med svulster i CNS, skallebasis og bekken. Det er behov for mer kunnskap om partikkelterapi blant norske klinikere som jobber med stråleterapi. Derfor valgte undertegnede å bruke én uke av overlegepermisjonen på å hospitere ved CNAO.

CNAO er en partikkelterapi-klinikk i Italia, lokalisert i Pavia, en by med omlag 70.000 innbyggere. CNAO har ca 200 ansatte. Det er mange yrkesgrupper representert: Ingeniører, fysikere, teknikere, strålebiologer, radiografer, leger i tillegg til annet støttepersonell. Det er totalt ansatt 8 leger i klinisk virksomhet, 4 leger i spesialisering og 4 overleger. Legene, sykepleierne og stråleterapeutene ledes av Francesca Valvo som også er lege. CNAO tilbyr både strålebehandling med karbonioner og protoner. 60% av behandlingen gis med karbonioner og 40% med protoner. De behandler for tiden 600 pasienter i året, men de håper å nå opp i 800 pasienter pr år i løpet av de nærmeste årene. Man startet å behandle pasienter ved CNAO i 2011. Pasientene henvises fra hele Italia. De får også enkelte henvisninger fra andre land.

Det er tre behandlingsrom som utnytter en felles strålekilde (synkrotron). Man har ikke «gantry», dvs det er ikke mulig å rotere strålehodet og fritt vinkle strålingen inn mot

pasienten. Forklaringen på manglende gantry er at dette er ekstra stort og kostbart for karbonioner. Dette medføre noe mindre fleksibilitet når det gjelder å velge optimale feltinnnganger for å unngå risikoorganer. To behandlingsrom har én fiksert, horisontal stråleretning (0 grader) hver, mens ett rom har to stråleretninger, horisontal og vertikal (0 og 90 grader). Totalt behandles ca 50 pasienter om dagen i tre rom. Det er to skift som varer fra kl 8 til kl 21, mandag til fredag. To stråleterapeuter bemanner hvert kontrollrom med tilhørende behandlingsrom, dvs at det er 6 stråleterapeuter på hvert behandlingsskift. Det er også behandling enkelte lørdager. Det er satt av 30-45 minutter pr behandling. Å bytte mellom protoner og karbonioner tar to minutter. Å flytte behandlingsstrålen fra et rom til et annet tar et minutt. Selve stråletiden er ca to minutter pr felt. Hver pasient behandles vanligvis med to til tre felt. Pasientens posisjon kontrolleres som oftest med to ortogonale feltkontrollbilder som sammenholdes med tilsvarende bilder fra stråleplanen (digitally reconstructed radiograph, DRR). I et av behandlingsrommene er det også mulig å ta enkle CT opptak (cone-beam CT) som gir en tredimensjonal oversikt over pasientens anatomi på behandlingsapparatet. Cone-beam CT brukes for et mindretall av pasientene, og grunnen er sannsynligvis at det tar noe mer tid å ta slike bilder vurdert opp mot nytten.

Pasientene legges opp på behandlingsbordet utenfor behandlingsrommet og trilles deretter inn. Dette er for å utnytte behandlingsrommene maksimalt slik at pasienter



CNAO

kan kle av seg før behandling, mens strålebehandling pågår for andre pasienter. Pasientene legges opp i rimelig riktig posisjon ved hjelp av et laserposisjoneringssystem som skal stemme med markeringer på pasientens hud. Deretter er det ytterligere kontroll av pasientens posisjon med et kamerasystem i behandlingsrommet som sjekker at pasientmarkører er i riktig posisjon. Til slutt kontrollerer man at pasientens indre anatomi er korrekt plassert ved hjelp av feltkontrollbilder, vanligvis med fokus på skjelettstrukturer.

En del av utstyret i behandlingsrommet er fra sveitsiske Schaefer, mens delene til synkrotronen som produserer strålingen kommer fra ulike leverandører. Det er lagt ned et stort arbeid av italienske teknikere, ingeniører og fysikere for å sette sammen og drifte anlegget. Dette gjøres uten noen vesentlig bistand fra kommersiell aktør.

De vanligste diagnosene som behandles er svulster i CNS, skallebasis og bekken. Chordomer og chondrosarkomer er hyppige diagnoser. Barn prioriteres for protonterapi som ellers i verden. Man behandler ikke lungesvulster, fordi de kun har mulighet til såkalt «pencil-beam scanning» dvs at behandlingsstrålen, typisk 5-7 mm bred, skanner målvolumet. Slik skanning av målvolumet kan bli upresis hvis svulsten beveger seg ved pusting, og man kan bomme på svulsten. På CNAO har man utstyr til «gating», dvs at man stråler kun i en bestemt posisjon av pustesyklus. Likevel har man foreløpig avstått fra å behandle lungesvulster. Nytt de siste to årene er oppstart av behandling av øyesvulster, vanligvis melanomer, med protonterapi.

Generelt er det lite akutte bivirkninger i behandlingsforløpet som varer 3-7 uker. Dette er positivt for pasientene og medfører at man kan ha færre legekontroller og spare ressurser sammenliknet med vanlig stråleterapi med fotoner. Det er en utstrakt langtidsoppfølging av pasienter på CNAO. Pasienter fra hele Italia kommer dit på kontroll i årevis etter



Inne i et behandlingsrom

partikkelterapi. CNAO har foreløpig ikke publisert så mye behandlingsresultater. Dette skyldes at de har hatt en langsom opptrapping av antall behandlede pasienter siden 2011. Det jobbes nå med å få publisert mer resultater på effekten av behandlingen.

Strålebehandlingen doseplanlegges hovedsakelig av medisinske fysikere i et eget rom med mange arbeidsstasjoner. Doseplanleggingsprogrammet heter «Syngo» og er levert av Siemens. Syngo begynner å bli utdatert og Siemens har valgt å avslutte oppdateringsvirksomheten. Dette medfører at man bruker mye tid på doseplanlegging. Det er knyttet store forventninger til det nye doseplanleggingsprogrammet som man håper å få innført om ikke altfor lenge.

Under oppholdet var jeg tilstede på alle postene i behandlingskjeden: Inntaksmøtet for diskusjon av utvalgte søknader, simulering (CT evt MR evt PET/CT opptak til doseplanlegging), doseplanleggingsrommet, kontrollrom/ behandlingsrom og oppfølgingspoliklinikk. Overlege Viviana Vitolo hadde regien og sørget for at jeg fikk et lærerikt og interessant opphold.

Takk til Jon Espen Dale, Haukeland universitetssykehus, som hjalp til med å forbedre manuskriptet. Takk til Jon Magne Moan, Oslo universitetssykehus, for hjelp med bilder.

Litteratur

Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 483-95.

Dahl O, Dale JE, Brydøy M. Strålebehandling med karbonioner bør bli et satsningsområde for Norge. *Onknytt* 2015; 1: 40-42. <https://onknytt.no/stralebehandling-med-karbonioner-bor-bli-et-satsningsomrade-for-norge/>.

LYS I MØRKET

15. Landskonferanse i palliasjon, Bodø, september 2018

Av Mathilde Haraldsen Normann, fagutviklingsstråleterapeut, Oslo Universitetssykehus. Email: matjo@ous-hf.no



12 – 14 september 2018 ble den femtende landskonferansen i palliasjon holdt i Bodø. Konferansen var fulltegnet lang tid i forveien. Arrangørene Norsk forening for palliativ medisin og Norsk palliativ forening hadde sammen med lokalkomiteen v/leder Ellinor Haukland fra Nordlandssykehuset Bodø et program hvor forelesninger og postere skulle gjenspeile palliasjonens fire dimensjoner: ivaretagelse av fysiske, psykiske, sosiale og åndelige/eksistensielle behov. Årets lokalkomite bør berømmes for en solid innsats i planlegging og gjennomføring av årets konferanse.

Presentasjonene ble holdt på Scandic Havet og Scandic Bodø, og flere foreninger og organisasjoner deltok med stand. Programmet skulle legge vekt på et tverrfaglig fokus, med palliativt arbeid på tvers av diagnoser, i et multidisiplinært behandlingsregime.

Mot lysere tider

Bodø by gav oss tre lyse dager med foredrag. Konferansen åpnet med fokus på pasientens perspektiv. Aart Huurnink fra Lindre Enhet Boganes sykehjem, hadde valgt tittelen «*Hva gjør dagen til en god dag?*» og fortalte om egenverdet i et palliativt løp, hvor det å få være seg selv til tross for livstruende sykdom kan hjelpe i møte med vanskelige spørsmål og valg:

Kommer jeg til å bli frisk? Familien min, de er bekymret. Hvordan blir min økonomiske situasjon som palliativ pasient? Hvordan blir min families økonomi?

Huurnink presenterte gode råd for kommunikative teknikker i møte med pasient og pårørende.

Konferansen avsluttet også med kommunikasjon. Forfatteren, skuespilleren og sykehusklovn Elisabeth Helland Larsen presenterte klovnumikasjon og realisme i møte med livet og døden, både for barn og voksne.

Videre følger en kort presentasjon av utvalgte foredrag fra 12, 13 og 14 september. Flere presentasjoner finner dere på landskonferansens egne hjemmeside.

På liv og død

Stein Kaasa, leder av utvalget for NOU 2017: 16 «*På liv og død*» innledet gruppeinddelte debatter. Det ble oppfordret til å ta utredninger i bruk på alle nivåer, og mandatet til utvalget har vært et helhetsperspektiv, med utredning, gjennomgang og vurdering av innholdet av tjenestene, uavhengig av andre forhold enn palliativ definisjon. NOU 2017: 16 viser til

palliasjon som et forskningsfattig felt, hvor behovet for informasjon om bl.a. sykdomsrettet og pasientrettet perspektiv er stort.

Kaasa oppfordret også til debatt innen fagmiljøet om hva som ikke er helserelatert anliggende, med utgangspunkt i en forståelse for at det foreligger et helseøkonomisk perspektiv for alle palliative iverksatte tiltak. Beskrivelser av frivillige innen palliativ omsorg, generell medmenneskelighet og «Vær snill med naboen» - prinsipp som bl.a. Kreftforeningen har synliggjort gjennom flere av sine kampanjer. Studien Pallions mantra ble avslutningsvis beskrevet, hvor et godt palliativt pasientrettet forløp vil være avhengig av intervensjoner relatert til «rett tid, rett behandling og rett person», med responsevaluering for den enkelte pasient i behandlingsforløpet.

Råd for ivaretagelse når døden nærmer seg

Fjortende september i år publiserte Helsedirektoratet «Nasjonale faglige råd for lindrende behandling i livets slutfase». Sjur Bjørnar Hansen, seniorrådgiver, presenterte disse på konferansen. Retningslinjene gjelder kommunale helse- og omsorgstjenester i spesialisthelsetjenesten. Rådene er ment å være diagnoseuavhengige og for pasienter over 18 år i terminal fase. Rådene inneholder også involvering av-, og støtte til pårørende. Målsetningen med de faglige rådene er å hjelpe helsepersonell i å ivareta pasient og pårørende i fire hovedområder: erkjennelse, kommunikasjon, ernæring og symptomlindring.

Gode lokale foredragsholdere

Bodø stilte med flere lokale foredragsholdere, både fagpersoner og pårørende. Her vil jeg trekke frem to av fagpersonene.

Helene Faber - Rod, psykolog ved Nordlandssykehuset Bodø debatterte empatisk fatigue i innlegget «*Utmattelse av medfølelse – eller smittet av død?*». Hun beskrev palliatørens arbeidshverdag som påvirket av sterke inntrykk og empati, hvor møtene med

andres smerte og lidelse vil kunne gi somatiske reaksjoner i form av følelsesmessig utbrenthet. Faber - Rod viste til en rangering innen disse utfordringene, hvor helsepersonell i møte med unge mennesker i en palliativ situasjon, døende m/barn eller palliative barn rapporterte dette som de mest utfordrende pasientene å behandle.

I likhet med Kaasa stilte Faber – Rod også spørsmålet: «*Forberedes helsearbeidere godt nok på å arbeide med elendighet, lidelse og død under utdanning?*»

Odd Eidner, seniorprest i Bodø og Nordland holdt to foredrag. Innen palliativ omsorg beskrives håpet som viktig, og Eidner ga salen flere gode beskrivelser av hvor viktig dette er, både med utgangspunkt i eget levd liv, og fra sitt virke. I foredraget «*Det store i det lille ordet håp*» fortalte Eidner følgende om hverdagen pasientene og deres pårørende lever i:

«Vi håper på noe hver dag. Dette håpet justeres. Ankeret bruker jeg som et symbol på håpet,- noe å holde fast ved. Noe som er stabilt. Håpet må være forankret i noe utenfor en selv.»

I møte med sykdom og død beskrev Eidner at man går inn i sorgens rom, hvor håpet søkes konkretisert og omformet, slik at det kan bli til noe som er tilgjengelig i hverdagen:

«Det som går i stykker kan settes sammen igjen, og bli til noe annet. Livet blir ikke det samme etter sykdommen har satt seg for en pasient, eller etter å ha mistet noen for en pårørende - men man må finne en måte å møte den nye hverdagen på, og de dagene man har igjen, slik at livet er verdt å leve.»

Eidners to foredrag var tydelige og nyttige i en palliatørs hverdag, og de visuelle bildene av ankeret og sorgens rom var lavmælte og sterke.

Fokus på forskning

Fra parallellsesjonen, *Med fokus på forskning*, vil jeg trekke frem innleggene fra to av universitetene: Bente Ervik, UNN og Marit Hansen, UiB.

Bente Ervik presenterte en studie fra UNN, hvor forskerne gjennomfører en kvalitativ studie, med fokusgrupper og individuelle intervju. Erviks foredrag hadde tittelen «*Palliasjon i distriktskommuner – Hjem for å dø*». Foreløpige resultater ble presentert. Pasientene vil dø trygt, og da gjerne hjemme om det er trygt. Ervik presenterte praktiske utfordringer i sikring av likt tilbud for terminal omsorg i distriktskommunene bl.a. som følge av geografiske i form av lange avstander, lang reisetid og utfordrende med transport. Forskerne beskriver at palliativ omsorg i distriktet rapporteres som parallelle løp, fremfor samkjørt dialog. Behovet for et tilbud som er klart er til stede, slik at kommunene er forberedt når behovet melder seg. Målsetningen med studien er å øke livskvalitet/psykososiale utfordringer hos pasient og pårørende. Skape trygge rammer for helsearbeiderne i kommunene, med fokus på terminal pleie.

Marit Hansen fra UiB presenterte en studie på pasientrettet evaluering innen palliasjon, rettet mot pårørende. Spørreskjemaet CODE: Care Of the Dying Evaluation, er ment å dekke hele den palliative prosessen, samt inntrykk knyttet til dødsfallet for de pårørende. Forskerne vurderer om dette skjemaet vil fungere godt i en utredning om palliativ omsorg oppleves tilfredsstillende. Hansen viste bl.a. til utfordringer de pårørende møter, i form av vurdering av dyre behandlingsformer og diskusjoner om behandlingstkostnader.

16. Landskonferanse i Palliasjon 2020

Neste landskonferanse er planlagt på østlandet i 2020. Da årets konferanse la vekt på non-diagnostisk fokus håper jeg konferansen i 2020 vil gi oss presentasjoner av flere studier basert på behov hos enkeltgruppene innen palliasjon, i tillegg til det generaliserbare.

Refleksjoner

På EAPC 2017 beskrev Allan Kellehear følgende om døden: “*Dying is the psychological, social and spiritual experience with medical component, not the opposite*”

Døden krever i utgangspunktet ingen diagnose. Men den palliativt rettede behandlingen kan gjøre det. Pasienter med liknende sykdomsbilde i en tidlig palliativ fase vil ha behov for tiltak rettet direkte mot de enkelte grupperingers behov.

Et møte som dette kunne gjerne fått flere parallellsesjoner, hvor palliatører kan komme sammen, diskutere tverrfaglig og debattere casespesifikke utfordringer, bygge nettverk og danne arbeidsgrupper lokalt og nasjonalt. Saker som kunne debatteres i større grad:

- Behandling for kreftpasientene i alle stadier av deres palliative sykdom.
- Tidlig intervensjon av palliative tiltak.
- Kompleksitet i ivaretagelse av eldre og demente i Norge.
- Internasjonalt fokus: hva skjer utenfor Norge når det gjelder palliasjon?
- Hospice: debatten går, det burde også diskuteres på landskonferansen.
- Frivillighetsarbeid innen palliasjon (var et av hovedfokusene på EAPC i Madrid 2017).
- Behandlingsetikk.

Referanser

Hjemmeside, landskonferansen i palliasjon 2018:

landskonferansenipalliasjon.no

Nasjonale faglige råd for lindrende behandling i livets slutfase: helsedirektoratet.no/palliasjon/nasjonale-faglige-rad-for-lindrende-behandling-i-livets-slutfase

NOU 2017:16 På liv og død — Palliasjon til alvorlig syke og døende: www.regjeringen.no/noldokumenter/nou-2017-16/id2582548/

Hilsen fra Avdeling for blod og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssjukehus

Avdeling for blod og kreftsykdommer (ABK) ble etablert i 1999 og ser frem til 20-års jubileum i 2019. Opprinnelig bestod avdelingen av onkologi og hematologi, men nå er også palliativ seksjon innlemmet i ABK. Avdelingen har en hematologisk, en onkologisk og en palliativ sengepost med til sammen 42 senger. Avdelingen har årlig 2500 døgnopphold, 21500 polikliniske konsultasjoner og 13500 strålebehandlinger.

Etter mange år med rekrutteringsvansker er nå alle legestillinger besatt, og dagens legestab består av 9 legerstillinger i hematologi hvorav 5 overleger, 21 stillinger i onkologi hvorav 12 overleger, samt palliativ seksjon med 4,4 legeårverk.

Avdelingen har en egen FOU-seksjon som favner om medikamentelle studier innen onkologi og hematologi, stråleterapistudier, translasjonell forskning og helsetjenesteforskning. Avdelingen er enda ung i akademisk forstand, så spesielt gledelig nå er at fire leger er i gang med PhD-prosjekter. Vi har en egen translasjonell forskningsgruppe som ble etablert i 2004 og som har hovedfokus på «liquid biopsy» i prosjekter primært på brystkreft og bukspyttkjertelkreft.

STRÅLETERAPI

Avdelingen har to Varian Truebeam strålebehandlingsmaskiner og ny Siemens CT for doseplanlegging. Blant avdelingens satsingsområder har pustestyrte strålebehandling ved brystkreft vært sentralt. Mest aktuelt nå er studier på hypofraksjonert behandling ved brystkreft og underveis er studier med fokus på om enkelte brystkreftpasienter kan spares for strålebehandling. Stereotaktisk strålebehandling har også stort fokus.

PALLIASJON

Det økende fokus som er på palliasjon og nær integrasjon i onkologien bekrefter et godt valg da palliativ sengepost ble etablert ved SUS. Vi har nå 4 palliative senger som er i forlengelsen av onkologisk sengepost, noe som gir godt utgangspunkt for nært samarbeid mellom onkologene og de palliative legene. Palliativt team arbeider også med andre diagnosegrupper, naturligvis med stor overvekt av kreftdiagnoser. Også her ser vi et økende behov og satser friskt på utvidelse av sengetallet når vi flytter til nye lokaler i nye SUS på Ullandhaug i 2023.

VOKSER UT AV AVDELINGEN – NY POLIKLINIKK HILLEVÅG

Fra nyetablert avdeling til situasjonen i dag har det vært en stor utvikling hvor aktiviteten er betydelig økt. Økningen har vært så stor at vi har vokst ut av poliklinikken vår på sykehuset og etablerte en satellittpoliklinikk i Hillevåg, 5 minutters gange fra sykehuset, hvor all brystkreftbehandling og etter hvert en del prostatakreftbehandling foregår. Det har gitt litt utfordringer med å dele opp kollegiet, men tross det har det vært en stor suksess. Vi regner med at dette skal gi oss nødvendig plass til poliklinisk drift frem til nye SUS står ferdig om 4-5 år.

FREMTIDEN:

De neste 5 årene vil vi fortsatt være på nåværende sykehus på Våland. Det er stor spenning knyttet til det nye sykehuset fra 2023 hvor vi sannsynligvis får flyttet sengepostene mens stråleavdelingen og poliklinikken blir værende igjen på Våland. Noen utfordringer vil dette garantert by på, samtidig vil vi på Ullandhaug få nærhet til Universitetet i Stavanger som vi håper vil gi bedre akademiske muligheter. I første omgang nå ser vi frem til å få på plass den nye LIS-utdanningen – det håper vi vil bidra til økt fokus på kvalitet og enda bedre utdanning av kommende spesialister!



Ansatte ved poliklinikken i Hillevåg en tilfeldig fredag i november. Fra venstre: Bjørnar Gilje, Marius Stensland, Ingvil Mjaaland, Steinar Taksdal, Tove Vadla, Jofrid Sel, May Dreyer

Trondheim: Forskning ved universitetssykehuset

Av Gunnar Morken, overlege og professor i psykiatri, direktør for forskning, innovasjon og utdanning. St Olavs hospital og Fakultet for medisin og helsevitenskap – NTNU.



Det er et politisk ønske om økt forskning og innovasjon ved sykehusene og at flest mulig pasienter skal få tilbud om å være med i kliniske studier. Det er også en forventning om økt relevans av forskningen og kortere veg fra investeringer i forskning til nytte for samfunnet. Noen ganger tar det for lang tid før kunnskap om effektiv behandling kommer til nytte for pasientene og mange pasienter får ikke den mest effektive behandlingen som er tilgjengelig. Det tar i dag lang tid å gjennomføre behandlingsstudier. Samtidig som det stilles krav om kortere veg fra investering til nytte, vil mange frykte at finansiering av grunnforskning kan bli vanskeligere. Videre er det et ønske om at universitet og sykehuset unngår å bygge opp parallelle infrastrukturer for forskning. Helse og omsorgsdepartementet (HOD) ønsker å knytte finansiering til antallet kliniske studier og antallet pasienter som deltar i slike studier i de enkelte sykehusene, en slik ordning vil komme i løpet av få år.

Vitenskapelig basert kunnskap preger i for liten grad opplæring av helsearbeidere, en forutsetning er at lærere og undervisning er knyttet til kliniske avdelinger med vitenskapelig produksjon.

De fire fakultetene med legeutdanning og de tilhørende universitetssykehusene skal være motor i vitenskapelig arbeid i hver sin region og har et ansvar for å bidra til å akademisere de andre sykehusene i regionen.

Ved St Olavs hospital og Fakultet for medisin og helsevitenskap – NTNU, er mange forskergrupper i praksis knyttet til klinikker eller avdelinger på sykehuset, og organisert rundt den enkelte medisinske spesialitet med deltakelse fra en rekke profesjoner. Det er flere forutsetninger for at slike grupper skal lykkes: Gruppen bør hele tiden ha prosjekter som er relevant for de kliniske avdelingene og i tillegg huske å kreditere de kliniske avdelingene i alle sammenhenger. En gruppe bør ha som ambisjon å gjennomføre forskerinitierte randomiserte kliniske studier, det vil variere hvor høyt en får publisert, men RCTer og andre studier som evaluerer behandling er sentralt for å beholde legitimitet i de kliniske miljøene. Et betydelig problem er at det i mange tilfeller tar for lang tid fra planlegging til gjennomført behandlingsstudie og publisering. Vi må alle bidra til å utvikle slike studier til at det tar kortere tid til resultatene foreligger. Studier av behandling bygger miljøet og gir legitimitet i de kliniske

avdelingene. Det er da lettere for ledere av kliniske avdelinger til å bidra med tilrettelegging av studier.

Mange kliniske avdelinger utnytter ikke universitetsressursene i stor nok grad, det er for få inneliggende og polikliniske pasienter som får anledning til å delta i studier som etterprøver behandling eller bidrar til å klarlegge etiologien til tilstandene, her har universitetssykehusene et særlig ansvar. I grunnbevilgningen til sykehusene ligger det en forpliktelse til å finansiere forskning i de enkelte avdelingene. Etter min oppfatning er det samfunnsmessig en stor fordel om det er samme ledelse som har ansvar for klinisk og vitenskapelig produksjon i et klinisk felt for å sikre omfang og kvalitet av forskning i egen avdeling. Kliniske ledere kan bidra til gjennomføring av prosjekter ved å legge til rette for inklusjon av pasienter, administrativ assistanse og evt la behandlingsstudier inngå i avdelingens ordinære drift.

Avdelingene bør ha ansatte med PhD grad og bistilling som professor / førsteamanuensis på universitetet, for undertegnede ser det ut til at noen i miljøet bør ha minst 50% tid til forskning for å kunne utvikle nye prosjekt og gå i spissen for søknader om midler.

I Trondheim er sykehuset og fakultetet organisert i henholdsvis klinikker og institutt som ikke direkte passer sammen. Det er likevel betydelig integrering nede i de to

organisasjonene mellom klinikker/avdelinger på sykehuset og fagenheter eller grupper på fakultetet når det gjelder forskning og undervisning. Sammensetning av kliniske forskergrupper på tvers av de to organisasjonene vil variere en del, men mange grupper har felles trekk: Leder i klinisk avdeling har en avgjørende rolle for tilrettelegging og prioritering av prosjekter, fremheve forskning og forskningsaktive ansatte. Tydeliggjøre at forskning er en del av oppdraget til klinikken/avdelingen og at forskning hever kvaliteten på behandling og omsorg til pasientene. Hun/han bør også kunne bruke noe av avdelingens midler på vitenskapelige prosjekter. Større avdelinger bør kunne ta på seg regionale veiledningsoppgaver. De større kliniske miljøene vil ha flere ansatte med prosjektleder kompetanse, dvs har PhD grad og noe erfaring i tillegg. Det er også behov for ansatte med opplæring og erfaring i å inkludere pasienter i studier, håndtere data og bidra i annen praktisk drift av prosjekter. For å holde oppe en slik infrastruktur bør det ikke være for stort opphold mellom studier som inkluderer pasienter. Totalkostnad ved inklusjon og behandling av pasienter i kliniske studier blir betydelig lavere når klinisk leder er aktiv. Eksempler er endring i inntak av pasienter, undersøkelse og logistikk. Det er mulig å få til et felles forskningsmiljø i de enkelte fagene der ansatte i begge organisasjonene deltar uten store organisatoriske endringer. Felles bruk av lokaler og utstyr kontorlokaler der også forskere uten fast ansettelse i gruppen kan sitte er en fordel.

Administrativt ansatte og andre støttefunksjoner kan være ansatt i en av de to organisasjonene, men ha arbeidsoppgaver på tvers av de to organisasjonene med felles forskningsledelse. Noen av ambisjonene våre for årene som kommer bør være at flest mulig pasienter deltar i kliniske studier. Pasientene vil ønske at deltakelsen i studier skal ha størst mulig nytte og vi bør se til at i tillegg til å inngå i enkeltstudier, så kan data og biologisk materiale fra deltakerne brukes i andre studier. Det har i en del år vært en treårig PhD grad, men mange av oss tidligere brukte betydelig lengre tid og hadde flere artikler i graden sin. Det innebærer at mange kandidater bør starte skriving sin første artikkel på etablert materiale og så bidra i protokollarbeidet og annen forberedelse til neste stipendiat i gruppen.

Etter mønster fra Kings College i London og sykehus og universitet i København vil vi i et samarbeid mellom RHF Midt-Norge / St Olavs hospital og NTNU etablere Kliniske akademiske forskningsgrupper (KAF) der vi tar utgangspunkt i en klinisk problemstilling som kan løses gjennom tverrfaglig samarbeid og translasjonsforskning og integrerer forskere fra kliniske miljø og grunnforskning i samme gruppe. Gruppene skal ha en tydelig organisering og forskningsledelse. Kompetanseutvikling, relevans, kvalitet og innovasjon vektlegges i søknadene, inkludert en plan for søknad er om eksterne midler og videreføring etter tildelingsperioden.



Studier av behandling bygger miljøet og gir legitimitet i de kliniske avdelingene

Onkologisk seksjon ved Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

Onkologisk seksjon ligger under Kirurgisk klinikk, og dekker mesteparten av det onkologiske tilbudet for Vestfolds ca 240.000 innbyggere. Seksjonen ble opprettet i 1997 med Ole Kristian Andersen som eneste lege. I takt med fagets rivende utvikling, har staben vokst til i dag 7 overleger og 6 LIS.

Onkologisk seksjon er godkjent som utdanningsinstitusjon i onkologi for inntil 2 års tjeneste. Det betyr at vi ofte får nye leger inn i kollegiet, hvorav en rekke har valgt å satse videre på faget. Flere er snart ferdige med Gruppe I-tjeneste i Oslo, og er på vei tilbake til oss som ferdige spesialister. I tillegg utvider vi overlegestaben med en erfaren spesialist fra nyttår. Hurra og velkommen!

Bortsett fra hematologiske kreftformer og primære hjernesvulster, håndterer seksjonen hele spekteret av kreftsykdommer. Gynekologiske og ØNH-pasienter mottar systembehandling hos oss, mens behandlingsansvaret ligger på moderseksjonen.

Virksomheten var kun poliklinisk frem til 2006 da det ble opprettet 5 palliative senger. Det viste seg at behovet var større, og i dag har vi 14 sengeplasser fordelt mellom onkologi og lindring. Pasientene kommer med hele spekteret av infeksjoner, smerter, bivirkninger fra ulike kreftmedikamenter, malign nerveaffeksjon, obstipasjon osv.

I tillegg til onkologisk aktivitet, er vi opptatt av god og hensiktsmessig palliasjon. Seksjonen deltar som intervensjonssykehus i Pallion-studien, og inkluderer ukentlig pasienter. Et ambulerende team med anestesilog Arve Nordbø og fire dedikerte sykepleiere, foretar hjemmebesøk og faste visitter til lindrende enheter på sykehjem i hele fylket. Tilbudet er uvurderlig for pasienter og pårørende, og øker samtidig lindringskompetansen utenfor sykehuset.

I tverrfaglighetens navn har vi ansatt sosionom i 80% stilling og psykiater i 20% stilling. Sykehusets prestetjeneste er nær knyttet til virksomheten, både som samtalepartnere for pasienter og pårørende, og som veiledere i etisk refleksjon for personalet. Pasientene får også et flott trenings- og rehabiliteringstilbud ved Pusterommet.

Sykehuset i Vestfold ligger i gangavstand fra Tønsberg jernbanestasjon, og det er mulig å pendle fra Oslo, Drammen og Telemark, i tilfelle noen tenker på å søke seg hit. Skjærgårdsonkologi byr naturlig nok på en bredere og mer variert pasientpopulasjon enn Universitets-sykehusene. I tillegg er vi en sammensatt gruppe kolleger, med alle tiders godt arbeidsmiljø. Vi tør påstå at humør og faglighet lever godt side om side her!

Med hilsen

Karin Semb, seksjonsoverlege

OL: Ole Kristian Andersen, Elena Valland, Arve Nordbø,

Marius Taran, Jørgen Michelsen

LIS: Eva Røste, André Korneliussen, Lone Svendsen, Huy Vu,

Ingunn Ødegaard, Marit Sletten



Fra venstre: Eva-Susanne Røste, Karin Agnethe Semb, Lone Svendsen, Ingunn Ødegaard Auli, André Indseth Korneliussen og Ole Kristian Andersen

Kreftavdelingen på Kalnes – en avdeling i stadig vekst!

For tre år siden startet et nytt kapittel for kreftavdelingen i Østfold, da SØF ble til SØK ved innflytting i de nye, moderne lokalene på Kalnes i Sarpsborg. Med på flyttelasset fulgte vår ambisiøse avdelingssjef Andreas Stensvold og hans dedikerte stab. Fra avdelingen ble samlet til én enhet for kreft/blodsykdommer fra 2014, teller vi nå totalt 150 ansatte. Legestaben består i dag av 15 overlegestillinger, to pensjonerte overleger i deltid og 8 LIS-stillinger. Sammen dekker vi en aktiv onkologisk og hematologisk poliklinikk samt sengepost med 27 sengeplasser, hvorav 18 onkologiske og 9 hematologiske senger, senter for lindrende behandling benytter 3 av de 27 plassene. Vi har tre ansatte i fulltids administrative stillinger. Avdelingens opptaksområde ble i mai '18, utvidet til 315.000 med Vestby kommune. Selv om dagene kan være vel så hektiske, er det et bevisst fellesfokus på arbeidsglede og de gode møter med pasientene i hverdagen. Med dette har vi en velfundert grobunn for trivsel blant de ansatte og en høy pasienttilfredshet.

Akutte innleggelser til avdelingen tas i dag imot av onkologisk/hematologisk LIS på dag- og ettermiddagstid gjennom hele uken. Kveld og natt bistår indremedisinske leger oss med mottak av pasienter.

Utover sengepost og poliklinikk, drifter kreftavdelingen en egen, nyoppstartet *dagenhet*. Her følges pasienter etter elektive prosedyrer, for eksempel transfusjoner og observasjoner etter mindre intervensjoner. En annen nykommer til avdelingen, er *sykepleierdrevet poliklinikk* med oppfølging av pasienter i tablettbasert kreftbehandling. I tillegg drifter avdelingen *Krefttelefonen*, som er et døgnåpent tilbud for hjelp og

råd. Her kan både pasienter, pårørende og helsepersonell i kommunene hurtig komme i kontakt med en kreftsyepleier og ev. lege ved behov. Dermed trygges pasientene i eget hjem, og innleggelser kan selekteres på et tidligere stadium. Vår palliative enhet, *Senter for Lindrende behandling* (SLB) er nylig utvidet med en overlegestilling. Den består i dag av to overleger i fulltid, en onkologisk LIS i rotasjon og sju faste sykepleiere. Senteret er en etablert enhet innunder kreftavdelingen med daglig felles møteflate, hvilket potenserer et tett samarbeid og gode pasientforløp. SLBs arbeidsoppgaver er brede og omfatter hjemmebesøk, telefoniske kontakter med pasienter og pårørende, samt virke på sengepost med tre egne SLB-senger.

På nåværende tidspunkt er det ansatt seks leger med PhD; dekkende både hematologisk, onkologisk og palliativt fagfelt. Vi deltar aktuelt i flere pågående studier/prosjekter. Blant annet fører vi et eget prosjekt med *hjemmebasert monitorering av pasienter under cytostatikabehandling*, hvor egenmålinger inkl blodprøver tas i hjemmet og vurderes i samråd med vårt personale. Opplevelsen så langt er en tettere oppfølging av de polikliniske pasienter med fokus på pasientinvolvering og dermed økt trygghet, kontroll og egenmestring fra deres side. Den pågående *Pallion-studien*, der SØ deltar som intervensjonsgruppe, setter fokus på tidlig kontakt og oppfølging i palliativ enhet for å undersøkt om dette vil gi økt levetid med mindre behandling i livets sluttfase. I tillegg medvirker vi i et prosjekt med *pumpestyrt*



Sykepleiere og leger på døgnområde 10

antibiotikabehandling i hjemmet, der pasienter som ønsker det, kan få mest mulig tid i eget hjem. I alt har avdelingen fått vel 10 millioner til diverse innovasjonsprosjekter.

Avdelingen har vokst betraktelig siden vi flyttet inn i det nye sykehuset på Kalnes. Men vi ønsker å yte enda mer! Det arbeides mot å favne stadig større pasientgrupper, og i dag bistår vi pasienter fra både lungeavdelingen, gynekologisk og Øre-Nese-Hals avdeling med komplikasjoner relatert til cellegift og immunterapi. Den økte aktiviteten i poliklinikken har medført behov for utvidelse av åpningstider til kveldstimer og enkelte aktive helger. Ambisjonene er store og strekker seg mot en visjon om eget kreftsenter med to etablerte stråleenheter.

Vi er stolte av at vår innovative og sterkt engasjerte avdelingssjef Andreas Stensvold ble nylig kåret til årets onkolog 2018 av norsk onkologisk forening, blant annet for hans fremragende arbeid for norsk onkologi over lang tid, samt jobben han har gjort med å bygge opp kreftavdelingen ved SØK (merknad fra redaksjonen: se omtalen i denne utgaven). Utmerkelsen er i tillegg en anerkjennelse for at han har vært en tydelig stemme for kreftpasienter i det offentlige ordskiftet.

Med Andreas i spissen, er målet at vi sammen skal jobbe mot å bli landets beste kreftavdeling med landets mest tilfredse pasienter!

LIS Anette Gjermshus Haugen og LIS Marlena Christina Morhard



«Alltid god stemmning på fredagslunsj»

Avdeling for kreft og blodsykdommer – Sykehuset Telemark.

Hva skjer egentlig i Telemark?

Om få år har vi en stråleenhet på plass i Telemark. Helse Sør-Øst vedtok plasseringen i april 2016, og det er store forventinger til stråleenheten blant pasienter, pårørende, politikere og andre. Det er stort behov for et stråletilbud i sykehusområdet Vestfold-Telemark, og vi merker en utålmodighet i både befolkningen og hos oss selv.

Denne utålmodigheten er på mange måter positiv fordi den viser at vi gleder oss, og at vi har et oppriktig engasjement for pasientene våre.

Vi følger veiledere for planlegging av sykehusprosjekter, og hver fase skal godkjennes av Helse Sør-Øst før vi får lov å gå videre. Idefasen ble gjennomført i 2017 og sist sommer fikk ledelsen i Helse Sør-Øst fullmakt til å utarbeide et mandat for konseptfasen. Dette mandatet håper vi å motta før nyttår.

Målet vårt er at strålesenteret skal lokaliseres sammen med øvrig kreftbehandling ved sykehuset. Vi vurderer også å inkludere brystdiagnostisk senter og mamma-screening. I tillegg ønsker vi oss støttefunksjoner som blant annet ernæringsveiledning, hvileareal og aktivitetsrom. På den måten kan vi få en best mulig pasientflyt og samdrift. Planen pr i dag er å starte med to Linacs.

Mens vi venter på konkretisering av byggeplanene, har vi brukt tiden fornuftig. Vi har reist rundt til flere stråleenheter i Norge, som Bodø, Kristiansand og Ålesund. Det er nyttig å hente erfaringen fra andre, og vi har fått gode innspill til både planlegging, kompetansebygging og drift. Vi har også fått kunnskap om arealbehov og krav til lokaler.

Selv om det er en stund til vi kan motta de første pasientene i et nytt strålesenter, er vi godt i gang med rekruttering. Vi

har mottatt rekrutteringsmidler fra HSØ, og i dag har vi tre LIS ved Oslo Universitetssykehus som er ferdige utdannet onkologer i løpet av 2019. Fire nye LIS er godt i gang ved Sykehuset Telemark med sin tjeneste.

Vi har også ansatt én ny onkolog, og vi har rekruttert en erfaren medisinsk fysiker. Hun er allerede på plass og skal jobbe med planleggingen av stråleenhet framover.

To radiografer er i gang med sin stråleterapiutdanning, og vi har fått flere henvendelser fra ferdige stråleterapeuter og medisinske fysikere som er interessert i å starte hos oss når vi er i gang.

Selv om vi er utålmodige, skaper alt dette engasjement og optimisme i fagmiljøet og personalgruppen. Vi er svært motiverte, vi utvikler oss, og vi ønsker å være på topp når det gjelder kunnskap og kompetanse.

Vi har et godt krefttilbud i Telemark, og vi ligger godt an når det gjelder pakkeforløp for kreft. MDT-møtene våre er godt etablert for mamma, gastro, uro, lunge og hematologi, og nå skal vi starte med malignt melanom. Det er svært positivt å se at de ulike miljøene jobber godt sammen om et felles mål, nemlig god pasientbehandling.

Vi jobber aktivt med utvikling av vårt palliative tilbud både inne på sykehuset og ute der pasienten bor. Vårt ambulante team, lege og kreftsykepleier har sitt daglige virke ute på veien. De drar hjem til pasienten enten han er i eget hjem eller på sykehjem eller ved kommunale lindrende enheter. De jobber aktivt med kompetanseoverføring/oppbygging i kommunehelsetjenesten slik at pasient og pårørende opplever det trygt å være hjemme.

Vi har de siste årene hatt et bevisst fokus på fag og forskning. En av våre overleger disputerte i 2017 og en av vår LIS onkologi har en Ph.d – grad fra 2014. Dette er viktig med tanke på ytterligere forskningsaktivitet og gjør oss også bedre rustet til deltakelse i nasjonale og internasjonale studier.

Vi opplever at vår modell med en felles avdeling for onkologi/hematologi/palliasjon fungerer godt. Fagmiljøene støtter hverandre, både undervisning og faglige diskusjoner utvider den enkeltes innsikt og gir større bredde i vårt møte med pasienten.

Pasientgruppen vår er krevende og til tider tung å jobbe med. Spesielt som ung og ny utdanne lege kan dette være

utfordrende. Vi har nå i høst startet med gruppeveiledning for LIS hvor man kan ta opp slike ting. Dette vil bli fulgt opp fremover og eventuelt utvides med tilbud også til overlegegruppen. Vi ser at fag er viktig, men skal man klare å utvikle seg og gjøre en god jobb over tid så må vi også sørge for å ha rom og trygghet til å diskutere etiske og følelsesmessige vanskelige situasjoner.

Vi ser frem til og gleder oss til å komme i gang med utvikling av en stråleenhet til glede for befolkningen i både Telemark og Vestfold.

Velkommen til Telemark!



En glad gjeng på kreftavdelingen i Telemark. Fra venstre: Øystein Fløtterød, Tor Jensen Ellen Kristin Myklebust, Anne Lene Watland, Anne Augustad Larsen, Anne Torill Tufte, Dalia Dietzel, Ann Kristin Lia.

Det meste er nord -hilsen fra Tromsø

Borasdávdaossodat ved UNN er del av K3K-klinikken (Klinikk for kirurgi-, kreft- og kvinnehelse), med professor Rolv-Ole Lindsetmo som klinikkleder og Magnar Johansen som avdelingsleder / avdelingsoverlege for kreftavdelinga. Det er langt dette landet og avdelinga har universitetssykehusfunksjon for de tre nordligste fylkene og Svalbard, noe som utgjør ca. 475 000. For den normale onkologiske drifta deler vi nord med våre utmerkede kolleger i Bodø. I tillegg har Finnmark en enslig onkolog, godeste Jan Norum i Hammerfest. Vi har et nært samarbeid med kreftsykepleiere på lokalsykehus som administrerer kurer. Og ikke minst de i kommunehelsetjenesten som gir cellegiftskurer selv om de er lokalisert flere timer unna sykehus.

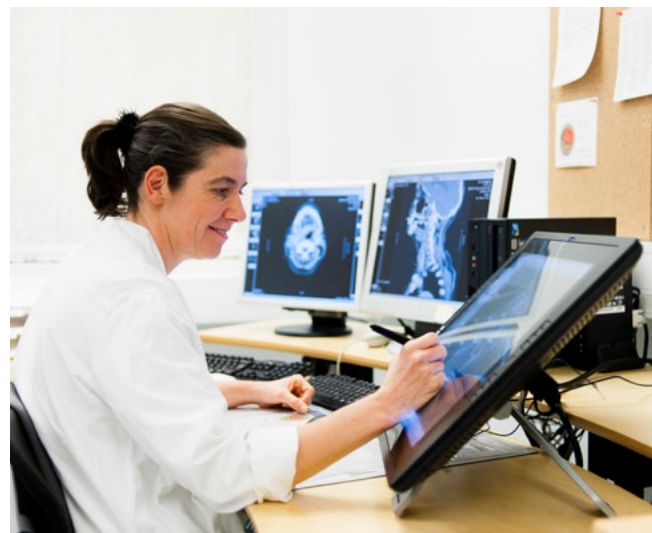
Kreftavdelingen har 12 overlegestillinger tilsvarende 100 % (innberegnet stilling til avdelingsleder) og 8 LIS-stillinger. Overlegene arbeider i varierende stillingsbrøk, inkludert to professor I-stillinger som til sammen har 30% bistilling i avdelingen. De fleste har doktorgrad. Mange deltidsstillinger, reduserte stillinger og velferdspremiser i tillegg til ambulerende i Harstad og Narvik gjør at det er en vanskelig kabal å legge. Dette gjør det utfordrende å oppnå kontinuitet i pasientbehandlingen. En av overlegene er til enhver tid ute i overlegepermisjon. Alle overlegene har hovedansvar for minst en tumorgruppe, fordeler 11 ukentlig MDT-møter mellom seg og er representert i nasjonale faggrupper og er veileder for LIS, noe som tilsier stor belastning på få personer.

Sengeposten ved kreftavdelingen er samlokalisert med sengepost for gynekologisk-onkologisk avdeling. Til sammen har disse to avdelingene 26 senger. I tillegg er 5-8 pasienter innlagt på dagtid, men sover på hotellet. Pasientene fordeles på 2 grupper med delvis diagnosefordeling. Pasienter med hematologisk, lunge- og ØNH-cancer ligger på sine respektive avdelinger, her deltar kreftavdelingen ved tverrfaglige møter og har ansvar for strålebehandlingen. Poliklinikken i Tromsø besøkes av over 6000 årlig, i tillegg ambulerer vi månedlig til Harstad og Narvik.

Stråleavdelingen har 4 Varian-lineærakselleratorer og 1 enhet for brakyterapi. I løpet av 2017 hadde UNN nesten 15 000 frammøter til strålebehandling. I tillegg til ekstern strålebehandling gis det brakyterapi ved gynekologisk cancer. Vi har etablert stereotaktiske behandling for hjerne og lunge. Fagansvarlig lege er Kirsten Marienhagen som jobber fast på stråleavdelinga, hun har selskap av 1-2 overleger og 1-2 LIS som roterer innom.

Vi opplever at det er utfordrende å være en liten universitetsavdeling. Sjøl om vi formelt sett er allmennonkologer, spesialisere vi oss stadig mer og mer. Samtidig må vi være såpass generalister at vi kan steppe inn når lymfomspesialistene eller uro-onkologene har dratt på velfortjent kongress eller ferie. Vi satser derfor på felles undervisning og morgenmøter hvor pasienter og livet generelt diskuteres. Vanligvis har vi det steikanes artig på jobb, men vi skulle gjerne sett at Helse nord hadde gitt oss flere å dele gleden med!

Ser vi deg på Onkologisk forum i Tromsø til høsten? Hvis ikke, bør du stikke innom når det høve. Som Rolf Jacobsen skriver: *Se mot nord. Ofte.*



Seksjonsoverlege Kirsten Marienhagen, som leder stråleterapi-seksjonen ved UNN

NOF / Onkonytt Fagstipend 2019



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

NOF inviterer sine medlemmer til å søke fagstipend 2018.

Norsk Onkologisk Forening utlyser for medlemmene inntil 15 fagstipender som kan brukes til faglige formål som konferanser, kurs, hospitering o.l.

Mottakere vil få refundert inntil 15.000 kr av dokumenterte utgifter innenfor kalenderåret 2019 til kursavgift, reise og opphold. Kost dekkes ikke.

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

Søknad sendes Arne Stenrud Berg (arne.stenrud.berg@gmail.com) innen 1. mars 2019 og skal inneholde navn, stilling, arbeidssted og opplysninger om formålet. Beslutning om tildeling fattes av styret før 1. april. Søkere som ikke har mottatt fagstipend de siste 2 årene prioriteres, deretter ved loddtrekning. Stipendet utbetales innen 3 måneder etter innsendt reiseregning med kvitteringer.

Årets Onkolog 2019



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

NOF inviterer til nominering Årets Onkolog 2019

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

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

Prisen vil bli delt ut på Onkologisk Forum 2019 og består av kunst til en verdi av 10.000 kr pluss diplom.

Fristen for innmelding er 01.10.2019.

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

Intervju: Claes Göran Tropé

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

Claes Göran Tropé, gyn-onkologisk kirurg og professor emeritus, fikk 7. september i år tildelt Den kongelige norske fortjenesteorden og ble slått til kommandør, for sin innsats for kvinner med gynekologisk kreft (se bilde 1). Vi gratulerer Tropé - som fortsatt snakker svensk tross over 30 år i Norge. Et av de sentrale temaene i Tropé's arbeid har vært ønsket om å minimere langtidsbivirkninger ved å redusere behandlingsintensitet hos kvinner med gynekologisk kreft. Spesielt har Tropé vært en pionér innen fertilitetsbevarende kirurgi hos kvinner med tidlig stadium ovarialcancer og livmorhalskreft, samt drevet forskning på radikal kirurgi for å unngå adjuvant strålebehandling ved gynekologisk kreft. Han har vært veileder for mer enn 50 doktorgradsstudenter, og publisert over 600 vitenskapelige artikler innen basal cellebiologi og klinisk kreftforskning. Han var med å stifte Nordisk gyn.onkologisk forening i 1987 og Norsk gyn.onkologisk forening i 1992, og han fikk tildelt Norsk gynekologisk forenings hederspris i 2010, og Kong Olav Vs kreftforskningspris for 2012, for hans arbeid med behandling av kvinner med gynekologisk kreft.

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

– Som ung var vi hver sommer på vårt sommersted Ven utenfor Landskrona, og der hadde jeg en kamerat som var ett år eldre enn meg. Da han var fjorten år fikk han en kreftsykdom som satt på kinnet, og døde raskt. Seinere har jeg tenkt at det må ha vært et lymfom. Dette gjorde inntrykk på meg.

Men medisinstudiet passet dårlig med unge Tropé's interesser.

– Jeg var vel, hva sier dere i Norge, en rakkerunge, og ikke så enkel å styre for mine foreldre. Jeg var ikke så skoleflink, og ville helst satse på enten fotball, eller jobbe som kaptein på båt (se bilde 2). Da jeg forsøkte å komme inn på medisinstudiet måtte jeg ta et fjerde år på videregående skole for å øke karaktersnittet - men det ble status quo. Jeg dro så til Lund hvor jeg kompletterte mine karakterer fra videregående skole ved å studere pedagogikk, sosiologi, genetikk, og statistikk, og kom etter hvert inn på medisin.

På medisin gikk det svært godt, og Tropé fullførte studiet parallellt med forskningsjobb på Embryologens cellebiologiske avdeling. Etter 11 år på lab var phd innen basale mekanismer for kreftsykdom klar, og 1974 disputerte Tropé med avhandlingen “An in vitro Study of the Effect of Cytostatic Drugs on the DNA Synthesis in Experimental Tumors: Selections of Cell Clones during Growth, Transplantation and Metastases.”



Bilde 1: Claes Tropé mottok 7. september 2018 kongelig norsk fortjenesteorden, og ble slått til kommandør, for sin innsats for kvinner med gynekologisk kreft. (Foto: ICGI, bildet gjengis med tillatelse fra Tidsskriftet)



Bilde 2: Claes Tropé, nr 2 fra høyre, 12 år gammel sammen med lagkameratene som var 16 år. “Som liten hadde jeg vel mine stunder”, sier Tropé.



Bilde 3: Janne Kærn, Claes Tropé (t.v.) og Erik O. Pettersen. Janne Kærn var sentral i utviklingen av cellegiftsbehandling og for kliniske studier sammen med Tropé, og Pettersen var sentral i å lage tidlige instrumenter for ploiditets-måling.

Tropé fikk etter verdt jobb i Malmø ved gynekologisk avdeling. Mens hans sjef, professor Kullander, var på utenlandsopphold i USA innførte Tropé ny behandling for ovarialcancer-pasientene, inspirert av forskningsresultater fra MD Anderson og Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Tropé ga pasientene en kombinasjon av metotreksat, adriamycin og melfalan, inspirert av behandlingen for ca mammae.

Da professor Kullander kom tilbake, og så pasientene uten hår og med kraftige bivirkninger som kvalme og fatigue, tok Kullander meg på kontoret og sa “dette får du ikke gjøre! Fra mandag begynner du å jobbe i Lund”.

Og slik kom Tropé tilbake til Lund, nå på gynekologisk onkologisk avdeling hvor han gikk gradene og etter hvert var både avdelingsoverlege og docent.

Fra sin tidligere sjef i Malmø var også et frø sådd når det gjaldt bivirkninger ved kreftbehandlingen. Kvinnene som ble behandlet for livmor- og livmorlegemekreft hadde gode sjanser for å overleve om de ble behandlet etter datidens svenske retningslinjer, men for mange av dem var det også store langtidsplager, forverret seksuelliv, og redusert livskvalitet.

– Det er ikke bare å overleve, man skal også overleve med en livskvalitet, sier Claes Tropé.

Og det var ikke det som gjaldt da jeg begynte for over 40 år siden.

Ved endometriecancer var standard behandling preoperativ intrakavitær radium, uansett stadium, før operasjon med total fjernelse av livmor og med lymfeknutetoalett, etterfulgt av strålebehandling til 50 Gy hvis pasienten hadde rest-tumor. Vi forsøkte primær kirurgi uten etterfølgende strålebehandling for lavrisikopasienter - og kunne etter 3 år vise like god overlevelse som standard behandling, men uten den samme reduksjonen i livskvalitet. Til sammenligning så tok datidens standard behandlingen 11 uker - i dag kan slik behandling i beste fall gjøres på 1 dag ved robotassistert kirurgi.

En annen problemstilling som opptok meg var kvinner med eggstokkreft. Måtte vi virkelig operere så radikalt kvinner med eggstokkreft i stadium 1? Standard behandling var fjerning av indre genitalia. Vi forsøkte å bruke DNA-tester på kreftprøver hvor vi brukte ploiditet til å velge behandlingsnivå. Vi ønsket å skåne kvinner med minst aggressiv kreft, og forsøkte fertilitetsbevarende kirurgi. Da den første graviditet kom var vi glade. Men da jeg presenterte



Det er ikke bare å overleve, man skal også overleve med en livskvalitet

resultatene for mine kollegaer i Stockholm ble jeg møtt av kraftig kritikk. “Hva om denne kvinnen får residiv etter 3 år? Da vil et 3 år gammelt barn være uten mor”.

De positive resultatene ble lagt merke til over hele verden, og fra midten av 70-tallet var Tropé flere ganger i kontakt med sine norske kollegaer ved Radiumhospitalet. På tidlig 80-tall møtte Tropé avdelingsoverlege Herman Høst fra Radiumhospitalet, som spurte om Tropé ville være interessert i å flytte til Oslo for å jobbe der - og 1. april 1986 startet Tropé som avdelingsoverlege og professor II ved gyn-onkologisk klinikk ved Radiumhospitalet under direktør Jan Vincent Johansen.

Fra Radiumhospitalet ledet Claes Tropé mange prospektive kliniske studier innen cellegiftsbehandling, stråleterapi og kirurgisk behandling av gynekologisk kreft (se bilde 3). Spesielt kan nevnes studiene fra tidlig 2000-tall som viste bedret overlevelse blant pasienter med eggstokkreft-pasienter stadium IIIc som ble operert ved universitetsklinikker sammenlignet med mindre sykehus (25% bedret tre-års overlevelse og 15% bedret åtte-års overlevelse). Fra 2006 ble all behandling av denne gruppen sentralisert i Norge, og seinere også i våre naboland Sverige, Finland og Danmark.

Du har lang fartstid i både det svenske og det norske helsevesenet, hvor ser du de største forbedringene fra da du var ung doktor?
– De største forandringene er tekniske forbedringer. Da jeg begynte brukte vi enkle røntgenbilder, nå har vi avanserte og detaljerte MR-undersøkelser. Og stråleterapi ble forandret, man gikk bort fra radium-teknikker og gikk istedet over til after-loading-teknikker som hadde stor betydning for pasientene, og fremfor alt for personalet (radium-behandling var beheftet med kreftrisiko for behandlerne). Også operasjonsmetodene er sterkt endret med innføring av robotassistert kirurgi. Vi har også bedre mulighet for å håndtere bivirkninger som kvalme, hvilket gjør at hoveddelen av de gyn-onkologiske pasientene kan behandles poliklinisk.

Ved radiumhospitalet var det 125 senger for gynekologisk kreft da jeg begynte, det var verdens 5. største sengepost for gynekologisk kreft, kun 2 sengeposter i Kina og 2 sengeposter i India var større. Kvinnene, som fikk strålebehandling over 4-5 uker, bodde der med sin familie, og det var for dyrt. Det er bedre å tenke økonomisk som i dag hvor pasienter kan behandles ved mange sykehus. Det er nå 40 senger ved samme avdeling.

Hva vi har tapt?
– Da jeg var ung hadde vi betalt forskningstid i klinikk, 6 uker per år, og jeg skulle ønske at vi hadde mer betalt forskningstid for unge forskere i dag.

– Da jeg jobbet ved Radiumhospitalet var 60-70% av alle kvinnene inkludert i prospektive studier. Nå er tallet falt til 15%. Det synes jeg er trist.

Hva tror du blir onkologenes største utfordring i tiårene framover?
– Det handler ikke bare om å overleve - det handler om livskvalitet. Vi visste ikke hvor store langtidsbivirkninger de som ble kurert med cellegift og strålebehandling på 80-tallet skulle få. Vi må finne de som ikke skal behandles så mye.

Har du noen råd til yngre kollegaer?
– Man må lære kunsten å samarbeide og snakke med alle! Man må kunne snakke med både legfolk og akademikere. Det er de store samarbeidene som er viktige. Før ville man jobbe alene og være eneforfatter på artiklene man produserte i sin karriere, men da går det for sakte.

Til slutt, har du noen råd til eldre kollegaer?
– Hold hjernen i gang! Jeg ble dødsdeprimert da jeg ble pensjonert. Jeg aksepterte at jeg ikke skulle operere, men at man ikke får jobbe kan jeg ikke forsone meg med. Jeg vil anbefale mine kollegaer å lese “Hjärnstark: hur motion och träning stärker din hjärna”.

Intervju med professor Halfdan Sørbye, leder av Ekspertpanelet

I forbindelse med helseminister Bent Høies opprettelse av Ekspertpanelet (Nasjonalt organ for rådgiving ved alvorlig livsforkortende sykdom), har Onkonytt intervjuet leder Halfdan Sørbye, overlege og professor ved Haukeland universitetssykehus, UiB.

Av Eva Hofslis, spesialist i onkologi, overlege St. Olavs Hospital, førstemanuensis NTNU

Hva er bakgrunnen for opprettelse av et slikt ekspertpanel?
Helse- og omsorgsdepartementet har i oppdragsdokument (januar 2018) bestemt at Helse Vest RHF, i samarbeid med de andre regionale helseforetakene, skal etablere en nasjonal ordning med ekspertpanel i spesialisthelsetjenesten der pasienter med alvorlig livsforkortende sykdom kan få en ny vurdering av hva som er mulig behandling.

Bakgrunnen for Helseministerens opprettelse av et slikt Ekspertpanel (Figur 1) er at pasientenes erfaringer har overbevist Høie om at dagens tilbud til de aller sykeste ikke er godt nok. Tillit i helsevesenet handler også om trygghet for at

de som har ansvaret har sjekket ut alle behandlingsmuligheter både i Norge og utlandet, samt mulighet for inklusjon i kliniske studier. Høie har trukket frem at mange pasienter og pårørende som får beskjed om at sykdommen ikke kan kureres, føler på utrygghet og usikkerhet. Aftenposten skrev i fjor om kreftpasienter som oppsøker udokumentert behandling i utlandet fordi de ikke føler seg ivarettatt av norsk helsevesen.

Ekspertpanelet støtter seg på en tilsvarende ordning i Danmark som er utprøvd over 14 år (Figurene 2, 3 og 4). I Danmark har omlag 400 saker vært vurdert årlig, og mer enn 99 % av sakene har gjeldt kreft.



Ekspertpanelet.
Fra venstre: Jan Norum, Tone Skeie-Jensen, Daniel Heinrich, Tormod Guren, Bjørn Henning Grønberg, Halfdan Sørbye, Pål Dag Line, Olav Engebråten

Hva skal vurderes? Utprøvende behandling? Deltakelse studier i Norge/utland?

Ekspertpanelet skal i den enkelte sak gjøre følgende:
 - Vurdere om adekvat etablert behandling er gitt.
 - Vurdere om det er aktuelle kliniske studier for pasienten i Norge eller i utlandet (fortrinnsvis i Norden).
 - Vurdere utprøvende behandling utenfor kliniske studier i Norge.
 - Vurdere et udokumentert behandlingstilbud pasienten selv har innhentet og ønsker vurdering av hvis slikt forslag finnes.

Ekspertpanelet kan ikke gi råd om behandling som for den aktuelle indikasjon er under vurdering i System for innføring av Nye metoder, eller der Beslutningsforum har sagt nei til å innføre metoden for den aktuelle indikasjon. Ekspertpanelet vurderer enkeltsaken for den aktuelle pasient. Ekspertpanelet har videre en rådgivende rolle og ingen beslutningsmyndighet.

Professor Sørbye tror i hovedsak at de fleste vil få beskjed om at all mulig behandling er gitt/vurdert, da kvaliteten på norsk helsevesen generelt er god. En vurdering av Ekspertpanelet tror han vil gi ro og trygghet for pasient og pårørende i den siste fasen, noe som er viktig. I tillegg vil det åpne mulighet for en gruppe pasienter der viktig ny behandling kan forsøkes. Ekspertpanelets vurdering vil forhåpentligvis også tjene som en motvekt til udokumenterte behandlingstilbud til pasienter, og hjelpe pasienten/pårørende med vurderingen av et slikt tilbud.

Det vil være opp til behandlingsansvarlig lege/helseforetaket i samråd med pasienten å avgjøre om behandlingsrådet skal følges. Det er viktig å poengtere at et råd om behandling fra Ekspertpanelet ikke medfører noen rettighet til å motta en slik behandling. Det vil være Helseforetaket som har ansvaret for eventuell gjennomføring av rådet og kostnadene.

Hvilke eksperter sitter i panelet?

Ekspertpanelets sammensetning:
 Halfdan Sørbye, Overlege og professor, GI onkolog, Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus.
 Bjørn Henning Grønberg, Overlege og professor, Lunge onkolog, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital og Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTN
 Pål Dag Line, Overlege og professor, Kirurg, Avd for Transplantasjonsmedisin, Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus.
 Tormod Guren, Overlege, GI og Fase 1 onkolog, Utprøvningsenheten, Avd for kreftbehandling, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus
 Olav Engebråten, Overlege, Brystkreft onkolog, Avd for kreftbehandling, Ullevål, Oslo Universitetssykehus.
 Daniel Heinrich, Overlege, Uro-onkolog, Kreftavdelingen, Akershus Universitetssykehus.
 Tone Skeie-Jensen, Overlege, Gyn-onkolog, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus.
 Jan Norum, Overlege, Onkolog, Professor UiT, Norges arktiske universitet.

Eksterne på timebasis:

Lymfom: Unn-Merete Fagerli, St. Olav og Alexander Fosså, DNR
 Hematologi: Øyvind Hjertner, St. Olav og Fredrik Schjesvold, RH
 Gynekologi: Line Bjørge, Haukeland Universitetssykehus
 Thoraxkirurgi: Rune Haaverstad, Haukeland Universitetssykehus
 Nevrologi: Trygve Holmøy, Akershus Universitetssykehus
 Barneonkologi: Maria Winther Gunnes, HUS og Bem Zeller, OUS
 Sarkom: Kjetil Boye, OUS og Dorota Goplen, HUS
 Nevro onkologi: Petter Brandal, OUS og Øystein Fluge, HUS
 ØNH onkologi: Marianne Brydøy, HUS og Cecilie Amdal, OUS
 Pediatri: Terje Rootwelt, OUS

Hvem kan henvise til Ekspertpanelet?

Behandlende lege ved regions- eller universitetssykehus kan i samråd med pasienten henvende seg til Ekspertpanelet.

Hvilke pasienter kan henvises? Pasienter i alle linjer eller kun de som har mottatt all tilgjengelig behandling?

Pasienter med alvorlig livsforkortende sykdom som en forventer vil føre til pasienten død innenfor en kort periode

(ca. 1 år) kan henvises. Erfaringer fra Danmark er at de aller fleste pasienter som omfattes av ordningen har langtkommen, uhelbredelig kreftsykdom. Panelet vil også kunne vurdere pasienter som lider av andre alvorlige livsforkortende sykdommer enn kreft. Pasienter med en kronisk sykdom vil som hovedregel ikke falle inn under ordningen. All etablert behandling skal være forsøkt/vurdert, dvs at forespørsler om «second opinion» før all etablert behandling er forsøkt må sendes som tidligere til annet sykehus.

Hvilke henvisningsrutiner skal følges?

Forespørsel med nødvendige journalopplysninger og dokumentasjon sendes inn digitalt via systemet CheckWare. Dette brukes for å ivareta taushetsbelagte opplysninger og for å sikre en effektiv og rask vurdering. Legen får tilgang til systemet CheckWare ved å kontakte Ekspertpanelet ved første gangs bruk.

Hva har dere satt som vurderingsfrist?

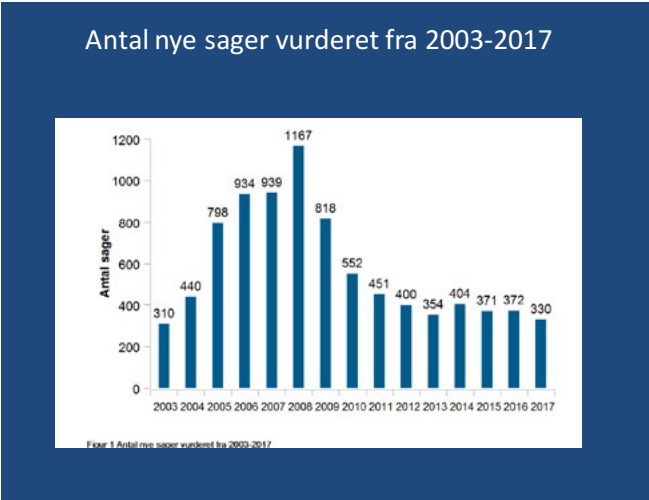
14 dager.

Litt om deg selv; er du frikjøpt for å lede panelet?

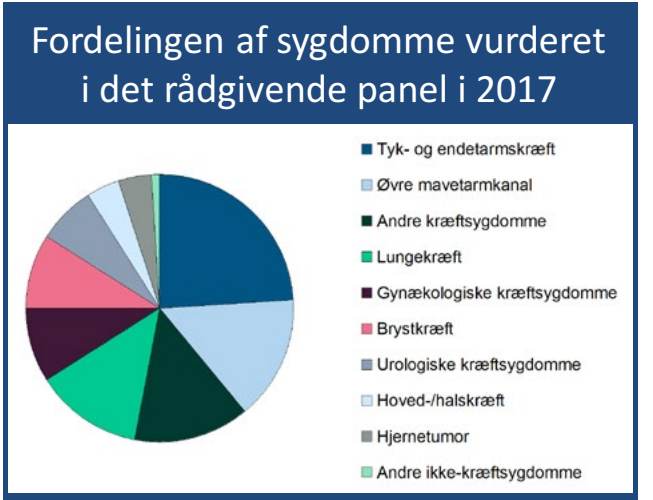
Jeg er frikjøpt 60%. Resten av tida mi er delt mellom klinikk (kolorektalkreft (CRC) og nevroendokrine svulster) og forskning (gastroenteropankreatisk nevroendokrint carcinom og metastatisk CRC) og undervisning ved UiB.



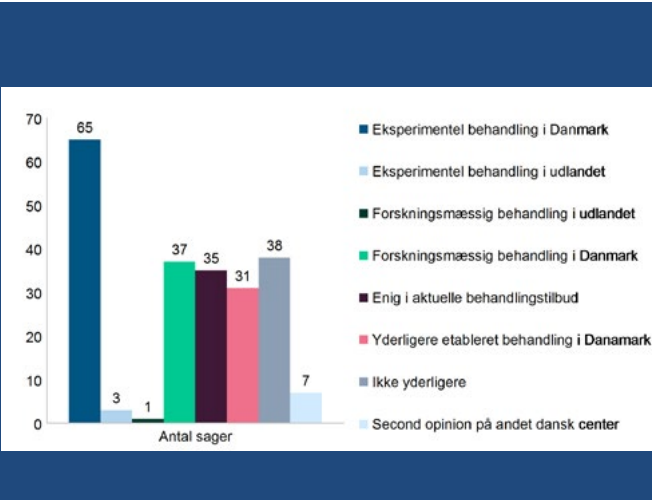
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4



KNUT FJÆSTAD

Pensjonert avdelingsoverlege
Sykehuset Innlandet Hamar

Født 1947 (71 år).

Utdannet Cand.med. i Oslo i 1972.

Gift med Randi (fysioterapeut).

Yndlingsbok/-forfatter:
Kamerat Napoleon/George Orwell

Musikk: kontri og klassisk

Fritidsinteresse: orienteringsløp

LIVET SOM ONKOLOG: KNUT FJÆSTAD

Av Erlend Tenden Øverbø, konst.overlege, OUS

Hvorfor valgte du å bli spesialist i onkologi?

– Etter ferdig studium hadde jeg en klar plan om å bli almenpraktiker i Nord-Østerdal. Turnus på Tynset/Os ble da etterfulgt av planlagt faglig oppdatering i kreftbehandling på DNR, oppdatering innen indremedisin på Krohgstøtten/Ullevål og oppdatering i akuttmedisin på Oslo Kommunale Legevakt, alt som forberedelse til tjeneste i distriktet. Det gikk greit inntil jeg ble overfalt av en pasient på Legevakten. Plutselig forsvant ønsket om primærhelsetjeneste som dugg for solen, og kom aldri igjen. Etter en kort periode med anestesi, var det tilbake til DNR til resterende tjeneste for spesialiteten i onkologi. Kanskje litt tungvint for avdelingsledelsen å ha en i teamet som ikke var interessert i å gjøre karriere på huset, men men ... Jeg jobbet sammen med masse flinke og interessante folk, bl.a. Ragna Følling Elgjo, som var en av de første til å fremme palliativ behandling.

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

– Hadde jeg ikke (tilfeldigvis) blitt onkolog, ville jeg gjerne vært gårdbruker, med den usikkerhet og de utfordringer det innebærer, men også med den frihet yrket har. Det var

dessverre ikke noen ledig gård i nærheten den gang jeg skulle velge yrke. Kanskje jeg blir bonde i mitt neste liv?

Hva tror du blir onkologenes største utfordring i tiårene framover?

– Det blir å finne ut hvem som skal ha hvilken behandling i et to- delt helsevesen, i skjæringen mellom bedrede terapeutiske tilbud og manglende økonomiske ressurser.

Du startet din onkologiske karriere ved Oslo Universitetssykehus. Hvorfor valgte du å fortsette din medisinske/onkologiske karriere ved lokalsykehus på Hamar?

– Behovet for fortsatt å bo i en stressende storby var raskt avtagende, og ønske om landlige omgivelser, helst med en stor innsjø i nærheten, ble mer og mer framtreddende. På Hamar ble det først ett år på røntgen-avdelingen (obligatorisk den gangen). Deretter ble det jobb ved medisinsk avdeling, inntil en framsynt overlege (Per EM Bjerke) skjønte at det var viktig å opprette en egen kreftavdeling (1991). I begynnelsen var jeg alene onkolog i 10 år, sammen med to kjempeflinke sykepleiere (Randi og Britt). En, for meg,

fantastisk interessant periode, hvor jeg egentlig var almenpraktiserende onkolog med til de grader variert meny: alt fra basallcellecarinomer, GIT, lymfomer, akutt leukemier og tumor cerebri. Det var snakk om kombinert priærhelsetjeneste, sekundærhelsetjeneste og tertiærhelsetjeneste. Samtidig! Kjempeinteressant, midt i blinken for meg. Jeg måtte kunne noe om alt for å kunne gi innbyggerne i Hedmark den onkologiske service de fortjente. Det terapeutiske reportoaret besto stort sett av 5-FU mono til GI-pasientene og lavdose Adriamycin til mammae-pasientene. Første CHOP-kur var som å oppleve julekvelden og 17.mai samtidig.

– Miljøet og arbeidsforholdene var veldig ryddige på vårt lille sykehus. Ingen tungvinte henvisningsrutiner. En trapp unna var en kompetent kirurg tilgjengelig. En annen trapp unna var en kompetent indremedisiner tilgjengelig. I samme etasje som vår onkologiske avdeling var anestesiavdelingen. Og i tillegg hadde vi nært samarbeid med onkologenes tvillingavdeling : RØNTGEN, med CT og etter hvert MR. Tenker stadig tilbake til 70-tallet hvor tverrsnittslasjoner var vanskelige å diagnostisere og retroperitoneal pneumografi ble brukt for å påvise metastaser på bakre bukvegg. For en forskjell fra dagens radiologiske metoder, som heldigvis gir oss mulighet til en seriøs utredning/evaluering!

Jeg husker fra min tid på Hamar at du var interessert i akupunktur. Hvor kom din fascinasjon for dette feltet? Mener du det har en plass i behandlingen av kreftpasienter?

– Fra start av hadde vi god tid også til å drive smertebehandling på pasienter med ikke-malign sykdom. Akupunktur, opplært av Heyerdal/Lystad, ble flittig brukt, stort sett ved muskel/skjelettsmerter, migrene og allergi. Jeg ble veldig fascinert av denne terapiformen. Effektiv på en del pasienter, uten at jeg egentlig (ut fra min vestlige tilnærming) i det hele tatt skjønte noe av mekanismen bak. Akupunktur er dessverre for lite potent til å ha særlig effekt på våre kreftpasienter (mot f.eks smerter og kvalme).

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

– Vær obs når du føler at du driver med overbehandling. Stopp opp, tenk, gjør deg opp en mening, stol på deg selv og frem dine synspunkter!

Og hva med noen råd til eldre kollegaer?

– Vær glad når en eller flere av dine yngre kolleger tar «innersvingen» på deg rent faglig. Slipp de forbi-det er slik framskritt kommer og det er bra for avdelingen din!

ANNONSE

ANNONSE