

NR 1 • 2019

ONKONYTT

MEDLEMSBLAD FOR **NORSK ONKOLOGISK FORENING** // ÅRGANG 17

Palliativ strålebehandling

Side 14

Åpenhetskultur

Side 30

Historikk NGICG

Side 73



ANNONSE

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

Eva Hofslı
Spesialist i onkologi, St. Olavs hospital,
førsteamanuensis NTNU
eva.hofslı@ntnu.no

Kathrine F. Vandraas
Lege i spesialisering, Avd. for kreftbehandling,
Kreftsentret, Ullevål, Oslo universitetssykehus
katvan@ous-hf.no

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

Erlend Tenden Øverbø
Konstituert overlege i onkologi,
Radiumhospitalet, Oslo universitetssykehus
erlendtenden@gmail.com

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.
Nordlandssykehuset, Bodø (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

Forsidebildet er tatt av Sigrid van Helvoirt

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



INNHold	
Redaktørens spalte	6
Lederen har ordet	7

Klinikk	
Stråleterapi i Norge – fortsatt betydelige ulikheter i tilgang og bruk. Hvorfor?	10
Palliativ strålebehandling, del 1	14
Hjernemetastaser	15
Levermetastaser	17
Pancreascancer	19
Øre-nese-hals kreft	22
Stereotactic body radiation therapy of colorectal cancer metastases – an overview	24

Kommunikasjon	
Åpenhetskultur – en viktig fellesnevner	30
Pasientmedvirkning – lettere sagt enn gjort?	34
Hvordan formidle usikre overlevelsesprognoser til kreftpasienter på en realistisk og håpefull måte?	37

Forskning, disputas og priser	
Hjernevibrasjoner – et nytt vindu for å studere hjernekreft?	48
Mot nye behandlinger for hjernekreft	
– kunsten å utnytte heterogenitet i svulsten	52
Disputaser	58

Onkohistorisk spalte	
Stråleuhellet på Kjeller 1982	62
Franske Fraksjoner	69
Historikk for Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG)	73

Utdanning, møter og konferanser	
Rapport fra St.Gallen International Breast Cancer Conference 2019	76
Hilsen fra OnkoLiS 2019	82
Reisebrev fra American Association for Cancer Research (AACR) 2019	86
Rapport fra hospitering ved Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)	90
Nasjonalt møte om Malignt Melanom	95

Nytt fra faggruppene	
Nytt fra NGICG	96
Ekspertpanelet: Nasjonalt organ for rådgiving ved alvorlig livsforkortende sykdom	98

Intervju	
Intervju med Grethe Aasved	100



René van Helvoirt



Eva Hofslis



Kathrine Flørenes Vandraas



Åsmund Flobak



Erlend Tenden Øverbø

Velkommen til sommer- utgaven av Onkonytt 2019

Vi har gjort noen endringer til utgaven du nå sitter med i hånden. For det første har vi endret layout, etter mange år med samme utseende, og vi håper den faller i smak. I tråd med onkologiens rivende utvikling så var det på tide men en liten «facelift». Vi har også gjort noen endringer i redaksjonen: fra nå vil René, Eva og Kathrine utgjøre «Hovedredaksjonen» og Åsmund og Erlend vil være «Medvirkende redaktører». Vi er dog glade for å fortsette med den samme besetningen. Andre endringer inkluderer at vi fra nå av kun har referansene til artiklene i nettutgaven, dette for å spare plass i papirutgaven og dermed gjøre plass til enda flere faglige artikler uten at det totale sideantallet blir for høyt. Denne utgaven vil også være den eneste som kommer ut i 2019. Fra nå av vil utgaven som kommer i januar bli nummerert som 1 og utgaven som kommer i juli som 2. Det vil si at vår neste utgave blir nr 1, 2020.

I denne utgaven vil det være hovedfokus på to temaer: palliativ strålebehandling (som også vil være et sentralt tema i den neste utgaven) og kommunikasjon. Vi vil forsøke å ha artikler om palliativ strålebehandling innen alle tumorgrupper over 2 (evt. 3) utgaver og i denne utgaven kan du lese spennende artikler om palliativ strålebehandling av hjernemetastaser, levermetastaser, pankreascancer og cancer i hode/hals-gebetet. I tillegg vil stråling og strålebehandling bli behørig omtalt i enda flere artikler: Lin-Merethe Åsli sin artikkel om tilgang til strålebehandling i Norge samt historiske tilbakeblikk på Kjeller-ulykken i 1982 og historien bak fraksjonering i Onkohistorisk spalte. Mye om stråleterapi her altså!

Det andre hovedtemaet er om kommunikasjon. I de siste utgavene har vi hatt flere gode artikler om livet som lege – og utfordringene det medfører. Dette arbeidet videreføres i dette nummeret, med blant annet artikkel om «Åpenhetskultur/organisasjonskultur», samt en svært relevant artikkel fra Geir Kirkebøen, som selv lever med en kreftsykdom, som omhandler «budskap om alvorlig prognose».

Forøvrig har vi blant flere møterapporter og et reisebrev om Einar Dale's hospitering ved protonsentret i Groningen, samt et intervju med Grethe Aasved, administrerende direktør ved St.Olav.

Vi håper utgavens innhold faller i smak og ønsker alle våre lesere en god sommer. En spesiell takk rettes til forfattere som har bidratt med artikler i dette nummeret. Vi er uendret avhengig av eksterne artikkelforfattere for å holde Onkonytt på det nåværende nivået og oppfordrer alle våre lesere til å sende inn forslag til relevante artikler i tiden som kommer.

God lesning.

Med hilsen Redaksjonen

Kjære kollega!



«Retningslinjearbeid preges av dugnads- og gratisarbeid»

Faggruppene i kreftområdet har eksistert siden -80 tallet, initiert av klinikere med ønske om å systematisere kunnskap og komme med behandlingsanbefalinger. Norsk Brystkreftgruppe (NBCG) var pioneren og «Blåboka» kom ut første gang i 1981. Andre utgave i 1988 og deretter i flere utgivelser fram til siste «Blåbok» i 2003. Senere utgaver har vært web basert. Fra 2007 kom Nasjonale Retningslinjer på plass, initiert av Helsedirektoratet, men hele arbeidet gjøres og vedlikeholdes av NBCG.

De andre faggruppene har kommet etter NBCG med utarbeidelse av egne anbefalinger, og etter 2007-2008 som Nasjonale Retningslinjer i regi av Helsedirektoratet.

Overlevelsen av kreft har bedret seg med kvantesprang i Norge de siste decennier. I dag lever 70 % etter 5 år. For brystkreft er 5-års overlevelsen i verdenstoppen, mer enn 90 % oppnår 5-års overlevelse, alle stadier samlet. Dette skyldes bedre behandling på alle nivåer; kirurgi, stråleterapi, adjuvant behandling og behandling ved metastatisk sykdom. Denne bedringen er kommet som resultat av basal-, translasjon- og klinisk forskning. Det er ikke alltid en selvfølge at nye data om mer effektiv behandling blir implementert raskt. NBCG med dedikerte klinikere innen onkologi, radiologi, patologi og kirurgi har utviklet en organisasjonsstruktur der nye fremskritt raskt blir innskrevet i Handlingsprogrammet og delt med det kliniske miljø. En frustrasjon blant klinikere generelt, også blant brystkreft klinikere, er at nye fremskritt

kan bli lagt på «vent» i lang tid før implementering skjer, grunnet kost-nytte vurderinger i Nye Metoder. Til tross for dette ser vi en jevn bedring av overlevelsen. Den viktigste faktor i bedret brystkreftoverlevelse er innføring av systematisk adjuvant behandling skreddersydd til den enkelte pasient ut fra molekyllære og kliniske karakteristika. Og i denne sammenheng kan man ikke overvurdere NBCG nok som med sine systematiske oversikter over anbefalt behandling siden -80 tallet har vært retningsgivende for brystkreftbehandlingen i Norge.

Kong Olav Vs kreftforskningspris, innstiftet av Kreftforeningen i 1992, er en pris som gis til norske kreftforskere. I alle år har prisen gått til enkeltindivider som har satt norsk kreftforskning på kartet nasjonalt og internasjonalt. Men jeg vil samtidig hevde at NBCG har vært mer sentral for bedret overlevelse for brystkreftkvinner enn alle tidligere prisvinnere. Implementering av kunnskap er viktigere for pasientgruppen enn et nytt behandlingsgjennombrudd.

NOF har i flere år ment at våre Faggrupper, og i særdeleshet NBCG, burde være kvalifisert for Kong Olav Vs forskningspris. NOF nominerte derfor NBCG til prisen for 2019, og vi i Styret ble svært glad da NBCG ble tildelt

denne. For første gang fikk en gruppe klinikere prisen. Det var synlig stolthet å spore blant de fire som mottok prisen på vegne av NBCG (Bjørn Naume, nåværende leder, Erik Wist tidligere leder gjennom 14 år fra 2001-16, Turid Aas og Ellen Schlichting, begge sentrale endokrinkirurger gjennom mange år).

Utarbeidelse av retningslinjer for Helsedirektoratet er viktig, men dessverre preges retningslinjearbeid av dugnads- og gratisarbeid. NBCG har løst dette forbilledlig, og har oppdatering og forslag til endringer to ganger i året. Ikke vet jeg hvor mye av dette som er fritidsarbeid, men sannsynligvis ikke lite. Ikke alle Faggrupper evner å oppdatere retningslinjer. Sykehusleger har lang tradisjon i å akseptere nye oppgaver som forventes løst innen gjeldende rammer. Sykehus og direktorat har erfart at man kommer langt med legene ved å trigge yrkesstolthet og engasjement for faget og egne pasienter. Og dette gjelder i stor grad leger som er tilsluttet NBCG og har det daglige ansvar for brystkreft kvinnene.

Styret i NOF gleder seg over prisen til NBCG og gratulerer hjerteligst med Kong Olav Vs kreftforskningspris for 2019.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk onkologisk forening*

Stråleterapi i Norge – fortsatt betydelige ulikheter i tilgang og bruk. Hvorfor?

Stråleterapi utgjør en viktig del av både kurativ og palliativ kreftbehandling. Det er estimert at om lag halvparten av alle kreftpasienter vil ha behov for stråleterapi en eller flere ganger i sykdomsforløpet. Behandlingen er non-invasiv og både tids- og kosteffektiv sammenlignet med kirurgi og medikamentell kreftbehandling. Frem til midten av 2000-tallet ble antall nye lineærakseleratorer og antall nye stråle-terapienheter i landet fordoblet som et resultat av Norsk Kreftplan (1997). Effekten av dette tiltaket har imidlertid ikke vært evaluert med tanke på om vi nå har adekvat og lik bruk av stråleterapi i Norge.



LINN MERETE ÅSLI
Overlege

Avdeling for kreftbehandling,
Oslo Universitetssykehus

Denne studien er finansiert gjennom phd-stipend fra Helse Sør-Øst og har vært gjennomført ved Kreftregisteret.

BAKGRUNN

Nasjonale benyttelsesrate av stråleterapi ble på 1980-1990-tallet oftest beregnet ved å estimere totalt antall administrerte behandlingsserier i landet dividert med antall nye krefttilfeller i samme kalenderår (treatment courses per incident cancer case, TCI). Dette estimatet inkluderer også behandlingsserier for pasienter som hadde fått en eller flere behandlingsserier tidligere. I 1995 var den norske TCI raten rundt 30%, mens den optimale TCI for alle kreftformer totalt var beregnet til å ligge rundt 54% i Norge¹⁻³. Det ble samtidig påvist store geografiske forskjeller i bruk av stråleterapi i Norge med et underforbruk av stråleterapi i samtlige norske fylker, og med mye lavere stråleterapibruk enn i andre Nordiske land. Lav stråleterapikapasitet med for få lineærakseleratorer (linacer) og mangel på helsepersonell, var hovedårsakene til lange ventetider og det alvorlige underforbruket som i størst grad rammet pasienter med behov for palliativ stråleterapi (PRT). Disse observasjonene hadde stor betydning for anbefalingene i Norsk Kreftplan publisert i 1997⁴ og påfølgende Stortingsproposisjon⁵, hvor det ble vedtatt å doble antallet linacer, samt doble antall sykehus

med stråleterapisenter (Figur 1). Det overordnede målet var å sikre lik og adekvat tilgang til kreftbehandling i Norge. I perioden 1997-2007 økte antallet linacer fra 20 til 39, men etter at det siste nye stråleterapisenteret ble etablert i 2007 (Bodø) har økningen i stråleterapikapasitet vært minimal (42 aktive linacer i 2015).

Å dokumentere det totale nasjonale forbruk av stråleterapi og sammenligne det med evidens-baserte estimater for optimal bruk av stråleterapi er viktig for evaluering og planlegging av fremtidig stråleterapikapasitet, men også en viktig kvalitetsindikator på den nasjonale kreftomsorgen. På verdensbasis er det kun Australian Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE) gruppen⁶⁻⁹ og den kanadiske Radiation Oncology Research Unit (RORU) gruppen^{10,11} som har publisert epidemiologi- og evidensbaserte estimater (EBESTs) av optimale rater for bruk av stråleterapi. Disse ble estimert som andelen nye krefttilfeller som bør motta stråleterapi minst en gang i sitt sykdomsforløp, stratifisert etter krefttype. Den optimale raten for alle kreftformer samlet var av CCORE-gruppen estimert til 52% i 2003, nedjustert til 48% i 2012^{12,13}.



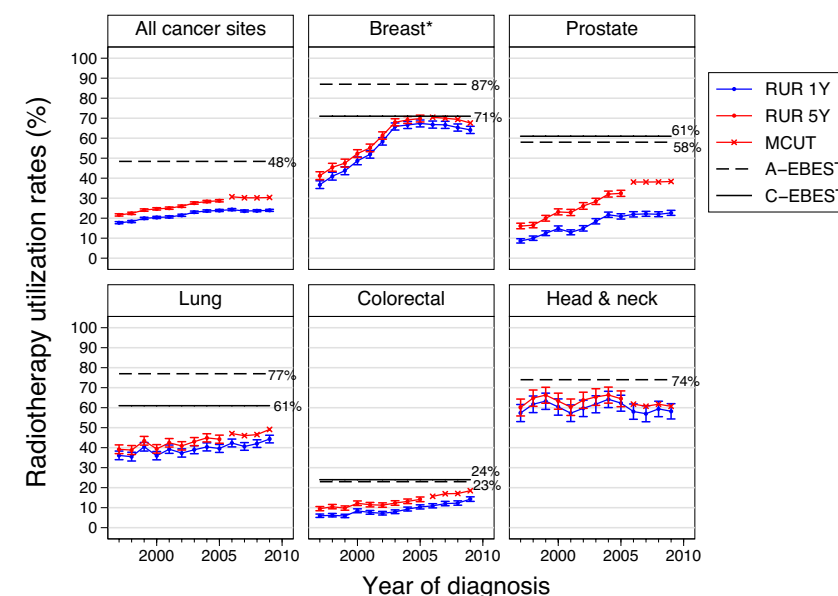
Figur 1: Byer i Norge med stråleterapisenter. Byer med hvite punkter markerer nye sentra som ble etablerte etter Norsk Kreftplan (1997). Antall linacer ved hver senter per 2010 er indikert i parentes: Tromsø (4), Bodø (1), Trondheim (4), Ålesund (2), Bergen (5), Stavanger (2), Kristiansand (2), Oslo (17) og Gjøvik (2).

Så langt har internasjonale studier som beskriver stråleterapibruk på befolkningsnivå basert seg på data fra utvalgte regioner, tverrsnittstudier, eller aggregerte data. Dette reduserer nøyaktigheten og muligheten for å beskrive tidstrender. Kreftregisteret i Norge har en dekningsgrad på mer enn 98% av alle krefttilfeller i Norge¹⁴, og inneholder detaljerte stråleterapidata på individnivå, med kontinuerlig registrering av all behandling mottatt for hver pasient fra og med 1997¹⁵. Et slikt datagrunnlag er unikt i global sammenheng med henblikk på mulighet for en komplett og nøyaktig populasjonsbasert registrering av den totale stråleterapibruken i landet.

MATERIALE OG FORMÅL MED STUDIEN

Avhandlingen «Radiotherapy in Norway. Utilization, access and treatment outcome aspects»¹⁶ er basert på en populasjonsbasert kohort-studie hvor vi bl.a. ønsket å besvare følgende forskningsspørsmål:

- 1 Hvordan har bruken av stråleterapi endret seg i perioden under og etter at stråleterapikapasiteten



Figur 2: Andelen nydiagnostiserte krefttilfeller som fikk stråleterapi innen 1 år (RUR1Y) og 5 år (RUR5Y) fra diagnosedato. Med unntak av RUR1Y og RUR5Y for brystkreft, var de norske kreftspesifikke, faktiske stråleterapi-rater (RURs) og predikerte estimater for livstids-sannsynlighet for stråleterapi (MCUTs) betydelig lavere enn australske (A) og kanadiske (C) epidemiologi- og evidens-baserte estimater (EBEST) for optimal stråleterapi-rater¹⁵.

- 2 Hvor stor er andelen pasienter som mottar palliativ stråleterapi (PRT) blant inkurable kreftpasienter, finnes det ikke-medisinske faktorer som påvirker bruken av PRT og eksisterer det fortsatt geografiske forskjeller i PRT-bruk etter at Norsk Kreftplan ble implementert?

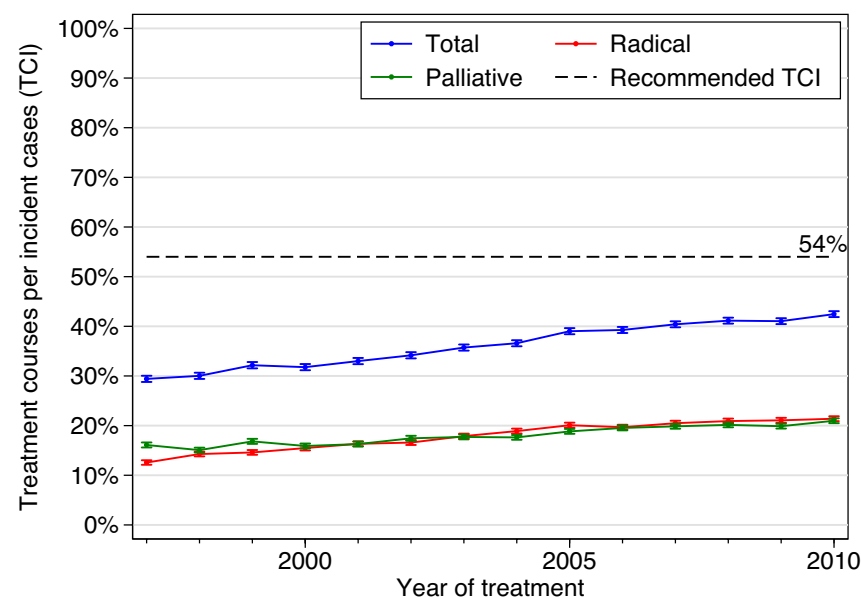
Data fra Kreftregisteret ble brukt til å besvare disse spørsmålene. For å studere tilgangen til PRT og hvilke faktorer som eventuelt påvirker dette, ble informasjon om fylkestilhørighet registrert og individbaserte data fra Statistisk sentralbyrå om utdanning og husholdningsinntekt ble også koblet til.

RESULTATER

Faktiske stråleterapi-rater langt lavere enn optimalt nivå
Totalt 337 881 pasienter ble enten diagnostisert, strålebehandlet for kreft, eller begge deler – i perioden 1997-2010¹⁵. Av disse ble 329 670 diagnostisert i samme periode. Figur 2

viser den faktiske andelen av nye krefttilfeller som mottok stråleterapi (Radiotherapy utilization rate, RUR) innen 1 år (RUR1Y) og innen 5 år (RUR5Y) fra diagnosetidspunkt, samt predikert livstidssannsynlighet for å få stråleterapi (MCUT) i Norge, sammenlignet med epidemiologi- og evidensbaserte estimater for optimale stråleterapirater (EBEST). Andelen krefttilfeller strålebehandlet innen fem år (RUR5Y, alle kreftformer samlet) økte signifikant fra 21,6% i 1997 til 28,7% i 2005, men det var ingen økning i andelen bestrålte etter at økningen i stråleterapikapasitet stanset. Med unntak av RUR5Y for brystkreft og RUR1Y for lungekreft, var alle norske stråleterapirater markert lavere enn EBEST-estimaten og den predikerte livstidssannsynligheten for å få stråleterapi i Norge (MCUT) var på kun 30,4% ved slutten av studieperioden, dvs. at kun 2/3-deler av det optimale nivået var oppnådd (figur 2).

Antall behandlingsserier per insidens (TCI) for alle kreftformer samlet økte også signifikant fra 29,4% i 1997 til 42,5% i 2010, men lå per 2010 fortsatt



Figur 3: Tidstrender i behandlingsserier per insidens (TCI) for alle kreftformer samlet sammenlignet med anbefalt TCI i Nasjonal kreftplan (1997/1998), totalt og stratifisert per behandlingsintensjon. Korte, horisontale linjer rundt punkt-estimerer representerer 95% konfidensintervaller¹⁵.

lavere enn de anbefalte 54% fra Norsk kreftplan (figur 3). Det forelå fylkesvise forskjeller gjennom hele perioden og per 2010 hadde fylket med høyest stråleterapiforbruk nesten dobbelt så høy TCI som fylket med lavest forbruk (57% mot 33%).

Store geografiske og sosio-økonomiske ulikheter i bruk av palliativ stråleterapi I perioden juli 2009 – desember 2011 døde 25 287 pasienter av sin kreftsykdom¹⁷. Av disse mottok knapt en tredjedel (29,6%) palliativ stråleterapi i løpet av sine siste to leveår (PRT2Y rate). Hos de som hadde fått palliativ stråleterapi, ble siste behandlingsserie mottatt i løpet av siste to leveår hos 94% av pasientene. Andelen pasienter som mottar palliativ stråleterapi i løpet av sine siste to leveår (PRT2Y) anses derfor som en god proxy for livstidssannsynlighet for å motta palliativ stråleterapi.

Det ble observert store og signifikante geografiske ulikheter i PRT2Y (figur 4) i studieperioden. Ved hjelp av multivariabel logistisk regresjon hvor det i tillegg til alder og krefttype ble justert for kjønn og tid fra diagnosetidspunkt til død (overlevelsestid), fant vi en vedvarende betydelig og signifikant fylkesvis forskjell med 37% lavere odds for PRT

i Nord-Trøndelag og 48% høyere odds for PRT i Vest-Agder sammenlignet med landsgjennomsnittlig PRT2Y som ble brukt som referanse.

I en full-justert multi-variabel logistisk regresjonsmodell føyde vi i tillegg til om pasienten tidligere hadde mottatt kurativ stråleterapi, utdanningsnivå, husholdningsinntekt, diagnostiserende sykehus med stråleterapisenter (ja/nei) og reiseavstand til stråleterapisenter (km). Vi fant da at hver og en av disse variablene var uavhengig signifikant assosiert med oddsen for å motta PRT og at disse faktorene bare delvis kunne bidra til å forklare de fylkesvise ulikhetene som fortsatt var signifikante. Pasienter med høy alder, lav utdanning eller reisevei 100-499 km hadde lavere odds for PRT. Pasienter med høy husholdningsinntekt [justert odds ratio (OR) 1.58 (95% KI 1.39–1.78)] og de som var diagnostisert på sykehus med stråleterapisenter [justert OR 1.42 (95% KI 1.30–1.55)] hadde høyere odds for å motta PRT enn landsgjennomsnittet (selv etter justering for reiseavstand).

DISKUSJON

Bruk av strålebehandling i Norge økte betydelig parallelt med økningen i stråleterapikapasitet, men flatet ut så snart økningen i antall nye linacer stanset opp. Fortsatt synes mer enn en tredjedel av det evidens-baserte

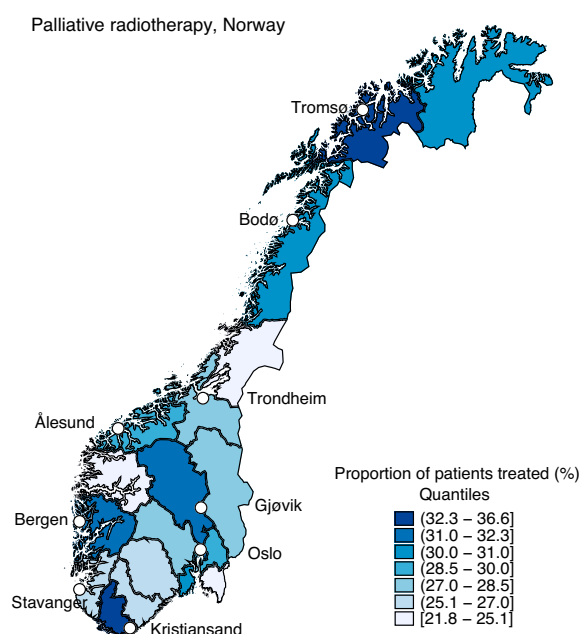
behovet for stråleterapi (48,4%) i den norske kreftpopulasjonen å være udekket.

Disse funnene stemmer godt overens med at kun 4 av 24 europeiske land syntes å oppnå mer enn 80% av det beregnede optimale EBEST-nivået¹⁸. EBEST-metoden er basert på omfattende systematisk litteraturgjennomgang for å identifiserer alle mulige indikasjoner for stråleterapi innenfor alle stadier og typer av kreft, men har likevel sine begrensinger og det har vært spekulert på om den overestimerer behovet for stråleterapi. En foreslått alternativ metode er å bruke såkalt kriterie-baserte referanse populasjoner (Criterion-based benchmarking) for å beregne behovet for stråleterapi¹⁹. Slike CBB-estimerer baserer seg på den faktiske andelen pasienter som mottar stråleterapi i en referanse-populasjon av pasienter som er antatt å ha «uhindret» tilgang til stråleterapi. På global basis er det kun den kanadiske forskningsgruppen som har beregnet optimal stråleterapi-rate for alle krefttyper samlet v.h.a. CBB-metoden, med et estimert optimalt nivå for andel bestrålte i den totale kreftpopulasjonen på 42%¹⁹. En begrensing for denne metoden er imidlertid at det kan eksistere barrierer for behandling også i en referansepopulasjon, og det

sanne optimale nivået ligger derfor trolig et sted mellom 42% (CBB) og 48% (EBEST). Begge disse estimatene ligger imidlertid likevel langt over den faktiske norske stråleterapi-raten hvor bare ca 30% av alle nye krefttilfeller mottar stråleterapi. Basert på dette mener vi det er grunn til å anta at vi fortsatt ikke bruker stråleterapi i tilstrekkelig grad i Norge i dag og at et forholdsvis stort antall pasienter trolig underbehandles.

At bostedsfylke og andre ikke-medisinske faktorer som f.eks. lav husholdningsinntekt, høy alder og mangel på stråleterapisenter ved diagnostiserende sykehus signifikant reduserer sannsynligheten for å motta palliativ stråleterapi er med på å understøtte konklusjonen om underforbruk av stråleterapi i Norge. Selv når relevante faktorer ble justerte for, vedvarte de geografiske ulikhetene og den standardiserte PRT2Y-raten i fylket med lavest forbruk var hele 40% lavere enn i fylket med høyest forbruk. Grunnet manglende sosioøkonomiske data etter 2011, strakk studieperioden seg kun fra 2009-2011. Vi har imidlertid kjørt oppdaterte fylkesvise analyser på pasienter som døde i perioden 2012-2016 hvor omfanget av de geografiske ulikhetene var så å si uendret¹⁷.

En interessant observasjon var at fylker som soknet til samme strålesenter hadde påfallende store forskjeller i bruk av PRT (eks Hordaland vs Sogn og Fjordane samt Vest-Agder vs Aust-Agder). Dette tyder på at stråleterapikapasitet neppe er den viktigste barrieren for å motta behandling. Lang reiseavstand til stråleterapisenteret viste seg å bety mindre så lenge pasientene ble diagnostisert på et sykehus som hadde stråleterapisenter. Dette tyder på at kunnskap og bevissthet rundt indikasjoner og nytte-effekt av palliativ stråleterapi hos de som kan henvise pasientene til behandling trolig betyr enda mer enn hvor lang reisevei pasienten har. Det at høy husholdningsinntekt og lavere alder gir økt sannsynlighet



Figur 4: Andel pasienter som mottok PRT minst en gang i løpet av siste to leveår (PRT2Y) blant pasienter som døde av kreft (juli 2009 – desember 2011). Det forelå en fylkesvis variasjon fra 21.8% (95% CI 18.5–25.7) i Nord-Trøndelag til 36.6% (95% CI 32.6–40.8) i Vest-Agder. PRT2Y-raten er standardisert for alder og krefttype i den totale studiepopulasjonen¹⁷.

for PRT er nok ikke et uttrykk for bevisst forskjellsbehandling, men forklares trolig bedre av at disse pasientkategoriene i større grad etterspør behandlingalternativer dersom oppfølgingsansvarlig lege ikke gir optimale råd eller har kunnskap nok rundt palliativ stråleterapi.

Konklusjon

Implementeringen av Norsk Kreftplan var vellykket ved at doblingen av stråleterapikapasiteten i Norge bidro til en signifikant økning i andelen pasienter som mottar stråleterapi i løpet av sitt sykdomsforløp, men det optimale målet som ble satt i Norsk Kreftplan er langt fra oppnådd. Fra 2007 til 2015 har økningen i antall linacer bare vært halvparten så rask som økningen i antall nye krefttilfeller i samme periode. ESTRO-HERO studien predikerer en nær 30% økning i behov for stråleterapikapasitet for Norge i 2025^{20, 21}. Det er liten grunn til å tro at vi kan klare å oppnå dette med mindre helsemyndighetene på ny initierer bindende og helhetlige langtids-planer for stråleterapi-kapasitet (både utstyr og bemanning) på nasjonal basis der øremerkede midler følger disse slik det ble gjort i Norsk Kreftplan i 1997.

Vel så viktig som kapasitet er også kunnskap om indikasjoner og nytte-effekt av stråleterapi - og tydelig kommunikasjon rundt dette til pasienten. Det daglige oppfølgingsansvaret for kreftpasienter ivaretas ofte av andre spesialister enn onkologer. Det er viktig at man på overordnet nivå tar initiativ og ansvar for å iverksette systematiske tiltak for å høyne kunnskapsnivået blant disse så vel som hos onkologer som ikke er tilknyttet et stråleterapi-senter.

I en tid der det blir lagt stor vekt på prioriteringer og forvaltning av helseressursene innen kreftdebatten, er det viktig å minne om at stråleterapi kan gjøres enkelt, billig og kostnadseffektivt. Likheter og adekvat tilgang til stråleterapi var målsettinger både i Norges aller første kreftplan og i senere kreftstrategier²², men mye gjenstår før disse målene er nådde.

Referanser:

Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanse-listen i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

Palliativ strålebehandling, del 1

Av Onkonytt i samarbeid med NIRO

I januar 2019 var det et nettverksmøte om strålebehandling i regi av NIRO (Network in Radiation Oncology, se også www.niro-research.no) og i forbindelse med det snakket vi om at det ville være ønskelig å få en edukativ artikkelserie i Onkonytt som gir en basal oversikt over indikasjonene for palliativ strålebehandling og effektene og bivirkningene av denne behandlingen.

AV ONKONYTT
I SAMARBEID MED NIRO

Serien har følgende struktur: Tre overordnede deler på tvers av diagnosegruppene: hjernemetastaser, levermetastaser og skjelettmetastaser.

Diagnosespesifikke deler: ca mammae, ca pulm, ca prostatae, ca vesicae, ca recti, ca øsofagi/ventriculi, ca hepatis, ca pancreatis, gyn cancer, ØNH cancer, lymfomer, CNS cancer, malignt melanom.

Grensen mellom kurativ rettet (også kalt for ‘radikal’) strålebehandling og palliativ strålebehandling er ikke lenger like skarp som før. Det er en del pasienter som befinner seg i grenselandet og som vil kunne leve lenge med riktig persontilpasset behandling og som til og med etter hvert kan vise seg å ha blitt kurert. For eksempel pasienter med oligometastatisk cancer. Noen deler har derfor ikke tittelen ‘Palliativ strålebehandling av.....’, men bare ‘Strålebehandling av.....’. Med andre ord, serien dreier seg ikke bare om ren palliasjonsbehandling.

Denne artikkelserien vil på nettsiden komme til å ligge i en egen gruppe under Artikler som ‘NIRO – stråleterapi artikler’, slik at de er lett å finne tilbake til.

MEDVIRKENDE FORFATTERE ER:
OUS:

Petter Brandal
Åse Bratland
Kjersti Bruheim
Øyvind Bruland
Odd Terje Brustugun
Morten Brændengen
Einar Dale
Kari Dolven Jacobsen
Alexander Fosså
Marianne Guren
Aslaug Helland
Kjersti Hornlien
Wolfgang Lilleby
Henriette Magelssen
Esten Nakken
Lotte Rogg
Gunnar Taffjord
Olav Yri

St.Olav:
Ingunn Hatlevoll
Heidi Knobel
Jan Boris Stene

SFK Kristiansand:
René van Helvoirt
Christian Kersten

I denne utgaven av Onkonytt finner du som de første delene: hjernemetastaser, levermetastaser, ca pancreatis og ØNH cancer.

Palliativ strålebehandling

av hjernemetastaser

OLAV ERICH YRI
Postdoktor

Avdeling for kreftbehandling,
Oslo universitetssykehus

INNLEDNING

Hjernemetastaser blir ansett som en dramatisk diagnose assosiert med dyster prognose. Tatt i betraktning omfanget av kreftpasienter som får påvist hjernemetastaser er det overraskende få kliniske studier av tilstrekkelig størrelse og kvalitet som ligger til grunn for behandlingsretningslinjer som er utarbeidet internasjonalt. Denne artikkelen baserer seg i hovedsak på de seneste guidelines som er publisert, inkludert ASTRO (selv om denne er fra 2012) (1-3).

De tumor-rettede behandlingsalternativene ved hjernemetastaser er kirurgi, strålebehandling og medikamentell behandling. Ofte vil en kombinasjon av disse alternativene være aktuelt. Optimalisering av ikke-tumorrettede tiltak bør også være integrert i behandlingen – og bør også vurderes som eneste alternativ. I valg av behandling bør man ikke bare se på forholdene ved selve hjernemetastasene men også vurdere pasientens totale sykdomssituasjon. Det er publisert ulike prognostiske systemer som kan gi rettleiding i vurderingen av pasientens prognose (se (4) og senere oppdateringer av DS-GPA). Pasientens almentilstand (ECOG) og om pasienten har fjernmetastaser («ekstrakraniell sykdomsutbredelse») i tillegg til hjernemetastasene er gjennomgående vist å ha betydning for pasientens prognose. Ved ECOG 0-1 og stabil ekstrakraniell sykdom, evt. med mulighet for videre systemisk behandling, er prognosen adskillig bedre enn ved dårligere ECOG og progresjon og ingen aktuell systemisk behandling. Andre faktorer er også vist å kunne ha prognostisk betydning.

Før man velger aktiv, tumorrettet behandling bør man også vurdere hvilke effekter man ønsker å oppnå – økt overlevelse, redusere og/eller forebygge symptomer, forebygge intrakraniell progresjon?

KIRURGI

Kirurgi kan være aktuelt ved singel (evt 1-2) hjernemetastase, ved stor tumor med masseeffekt eller symptomer som trenger rask avlastning (for eksempel fare for herniering og spesielt ved tumor i bakre skallegrop), dersom det er behov for biopsi/diagnostikk, og ved spørsmål om det foreligger progresjon eller radionekrose i enkeltlesjoner etter strålebehandling.

MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Medikamentell behandling har inntil for få år siden vært lite effektivt for hjernemetastaser. Særlig har effekten av cytostatika vært lav. Nyere, målretta medikamenter har vist bedre effekt intrakranielt, for eksempel tyrosin kinase hemmere (TKI) ved EGFR- og ALK-mutert lungecancer og BRAF-mutert melanom. Immunterapi har også vist effekt intrakranielt, men noe mer varierende enn TKI.

STRÅLEBEHANDLING

For de fleste pasientene er strålebehandling det mest aktuelle tumor-rettede behandlingstiltak. Strålebehandling kan bestå i helhjernebestråling (whole brain radiotherapy, WBRT) eller stereotaktisk strålebehandling (stereotactic radiosurgery – SRS). Begge modalitetene har sine fordeler og ulemper. Bruken av SRS, spesielt for pasienter med 4 eller færre hjernemetastaser, har økt betraktelig de

siste årene, spesielt med bakgrunn i den teknologiske utviklingen. Det er ikke vist i noen større kliniske studier at SRS gir bedre totaloverlevelse enn WBRT for sammenliknbare pasienter, mulig unntatt ved singel metastase. Det er også interessant at de to (!) eneste randomiserte studiene der WBRT er sammenliknet med behandling med steroider alene har vist ingen eller kun moderat effekt av WBRT på overlevelse og livskvalitet. I QUARTZ-studien (pasienter med hjernemetastaser fra NSCLC) er det kun i subgruppeanalyser det antydes overlevelseseffekter (yngre pasienter, gode prognostiske scores, singel metastase)(5).

WBRT kan gi god effekt på størrelsene av hjernemetastaser og kan redusere risikoen for at det oppstår nye makroskopiske metastaser. Ulempene er at behandlingen tar 1-2 uker (4 Gy x 5 eller 3 Gy x 10, totalt 5-10 behandlingsdager) og bivirkningsprofil. Alopeci, kvalme, hodepine, opplevelse av omtåket/«forvirring», otitt og redusert hørsel er vanlige bivirkninger på kort sikt. Flere studier har vist at WBRT øker risikoen for kognitive bivirkninger, spesielt korttidshukommelse og konsentrasjonsevne, noe flere sikkert har opplevd at pasientene kan klage over. Funnene i studiene er riktignok basert på negative«utfall» på nevrokognitive tester og har i mindre grad diskutert hvorvidt utfallene har betydning på pasientenes funksjon og livskvalitet. De kognitive bivirkningene kan være merkbare og målbare allerede etter 3 måneder. Radiologisk kan man observere «gliose» og forandringer i hjernesubstansen, selv om dette ikke alltid korrelerer med symptomene.

SRS kan gi god kontroll på de lesjonene som behandles, men gir ikke redusert risiko for vekst av (nytilkomne) lesjoner utenom de som behandles. Radionekrose, som radiologisk og klinisk kan forveksles med lokal progresjon, er rapportert å opptre hos alt fra 1-20% etter SRS. Variasjonen i rapportert frekvens kan være avhengig av definisjonen på radionekrose og

oppfølgingstid. Radionekrose kan gi vedvarende hodepine, krampeanfall, permanente nevrologiske utfall og langvarig steroidbehov. Typisk sees radionekrose radiologisk etter 9-12 måneder etter behandling, men både symptomer og radiologiske tegn kan også oppstå før.

Strålebehandling kan også øke risikoen for blødning i lesjonene, spesielt ved melanommetastaser.

For å redusere risikoen for kognitive bivirkninger av WBRT gjøres det nå også flere studier rundt bruk av såkalt hippocampus-besparende teknikk, hvor hippocampus får en betydelig lavere stråledose. Det ser ikke ut som om denne dosereduseringen fører til en økt risiko for hippocampale residiver, men om det virkelig betyr noe vesentlig for pasientens kognitive funksjon og livskvalitet er fremdeles usikkert.

BEHANDLINGSANBEFALINGER
Med utgangspunkt i de seneste publiserte guidelines kan indikasjonene for strålebehandling være som følger:

Singel metastase: SRS kan være alternativ til kirurgi som eneste behandling. WBRT kan vurderes i tillegg ved både SRS og kirurgi, da tillegg av WBRT kan redusere risiko for progresjon av den behandlede metastasen og for nye metastaser for øvrig intrakranielt. Mulig økte bivirkninger etter WBRT må tas i betraktning.

2-4 metastaser: SRS kan gis mot metastaser under 3-4 cm. WBRT kan vurderes i tillegg (se over). WBRT er fremdeles et alternativ som initial behandling alene, med SRS ved eventuell senere oligoprogresjon. SRS gir ingen overlevelsesgevinst sammenlignet med WBRT.

>4 metastaser: SRS blir i større og større grad brukt også til pasienter med flere enn 4 metastaser ved sentra utenfor Norge – enkelte rapporterer bruk av SRS opp mot over 20 metastaser (!). I Norge er WBRT fortsatt den

strålebehandling som gis til de aller fleste av disse pasientene. Det pågår flere kliniske studier internasjonalt rundt SRS for flere enn 4 metastaser, men det er vanskelig å rekruttere pasienter fordi flere sentra allerede bruker SRS som standard behandling for disse pasientene. Kanskje er Norge (Skandinavia?) et av få steder i verden hvor slike studier kan gjøres skikkelig, siden SRS som hovedregel ikke tilbys til disse pasientene her.

EKSPERIMENTELL
En praksis som man nok ikke finner i nåværende guidelines men som kan vurderes for utvalgte pasienter er å behandle kun noen av hjernemetastaser, gi systemisk behandling (spesielt aktuelt der målrettet behandling eller immunterapi kan være et alternativ) og avvente strålebehandling av de øvrige hjernemetastaser til eventuell progresjon. Siden effektene ved systemisk behandling er usikker, og kombinasjonen av strålebehandling og systemisk behandling kan gi økt risiko for radionekrose og blødning, må slike pasienter monitoreres nøye. Flere studier antyder at å kun bruke systemisk behandling først og avvente strålebehandling kan gi dårligere totaloverlevelse enn om strålebehandlingen gis forut for systemisk behandling.

«Få kliniske studier av tilstrekkelig størrelse og kvalitet»

Referanser:
Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

Strålebehandling av levermetastaser

JAN BORIS STENE
Overlege

St. Olavs hospital,
Trondheim

Lever er et vanlig organ for metastasering fra en rekke kreftsykdommer, og levermetastaser kan gi betydelig morbiditet og forkortet levetid. Ved levermetastaser gis det oftest systemisk behandling, men i noen situasjoner kan det være aktuelt med strålebehandling. Stereotaktisk strålebehandling (SBRT) av solitære metastaser eller oligometastaser kan forlenge tid til progresjon og bedre overlevelse og være et alternativ til kirurgi. Ved colorektalcancer (CRC) med begrenset spredning til lever regner man med at aggressiv og ablativ behandling kan kurere enkelte pasienter. Ved kirurgisk reseksjon av levermetastaser er 5 års overlevelse 50-60% for denne gruppen. Dessverre er radikal kirurgi aktuelt hos bare 10-20% av pasientene. For en del av de som ikke kan gjennomgå kirurgi kan ablativ strålebehandling være et godt alternativ. Dokumentasjonen er dårligere for andre kreftdiagnoser, men det er økende evidens for at ablativ behandling av solitære eller oligometastatiske levermetastaser øker overlevelsen, også for non-CRC. Begrepet oligometastatisk kreftsykdom (vanligvis definert som 1-3 metastaser, unntaksvis 4-5) utfordrer det klassiske skillet mellom ren kurativ og ren palliativ behandling, idet man antar at en andel av disse pasientene kan kureres.

Ved utbredte levermetastaser som ikke responderer på systemisk behandling og der ablativ behandling ikke er mulig, kan lavdosert hel-leverbestråling (WLRT) være et godt alternativ. Her er målet symptomlindring og bedret livskvalitet. Det synes generelt å være et underforbruk av bestråling av levermetastaser både i ablativ og rent palliativ setting.

STEREOTAKTISK STRÅLE-BEHANDLING (SBRT)
SBRT innebærer at man gir hypofraksjonert strålebehandling (noen få store fraksjoner) med høy presisjon mot et begrenset tumorvolum. Ved bestråling av lever kreves spesielt god fiksering, bruk av MR i doseplanleggingen, eventuelt innleggelse av markører og pusteregistrering for å få reproduert behandlingsposisjonen. Når er leverstereotaksi aktuelt? Det er ingen konsensus når det gjelder antall metastaser eller størrelsen på disse, men mange krever at den største lesjonen er 6 cm eller mindre og at det skal være maksimalt 5 lesjoner. Måldosen i de publiserte studiene varierer fra 30 til 60 Gy fordelt på 1-6 fraksjoner. Tradisjonelt har man brukt teknikken primært på CRC-metastaser, men den brukes nå i økende grad ved metastaser fra for eksempel brystkreft og lungekreft. Pasienten bør være i god allmenntilstand (ECOG 0-1), ha normal leverfunksjon, fortrinnsvis ikke ha ekstrahepatiske metastaser og ha et uaffisert levervolum på 700 ml eller mer. Metastaser bør ligge minst 1,5 cm fra et abdominalt hulorgan på grunn av risikoen for perforasjon. 1 års lokal kontroll varierer fra 70% til 100%, 2 års lokal kontroll fra 60% til 90%. Responsraten avhenger av tumorvolum, tidligere behandling og total stråledose. Median overlevelse varierer fra 10 til 34 måneder i ulike studier, 2 års overlevelse fra 30% til 83%. Enkelte pasienter blir langtidsoverlevende. For å oppnå best mulig lokal kontroll anbefales en måldose på minimum 48 Gy fordelt på 3 fraksjoner (16 Gy x 3), men totaldose opp mot 60 Gy bør tilstrebes dersom mulig. Et effektivt regime er 12 Gy x 5 gitt over 2,5 uker, der 2 års lokal kontroll var

Palliativ strålebehandling av pancreascancer

100%. Mer fraksjonert behandling kan vurderes dersom det er konflikt med risikoorganer som abdominale hulorganer, lever for øvrig og ribben. Det er ingen konsensus om hvilket fraksjoneringsregime som er det mest optimale. Leverstereotaksi har generelt få alvorlige bivirkninger dersom man overholder kravene til risikoorganene. Risikoen for stråleindusert leverskade (RILD – radiation induced liver disease) er lav så lenge man holder gjennomsnittsdosen til lever under 30 Gy i 2 Gys ekvivalenter. Kraftig stigning i leverenzymmer, duodenal perforasjon og ribbensbrudd er sjeldne komplikasjoner. På grunn av at mange pasienter utvikler ekstrahepatiske metastaser kort tid etter leverstereotaksi anbefales kombinasjon med systemisk behandling (sekvensielt). Hel-leverbestråling

Ved mer utbredte, fortrinnsvis symptomatiske, levermetastaser der det ikke er aktuelt med ablativ strålebehandling, kan lavdosert strålebehandling mot hele lever (WLRT) være aktuelt, også i svært avanserte tilfeller. Utbredte levermetastaser kan gi smerter, kapselspreng og kvalme. Hel-leverbestråling er en enkel behandling som kan gi rask og effektiv lindring av plagene uten store bivirkninger. Smertelindring oppnås hos 55%-90% av pasientene, lindring av kvalme hos 49%, feber/nattesvette hos 45%, anorexi hos 28%. Smertelindring oppnås raskt med median varighet 13 uker. Det er ikke dokumentert at WLRT gir økt overlevelse. Det foreligger derimot dokumentasjon på at WLRT kan normalisere leverfunksjonsprøver hos enkelte pasienter slik at de kan få startet kjemoterapi etter strålebehandlingen. Optimalt fraksjoneringsregime er ikke avklart,

og kan variere fra 8 Gy x 1 til 5 Gy x 2 til 3 Gy x 7 til 2 Gy x 15 i ulike studier. Man bør antakelig tilstrebe en måldose på 30 Gy i 2 Gys ekvivalenter. Høyere dose øker risikoen for RILD betydelig. Kombinasjon med strålesensitiserende systemisk behandling har ikke vist tilleggseffekt, kun økt toksisitet. Volummessig sett bør minst en nyre være ute av strålefeltet for å unngå alvorlig nyreskade. Pasienten bør få høydose steroider og antiemetikum før og under behandlingen for å forebygge bivirkninger.

PARTIELL LEVERBESTRÅLING

I enkelte tilfeller, der metastaseringen i lever er for omfattende for stereotaksi, men allikevel relativt begrenset, kan man vurdere partiell leverbestråling med høyere totaldose enn ved WLRT. En vanlig fraksjonering er 3 Gy x 10, men høyere totaldose kan vurderes så lenge gjennomsnittsdosen til lever holdes under 30 Gy. Man kan således spare levervolum og samtidig gi en dose som kan gi bedre lokal kontroll enn hel-leverbestråling.

Man vil nok også ved leverbestråling se en utvikling der fraksjoneringsregimer og totaldose tilpasses den enkelte pasient med det formålet å få mest mulig optimal behandling. Også innen stråleterapien går man i retning av pasienttilpasset eller «skreddersydd» behandling.

Referanser:
Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanse-listen i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

RENÉ VAN HELVOIRT
Overlege

CHRISTIAN KERSTEN
Overlege

Senter for Kreftbehandling,
Sørlandet sykehus, Kristiansand

INNLEDNING

80-90 % av pasientene med pancreascancer har ved diagnosetidspunkt for avansert sykdom til å kunne bli potensielt kurert med operasjon, enten fordi tumoren er for lokalavansert eller fordi det er fjernspredning (M1). Omkring 30 % av pasientene har lokalavansert pancreascancer (LAPC) uten tegn til fjernmetastasering. Fem-års overlevelsen for inoperable pasienter er fremdeles under 5 %.

Både M0 og M1 pasienter uten for stor komorbiditet og som er i god nok allmenntilstand, vil få tilbud om kjemoterapi, fortrinnsvis med et kombinasjonsregime, siden det har vist seg å forlenge overlevelsen. Før eller senere får mange pasienter lokale symptomer (smerter, gallegangsobstruksjon, tarmobstruksjon, blødning) som er vanskelig å lindre medikamentelt og som bidrar til en forverring av livskvaliteten. Palliativ strålebehandling enten alene eller i kombinasjon med kjemoterapi kan anvendes med mål om å utsette den symptomgivende sykdomsfasen eller med mål om å oppnå symptomlindring ved smerter eller blødning (ved obstruktive symptomer vil man vurdere stenting eller palliativ bypass kirurgi). Hos noen pasienter kan strålebehandling også ha en noe livsforlengende effekt. Både konvensjonell fraksjonert strålebehandling (fraksjonsstørrelse 1,8 – 2 Gy opptil en totaldoser på 46 - 54 Gy), stereotaktisk strålebehandling (SBRT; oftest 3 - 5 fraksjoner opptil en totaldose på 25 - 35 Gy) og korte hypofraksjonerte regimer (3Gy*10, 4Gy*5) er i bruk. Lokal eller

lokoregional strålebehandling kan være aktuelt i de følgende situasjonene:

- 1 M0: Som en del av den første linjes onkologiske behandlingen, det vil si at pasienten får tilbud om primær kjemoradioterapi (CRT) (Merknad: sjeldent brukt, man velger oftere nr 2)
- 2 M0: Ved partiell respons (PR) eller stabil sykdom (SD) etter induksjonsbehandling med kjemoterapi, eventuelt som et alternativ til videre kjemoterapi (f.eks. ved dårlig toleranse)
- 3 M0: Ved lokal progresjon etter førstelinjes behandling / behandlingsforsøk med kjemoterapi
- 4 M0: Ved et isolert lokalt residiv etter tidligere pancreas reseksjon
- 5 Både M0 og M1: Ved uttalte lokale symptomer

Konvensjonell fraksjonert strålebehandling og også høydosert SBRT forutsetter at pasienten er i rimelig god allmenntilstand (ECOG ≤ 2), ikke har for stor komorbiditet og har adekvate blodprøver.

Alle de individuelle publiserte studiene om bruk av (kjemo)radioterapi ved LAPC er små. Pasientene i disse studiene er i høyeste grad selekterte. De største har ikke mer enn rundt 70 pasienter som de rapporterer om. De fleste omhandler konvensjonell strålebehandling opptil totaldoser omkring 50 Gy. Bruken av SBRT har vært økende i de siste 5 årene, men randomiserte studier i denne pasientgruppen foreligger ikke ennå. Rapportert 1-års lokal kontrol er 40 – 60 % ved konvensjonell strålebehandling og opptil 75 % ved SBRT. Men det er en reel risiko for alvorlig tarmtoksitet i form av

ulcerasjoner og perforasjoner. Denne risikoen blir lavere ved bruk av mer fraksjonert SBRT med for eksempel 5 fraksjoner. SBRT blir uansett frarådet ved cancere som vokser inn i ventrikkel eller tarm (noe som for øvrig ofte er tilfellet ved LAPC).

I 2011 ble det publisert en amerikansk-fransk konsensus anbefaling om de tekniske aspektene av konvensjonell fraksjonert strålebehandling ved LAPC (Huguet et al). De anbefaler en totaldose på 50 – 54 Gy med enten 3DCRT eller IMRT og en margin fra GTV til PTV på 2-3 cm craniocaudalt og ellers 1,5-2 cm. Ved bruk av pustestyrte behandling, kan den craniocaudale marginen reduseres. For risikoorganene er det oppgitt begrensninger. Nyre: ikke mer enn 18Gy til 2/3 del av hver nyre og ved solitær nyre må volumet som får over 18 Gy være under 33 % og volumet som får over 13 Gy være under 50 %. Lever: en Mean Liver Dose under 30 Gy. Mage, duodenum og tynntarm: en maksdose på 54 Gy og volumet som får over 50 Gy må være under 10 % og volumet som får over 45 Gy må være under 25 % for hvert organ.

1. M0: Strålebehandling som ledd i primær kjemoradioterapi (sjeldent brukt)
Selekterte pasienter kan ha en gevinst av kjemoradioterapi (CRT) som første linjes behandling, fremfor kjemoterapi alene. Det er ingen publiserte randomiserte studier, men enkelte kohort studier rapporterer om en rimelig bra progresjonsfrie overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) når det legges til strålebehandling til kjemoterapien. Choi et al (S. Korea) ga CRT (Induksjonsbehandling med gemcitabine/cisplatin, så 55,8 Gy i 31 fraksjoner med konkomitant gemcitabine eller 5-FU eller capecitabine, og så vedlikeholdsbehandling med som oftest gemcitabine alene) til en gruppe på 63 pasienter og rapporterte en median PFS på 9 måneder og OS på 15,4 måneder. I en gruppe på 44 pasienter som fikk kjemoterapi alene var dette

mye lavere: PFS 4,4 måneder og OS 9,3 måneder. Men studien var retrospektivt. I en meta-analyse skrevet at Zhu et al (China) av flere små studier med totalt 229 pasienter, kom det fram at CRT med gemcitabine ga en litt bedre 12 måneders overlevelse enn CRT med 5-FU (RR 1,54), men med en høyere hematologisk toksisitet som pris.
Ref Balaban, Choi, Zhu

2. M0: Strålebehandling ved partiell respons eller stabil sykdom etter induksjonsbehandling
Formålet med å tilby strålebehandling til pasienter med lokalavansert sykdom er å oppnå en mer langvarig lokal veksthemning og bedre livskvalitet. Hvis den initiale tanken har vært å fortsette med kjemoterapi hos pasienter som har oppnådd PR eller SD etter 3-6 måneders induksjonsbehandling, kan strålebehandling også benyttes som et alternativ til videre kjemoterapi (for eksempel i en situasjon med dårlig toleranse). Kombinasjonsbehandling med konkomitant CRT har blitt anvendt i enkelte fase II randomiserte studier og i flere kohorter. I den britiske randomiserte fase II multisenter SCALOP studien sammenlignet Mukherjee et al CRT med gemcitabine med CRT med capecitabine etter 12 ukers induksjonsbehandling med både gemcitabine og capecitabine. 74 pasienter ble randomisert. Stråledosen var 50,4 Gy i 28 fraksjoner og marginen fra GTV til PTV var 2 cm i craniocaudal retning og ellers 1,5 cm. Median PFS var 12 måneder i capecitabine gruppen og 10,4 måneder i gemcitabine gruppen (ns). OS var ikke et primær endepunkt og var 15,2 måneder i capecitabine gruppen og 13,4 måneder i gemcitabine gruppen. Capecitabine var også bedre tolerert og ga bedre livskvalitet. Denne strategien med 3 måneders induksjonsbehandling med kjemoterapi og så påfølgende (C) RT hos egnede pasienter har vel fått internasjonal konsensus.

Ref Balaban, Mukherjee, Zhu

3. M0: Strålebehandling ved isolert lokal progresjon etter førstelinjes behandling med kjemoterapi
Det er ingen publiserte data som viser at strålebehandling alene har en plass her, med mindre formålet er bare symptomlindring (se under punkt 5). På lik linje med pasientene som faller under gruppe 2, fikk pasientene i de fleste tilfellene konvensjonell fraksjonert strålebehandling opptil 50Gy, kombinert med enten gemcitabine eller capecitabine. Kombinasjonen med capecitabine har bedre toleranse (grad 3-4 toksisitet under 10%). I de fleste publiserte studiene er omtalen av brukte marginer i stråleplanleggingen ikke detaljert, men bruk av en margin fra GTV til PTV på 1,5 – 2 cm er rapportert.
Ref Balaban, Zhu

4. M0: Strålebehandling ved et isolert lokalt residiv etter tidligere pancreas reseksjon
Omkring 80 % av pasientene som initialt ble operert med kurativ siktemål, får tilbakefall. 25 - 30 % av pasientene med tilbakefall vil ha et isolert lokalt residiv, det vil si at de ikke har tegn til fjernspredning (enda). Lokale symptomer og medfølgende nedsatt livskvalitet preger mange av disse pasientene og strålebehandling kan ha sin plass her, ved siden av eventuell kjemoterapi. Ryan et al (USA) publiserte sine erfaringer med bruk av SBRT hos 51 pasienter. 25 av disse hadde for øvrig fått strålebehandling før i form av neoadjuvant CRT (9) / SBRT (2) eller post-operativ CRT (14). Alle hadde fått adjuvant kjemoterapi. Det ble brukt 4D-CT med pusteregistrering for å se på tumorområdets bevegelse. Hvis mer enn 3 mm, ble det gitt pustestyrte behandling med deep inspiratory breath hold teknikk (37 pasienter). For pasientene som ble behandlet uten pustestyring, ble det laget et ITV. Marginen fra GTV eller ITV til PTV var maks 3 mm. Det var ingen CTV. Det ble gitt 5 fraksjoner opptil median 25 Gy. Median overlevelse etter SBRT var 16 måneder og lokal residivfri overlevelse 10 måneder. Av 16

pasienter med smerteproblematikk, opplevde 10 (63 %) god smertelindring etter SBRT. Det var 5 pasienter med grad 3-4 tarmtoksisitet (4 med grad 3 og 1 med grad 4) og 4 av disse 5 pasientene hadde fått strålebehandling før (med obs at dette var en retrospektiv registrering). Pasientene som hadde fått videre kjemoterapi (obs seleksjon) samt de som hadde et residivfri intervall på over 9 måneder hadde en bedre overlevelse. SBRT ser dermed ut til å være en mulig behandlingsopsjon ved et isolert lokalt residiv. Og sammenlignet med publiserte serier om CRT ved slike pasienter, ser SBRT ut til å være det mindre toksiske alternativet (som ikke minst også har en betydelig kortere behandlingstid). To litt større retrospektive CRT serier med hhv 41 og 30 pasienter viste en tilsvarende median overlevelse på 16 måneder, men med høyere toksisitet, både hematologisk og i tarm (Habermehl et al og Nakamura et al).

Ref Ryan, Habermehl, Nakamura

5. Både M0 og M1: Strålebehandling ved uttalte lokale symptomer
Flere M0 pancreascancer pasienter med uttalte lokale symptomer vil falle under ovennevnte gruppe 1, 3 eller 4. En annen del vil ikke være kandidat for en mer aggressiv tilnærming, selv om M0. Så er det også en betydelig del av M1 pasienter som har lokale symptomer. Ved smerter skal da strålebehandling vurderes. Det er i så fall ikke aktuelt med lange behandlingsserier, men enkel hypofraksjonert strålebehandling eller eventuelt SBRT kan anvendes. Wolny et al (Polen) rapporterte i en retrospektiv studie om en veldig god effekt av hypofraskjonert strålebehandling hos 31 selekterte pasienter. Hele caput pancreatis ble benevnt som CTV og marginen fra CTV til PTV var 1 cm. De fleste pasientene fikk enten 3Gy*10 eller 4Gy*5. Median overlevelse var 5 måneder. Samtlige pasienter hadde smerter. 17 pasienter klarte seg deretter uten medikamentell smertelindring og 12 kunne redusere dosen. Toksisiteten var lav og ikke høyere enn grad 2. Buwenge et al (Italia) publiserte en systematisk review

om den smertelindrende effekten av SBRT i denne pasientgruppen. I de forskjellige publiserte retrospektive studiene varierte SBRT dosen mellom 16,5 og 45 Gy og antallet fraksjoner mellom 1 og 6. Marginen fra GTV til PTV var oftest mellom 1 og 5 mm. Responsraten på smerter var 85 % og ligner på responsraten i andre tumorgrupper hvor palliativ strålebehandling for å lindre smerter har blitt studert prospektivt. Videre ble det rapportert opptil 18 % akutt grad 3 og 8 % sen grad 3 toksisitet. Grunnet heterogeniteten i respons evalueringene, var det ikke mulig å gjøre en dose-respons analyse og heller ikke var det en tydelig korrelasjon mellom dose og senskade risiko. Men forekomsten av senskade var klart høyere i pasientkohortene med større GTV til PTV margin: medianen var 6,5 mm i studiene som observerte senskade og var 2 mm i studiene som ikke observerte senskade.

Ref Wolny, Buwenge

KONKLUSJON

Palliativ strålebehandling ved LAPC er lovende, men kunnskapen er stort sett basert på retrospektive data i en veldig selektert pasientgruppe. Hver pasient skal derfor vurderes individuelt. Kjemoradioterapi 50Gy med capecitabine etter 3 måneders induksjonsbehandling hos inoperable pasienter med stabil sykdom (eller partiell respons) og i god allmenntilstand er en reel behandlingsopsjon. Fraksjonert strålebehandling (utover korte hypofraksjonerte serier) kan ellers være aktuelt hos palliative pasienter med lite eller ingen sykdom på avstand, som er i ECOG 0-1(2) og som har minst 3 måneders forventet levetid.

Referanser:
Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

«Palliativ strålebehandling ved lokal-avansert pancreascancer er lovende, men kunnskapen er basert på retrospektive data i en selektert pasientgruppe»

Palliativ strålebehandling ved øre-nese-hals (ØNH) kreft

EINAR DALE
Overlege

ÅSE BRATLAND
Overlege

Avdeling for kreftbehandling,
Oslo Universitetssykehus,
Radiumhospitalet

Strålebehandling er en effektiv behandling av kreft i hode-hals området. Lokoregional palliativ stråling tilbys pasienter med:

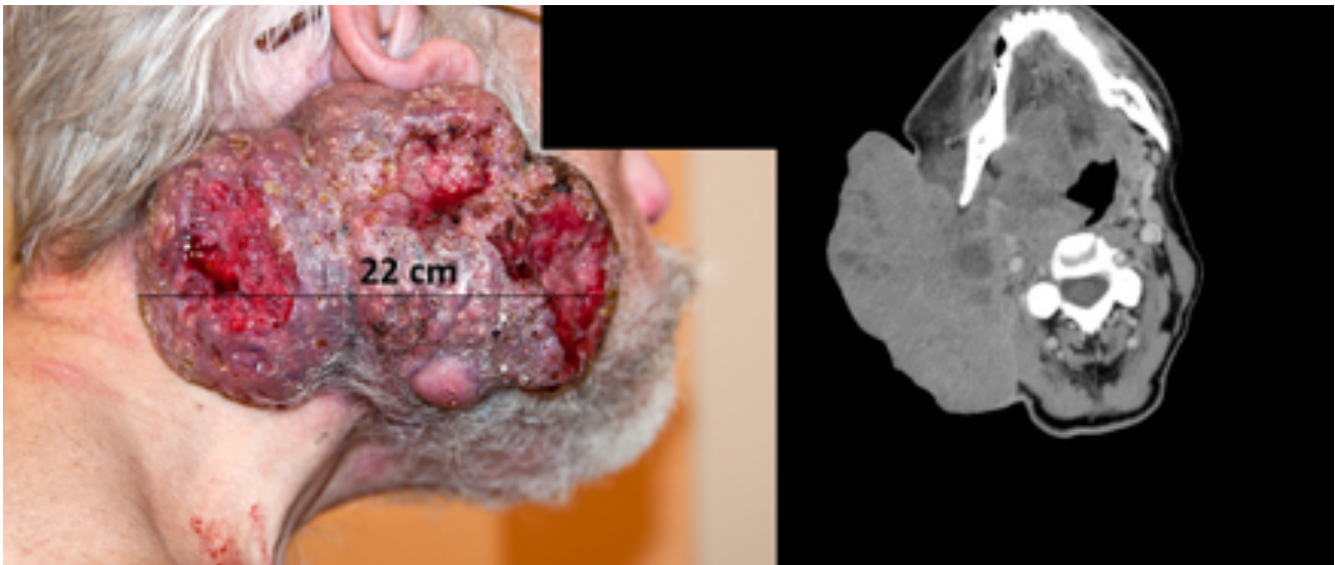
- 1 Lokalavansert ØNH kreft der muligheten for kurasjon anses som urealistisk.
- 2 Redusert allmenntilstand og komorbiditet som gjør det vanskelig å gi behandling med kurativ intensjon.
- 3 Fjernmetastaser uten mulighet for å bli kurert. Noen slike pasienter med god allmenntilstand vil tilbys samme behandling som ved kurativ intensjon for best mulig lokoregional kontroll.
- 4 Inoperabelt lokoregionalt residiv etter tidligere strålebehandling.

Det er uvanlig med fjernmetastaser ved øre-nese-hals kreft tidlig i sykdomsforløpet. Dette betyr at pasientene kan leve lenge (mer enn et halvt år) selv med omfattende lokoregional sykdom. Det er dermed ønskelig å oppnå best mulig sykdomskontroll i berørt område. Strålebehandlingen tåles vanligvis godt, og tilbys pasienter i rimelig god allmenntilstand (helst ECOG ≤ 2, men kan også vurderes ved ECOG 3 avhengig av symptombilde). Strålebehandlingen kan gis både før sykdommen gir symptomer og som symptomlindring. Svulstvev i ansikt og på hals er ofte vanskelig å dekke til med bandasjer og lignende for pasienten. Sykdommen blir dermed

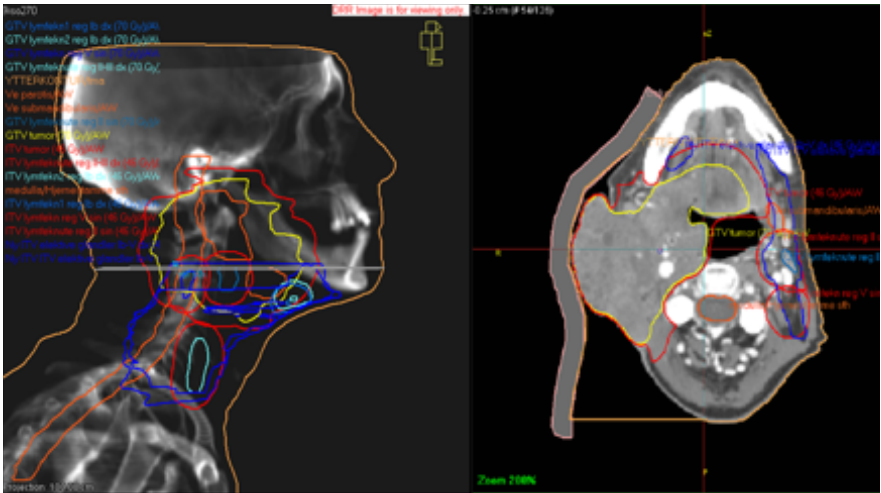
synlig for omgivelsene og sosialt invalidiserende for den enkelte pasient. I tillegg medfører sykdommen mange plager med for eksempel sårdannelse, blødning og smerter, samt påvirkning av svelg-/spise- og pustefunksjonen.

Det finnes ingen klare retningslinjer for hvilket fraksjoneringsregime man bør velge. Doser over 50 Gy gir lokoregional kontroll av lengre varighet til en pris av mer bivirkninger. En aktuell palliativ fraksjonering er 3 Gy x 18. Med denne behandlingen kan det oppnås både tumorkontroll over tid (måneder til år) og god symptomlindring. For pasienter i dårlig allmenntilstand og med kortere forventet levetid, hvor symptomlindring er formålet kan 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5 benyttes. Ved rebestråling og forventet levetid mer enn et halvt år er det vanlig å velge et hyperfraksjonert regime; 1.5 x 2 daglig til 45-60 Gy.

Strålebehandlingen som gis i dag er hovedsakelig CT doseplanlagt og pasientene er fiksert i maske. Behandlingsvolumet defineres ut fra tumor (GTV) og med 5 mm (evt 10 mm) margin (definert som CTV). CTV får rekvirert dose. I enkelte tilfeller hvor det er sannsynlig med langvarig tumorkontroll, gis også behandling mot elektive lymfeknuter (subklinisk sykdom), dette målvolumet får ofte en lavere stråledose f.eks 3 Gy x 14. Moderne behandlingsteknikker med VMAT er foretrukket for å kunne tilby



Bilde 1: Lokalavansert (T4N3M0) oropharynxcancer



Bilde 2: Strålebehandling - doseplan



Bilde 3: Etter strålebehandling. Pasienten hadde lokoregional sykdomskontroll fram til han døde 2 år senere.

pasientene en effektiv og samtidig minst mulig belastende behandling.

Palliativ strålebehandling ved ØNH kreft gir lindring av symptomer som smerter og dysfagi hos 60-80%.

Rebestråling der det er betydelig overlapp med den første strålebehandlingen, gir signifikant risiko for alvorlige langtidsbivirkninger. I en studie av Duprez et al var 5 års sannsynlighet 66% for grad 3-5 bivirkninger. Imidlertid var 5 års lokoregional kontroll og total-overlevelse henholdsvis 32% og 22%.

Sannsynligheten for osteoradionekrose i mandibula er 8-11% ved kumulative doser på 130-135 Gy (Cacicedo et al). Sannsynligheten for carotisruptur («carotid blowout syndrome») ble i en oversiktsartikkel av McDonald et al estimert til 3%, men kan være så høy som 17% etter hypofraksjonert stereotaktisk rebestråling (Suarez et al.).

Referanser:
Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

Stereotactic body radiation therapy of colorectal cancer metastases – an overview

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) has been a major leap in the treatment of cancer. SBRT is a radiation therapy technique in which a few high-dose fractions are delivered to a well-defined target in the body, rendering extremely high biological doses. In metastasized patients, SBRT is mainly used in the oligometastatic setting – a condition of early metastatic disease with a limited number of metastases (usually ≤ 5) in a limited number of organ systems (usually ≤ 3) (1, 2). The theory here is that eradication of macroscopic tumors using SBRT, while controlling the microscopic disease with systemic therapy, may render prolonged survival (2), which has been supported by recently published clinical data (3). In the metastatic setting, SBRT may now be actively integrated either as up-front therapy in the oligometastatic setting or as an adjunctive to systemic therapy to ablate drug resistant tumor cell clones. This article will focus on the outcome of SBRT of metastases from colorectal cancer and the future integration of SBRT in the metastatic treatment.



KARIN LINDBERG
MD, PhD

Karolinska Institutet,
HHLH-sektionen, Tema Cancer,
Karolinska Universitetssjukhuset
Solna, Stockholm

STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY – OVERVIEW OF THE TECHNIQUE

In the mid 1990-ties, stereotactic body radiation therapy (SBRT) was developed at Karolinska University Hospital in Stockholm Sweden. This non-invasive radiation therapy technique offers high precision radiotherapy in which a few fractions (normally 3-8) with high doses (7-17Gy) are delivered to a well defined intra-corporal target with small margins (5-10 mm) of normal tissue. The treatment is delivered in 1-2 weeks, which is convenient for the patient. Generally, the dose is prescribed to the 67-80% isodose line encompassing the planning target volume (PTV), resulting in central doses of 125-150% of the prescription doses. Originally, the tumor position was verified in a 3-D-coordinate system using the stereotactic body frame. Further technical developments now allow for correction of the tumor position

using daily on-line image guidance and tailoring of the dose distribution with volumetric modulated arc therapy (VMAT), which may be advantageous if the target is close to a radiation sensitive risk organ, as well as gating and tracking of the tumor during treatment. Today, SBRT is used in the everyday clinic to treat tumor lesions in various organ sites such as the lungs, the liver, the lymph nodes, the adrenals and the bones, achieving high rates of local control (>80%).

SBRT OF LUNG LESIONS FROM COLORECTAL CANCER

SBRT has mainly been evaluated for patients with peripherally located early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) suffering from pulmonary and cardiac co-morbidities rendering them medically inoperable. Increasingly also peripherally located pulmonary metastases from various primaries are treated. Both these patient groups show excellent local

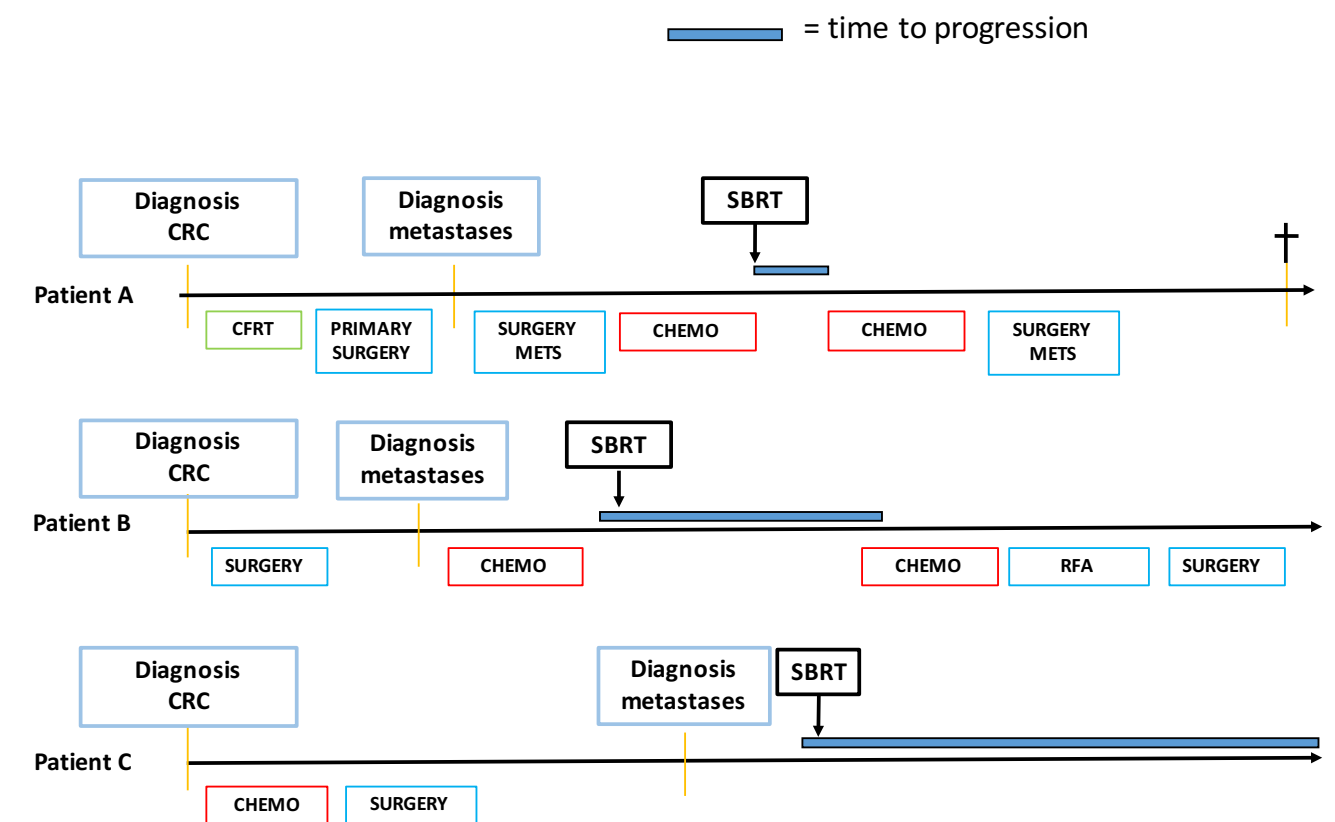


Figure 1: Examples of three patients treated with SBRT for CRC metastases with different indications: as treatment beyond progression on systemic therapy (patient A), as consolidation therapy (patient B) and as upfront treatment for oligometastases (patient C).

control of >90% and acceptable side effects despite the generally frail baseline medical status of the patients (4, 5). The most commonly reported side effects are low-grade cough, dyspnea, fatigue, pleural effusion, skin reaction and regional fibrosis in the high-dose area. Metastases from colorectal cancer (CRC) comprise one of the most common histologies in this setting and interestingly may inhabit an increased radioresistance, possibly requiring higher doses to achieve local control as compared to tumours with other histological origin. This issue was addressed in a retrospective study (6) comparing SBRT of CRC-metastases versus non-CRC-metastases versus primary NSCLC. The authors here noted a significant difference with inferior local control for CRC-metastases as compared to non-CRC-metastases (2-year-local control 73% vs 94%) with tumor origin being the only significant factor in multivariate analysis. This however, was a Japanese

study using a homogenous dose of 10Gy x 5 (corresponding to BED_{α/β10Gy, 100Gy}) and the different subgroups were small. A possible mechanism behind this radioresistance with CRC-histology might be an increased ratio of hypoxic cells. There are also implications that clinical and treatment related factors such as pre-treatment chemotherapy may have negative impact on local control (7). Takeda and colleagues concluded that dose escalation might overcome this resistance and as seen from later published material including a meta-analysis from 2018 of more than 600 patients with pulmonary CRC-metastases, this seems to hold true (8). However, no optimal dose for SBRT of CRC metastases have been set, but many centers use higher fraction-doses for CRC-metastases as compared to those used for metastases from other primaries.

Peripherally located lung lesions may thus be treated with excellent outcome.

Centrally located lesions on the other hand, often pose a challenge and the role of SBRT in this situation is currently unclear. Early attempts with SBRT using the same high dose per fraction as those used for peripherally located lesions, caused excessive toxicity and treatment related death. However, some later presented reports support the use of SBRT for central lesions when using modified fractionation schedules whereas other reports still raise a warning finger. The latter especially concerns ultracentrally located lesions with tumors abutting the proximal bronchial tree or the planning target volume (PTV) overlapping a main bronchus; situations where high grade toxicity has been observed (9, 10). Currently there is no consensus on how to treat these lesions with SBRT and dose constraints to relevant organs at risk, remain uncertain. Hopefully the results from the Nordic HILUS-trial – a prospective phase II study of SBRT of extremely centrally located lung

lesions conducted within the Nordic SBRT study group – will enlighten this issue (final results in the near future). Apically located lung lesions may also be challenging to treat, considering the proximity to the brachial plexus. Here there is a delicate balance between keeping the dose to the target, to avoid tumor recurrence, and at the same time not exceed the dose tolerance of the brachial plexus, which may result in debilitating radiation induced brachial plexopathy.

SBRT OF LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

Long-term results from surgical metastasectomy of liver metastases from CRC cancer are indeed good (25% at 10 years). However, 40-90% of the patients are inoperable due to the patient's medical status, the extent of the disease, comorbidities or technical considerations. Generally, SBRT of liver tumors is a successful treatment with local control rates of 70-92% and 91% at 2 and 4 years respectively (all histologies). The most commonly encountered side effects include fatigue, pain, transient elevated liver enzymes, nausea, diarrhea and skin reaction, presenting in low grades. Grade 3 and higher toxicity occurs in a frequency of $\leq 2\%$ as concluded from prospective studies (11, 12). However, metastases from CRC may also here possess an increased radioresistance. A study published in 2017 on liver metastases from CRC, found a statistically significant difference in local control between three dose levels (≤ 80 Gy, 100-112 Gy, 132-180Gy (BED _{$\alpha/\beta 10$ Gy})) with a 2-year-local control rate of 89% for the highest dose level group (13). Local control rate at 2 years post SBRT of liver metastases from CRC ranges between 73-91% based on materials using at least a prescription dose of 106Gy (BED _{$\alpha/\beta 10$ Gy}) (12-14) and 2-year-overall survival rate ranges between 56-75% (12, 14, 15). A pooled study from last year based on 18 studies with 656 patients included,

showed a progression free survival of 11.5 months, but a somewhat inferior local control of 67% and 59% at 1 and 2 years respectively. A possible explanation might be that a number of studies included in the analysis had a wide range of prescription doses, some with the inferior limit as low as 31 Gy (BED _{$\alpha/\beta 10$ Gy}) (15). In metastases from CRC a site dependent radiosensitivity, with liver metastases requiring higher doses for local control (compared to lung metastases) has also been suggested (7, 16). Possible explanations might be the histological differences between the two organs or may reflect tumor/technical treatment related differences (challenges in target volume delineation, motion management, increased radioresistance due to prior chemotherapy for example) (7).

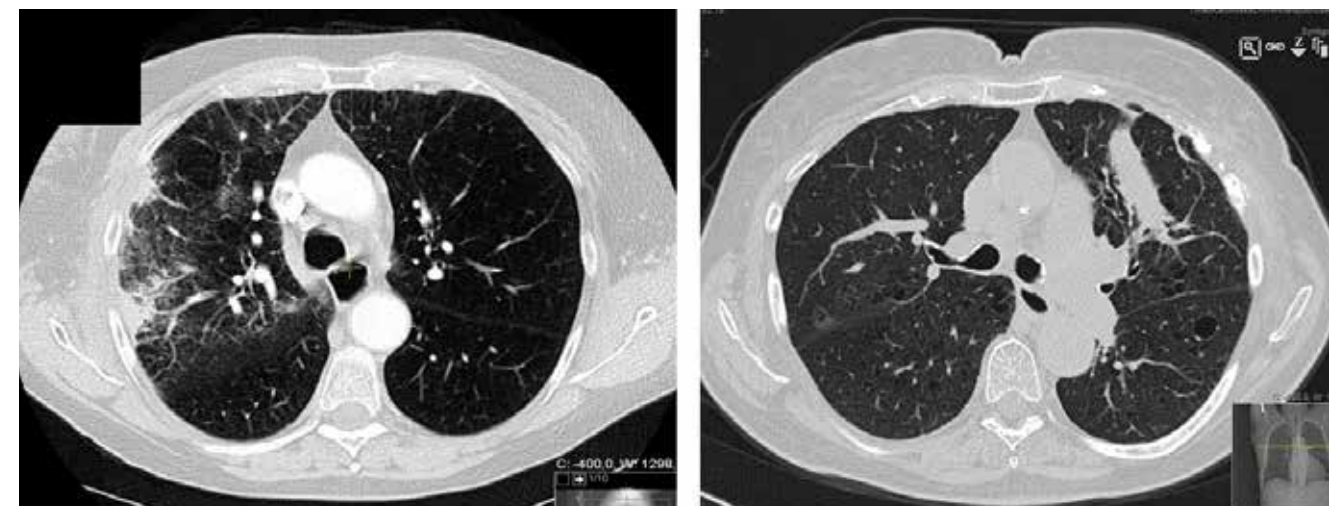
HOW DOES SBRT EFFECT THE DISEASE OUTCOME?

Metastases from CRC at various tumor locations in the body may thus be successfully treated with SBRT, but how does SBRT impact the overall treatment effect in terms of time to progression and survival? Survival post SBRT of pulmonary metastases have been reported up to 77% at 2 years and 39% at 5 years (17, 18). In an interesting study, comparing surgery and SBRT of pulmonary metastases (retrospective analysis of 110 consecutively treated patients undergoing surgery or SBRT for pulmonary metastases from any histological origin) the 3- and 5-year-overall survival rates were comparable between the two groups (60/62% and 41/49% respectively) (19). As mentioned above, 2-year-overall survival (56-75%) post SBRT of liver metastases have also been favorable, bearing in mind that patients considered for SBRT possibly may have had non-favorable base-line characteristics as compared to patients undergoing surgery for the same indication. Reported pre-treatment related factors affecting PFS and

OS varies greatly. In SBRT of lung metastases (from CRC) ECOG 0-1, female gender, > 2-year-interval from cancer diagnosis to metastatic spread and no extra lung sites were associated with better PFS, whereas prior treatment with chemotherapy with or without local treatment was associated with worse PFS. In analyses of SBRT of metastases at any site in the body (from CRC), lung metastases only, left-sided primary tumor, KRAS wild type, complete remission or partial response to 1st line chemotherapy, 1-3 treated lesions and prescription doses >100 Gy (BED _{$\alpha/\beta 10$ Gy}) have been associated with better PFS. The impact of local control of the SBRT-treated target on survival has been uncertain but a study from this year (388 patients with 500 pulmonary and/or hepatic metastases from CRC) suggests that local control improves long-term survival, if the projected OS is longer than 12 months (7).

SBRT IN THE OLIGOMETASTATIC SETTING

Retrospective analyses have reported long-term survival of patients with oligometastases undergoing SBRT, but it is difficult to know whether this is based on favorable tumor biology and patient selection or a result of the treatment itself. Questions that are central to this issue include: How do we best measure the efficacy of SBRT (OS, PFS, local control)? What do the results show – effect of a treatment or tumor biology? How do we pick out the patients suitable for local ablative therapy and what is the optimal integration of SBRT with systemic treatment? Figure I shows a few examples of how SBRT may be used for three different patients with metastatic CRC, heightening the complexity in deciding the optimal point of time and indication for SBRT in relation to other treatments. At Karolinska, based on previously treated patients, we have constructed a prediction model for



CT-bilder med post-SBRT lungeforandringer

SBRT of CRC metastases to be used as a decision-support-tool for whom to treat (validation of the model is currently planned). The model is planned to be web-based and directly usable in the everyday clinic.

Local ablative therapies for oligometastases have lately also been addressed prospectively. In non-small cell lung cancer (NSCLC), a few small randomized trials have shown promising results with significant improvement of survival after ablative treatment to metastatic lesions in comparison to standard of care. Recently the SABR-COMET-trial (a randomized multicenter phase II trial comparing medical standard of care treatment alone with medical standard-of-care and SBRT to all metastatic lesions) (3) showed extremely encouraging results, reporting median PFS improving from 6 to 12 months (HR 0.47; 95%CI 0.30-0.76, p=0.0012) and median OS improving from 28 to 41 months (HR 0.57, 95% CI 0.3-1.10, p=0.09) for the patients randomized to the combination arm (mixed diagnoses,

18% with CRC). These results are truly encouraging especially in light of the parallel rapid development of new systemic treatments and opens up for a paradigm shift in the treatment of metastatic cancer. Patients with metastases may render exceptional responses and return to their ordinary life, living with a chronic disease.

Today, SBRT is a valid local treatment option for patients with metastases from CRC. The great challenge here is to pick out the patients benefitting from the treatment and to tailor a personalized combination of systemic and local ablative treatments aiming for prolonged time to progression with maintained good quality of life and ultimately increased survival.

Referanser:

Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanse-listen i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

«The great challenge is to pick out the patients benefitting from the treatment»

Åpenhetskultur – en viktig fellesnevner

I de siste utgavene av Onkonytt har vi hatt et særlig fokus på psykiske helse, blant annet legers økte risiko for utbrenthet og selvmord, sammenlignet med andre arbeidsgrupper. Dette er sider ved jobben vår som virker å være like tilstedeværende som de er taushetsbelagt, paradoksalt nok. Et tilbakevendende stikkord for disse temaene er begrepet åpenhetskultur, som er selve grunnmuren for et godt arbeidsmiljø. Hva er konsekvensene av mangel på åpenhet, og hvordan kan man endre det?



KATHRINE F. VANDRAAS
Lege i spesialisering

Avdeling for kreftbehandling,
Oslo Universitetssykehus

DEN NORSKE MODELLEN

Norsk arbeidsliv beskrives generelt som demokratisk og åpent, med flat ledelsesstruktur og medbestemmelsesrett for arbeidstakerne. ”Den Norske Modellen” kjennetegnes av innflytelse og kommunikasjon mellom og på tvers av roller i bedriften. I de senere år har mange arbeidslivsforskere pekt på at norske bedrifter beveger seg mot en mer tradisjonell, autoritær ledelsesstruktur. I slike bedrifter gjør man som man får beskjed om og man frykter konsekvensen av å varsle om ugunstige forhold; det er et dårlig varslingsklima. I et slikt arbeidsmiljø vil de aller fleste forbli tause om kritikkverdige forhold fordi det oppleves som for risikabelt ”å blåse i fløyta”.

HVA ER ÅPENHETSKULTUR?

Åpenhetskultur kan best beskrives som en arbeidsplass med god takhøyde, hvor det er godt varslingsklima. På en slik arbeidsplass kan man snakke om bekymringer og vanskelige forhold, det er takhøyde for å være uerfaren, for å be om hjelp, for å være sliten, for å ikke tåle og takle alt på strak arm, for å gjøre feil. Åpenhetskultur kjennetegnes av høy grad av kollegial støtte, trygghet for egen arbeidssituasjon, og konstruktiv dialog med og støtte fra en tilstedeværende ledelse. Det kjennetegnes av lav terskel for å ta opp ting som ikke fungerer – uten frykt for konsekvensene. Åpenhetskultur må



være på plass for at vi skal ha det bra på jobb, og det er en betingelse for god og trygg pasientbehandling.

Sykehus er ikke som vanlige bedrifter
Det synes åpenbart at sykehus har
en mer tradisjonell og hierarkisk
ledelsesstruktur enn mange "vanlige"
bedrifter. Legeforeningen utførte i
2018 en stor spørreundersøkelse blant
norske sykehusleger. Jevnt over angir
vi høy motivasjon og engasjement
for jobben og tilfredshet med de
faglige utfordringene. På spørsmål
om arbeidsbelastning, grad av dialog
med ledelse, og opplevelse av et godt
arbeidsmiljø, er vi derimot langt mer
negative (1).

Større sykehus strever mer enn de små i arbeidet med å skape et godt arbeidsmiljø. I 2016 publiserte forskningsstiftelsen Fafo en rapport om varslingskultur ved Oslo Universitetssykehus (OUS) (2). Basert på intervju av et utvalg leger og sykepleiere beskrev den en skremmende hverdag preget av dårlig varslingsklima; ”Ous er som en trykkoker hvor toppledelsen skjønner og forvrenger sannheten for å dekke over en betydelig ressursmangel”, var det en av respondentene som sa.

En av de største forskjellene mellom sykehus og de aller fleste andre arbeidsplasser er at vi jobber med syke mennesker, ikke varer eller tjenester i



Figur 1: Hva er trygghet for deg?

tradisjonell forstand. Dette betyr at et godt varslingsklima og åpenhetskultur er særlig viktig. Grunnen til det er at stillhet kan gå utover pasienttrygghet. Snakker man ikke om feil, lærer man ikke av dem. Snakker man ikke om manglende rutiner og dårlig opplæring, endres de ikke og samme feil begås på nytt. Like viktig er betydningen åpenhetskultur har for den enkelte lege. Leger har høy risiko for å bli utbrent og langtidssykemeldte i løpet av karrieren. Det er et krevende yrke der det ikke er rom for dårlige dager, eller hvileskjær. Ingen annen arbeidsgruppe, selv ikke andre høyt utdannede, tar livet sitt så ofte som oss. Mangelen på åpenhet gjør disse temaene vanskeligere å komme til livs.

TAUSE LEGER

I en tid der vi deler mer og mer fra våre liv med stadig flere, og hvor det er utrolig lett å gjøre det også, for eksempel gjennom sosiale medier, er det nesten forunderlig hvor tause mange av oss er som arbeidstakere. Selv om vi har rett til å uttale oss fritt om hva vi måtte ønske gitt vår ytringsfrihet, balanseres den opp mot ledelsens styringsrett og vår følelse av kollektivt ansvar og lojalitet ovenfor kollegaer og ledelse. Problemet oppstår når følelsen av lojalitet blir stilt på prøve, og det skjer gjerne når arbeidstakere og arbeidsgiver har motstridende interesser. Dette kan for eksempel skje når det er spørsmål om effektivisering eller omorganisering.

Som leger sosialiseres vi tidlig inn i en profesjonsspesifikk kultur preget av høy grad av faglig kompetanse der man helst skal mestre og tåle alt. Fag og ”smalltalk” er vi gode på. Utsettes vi derimot for kritikkverdige forhold, urimelige krav eller uforutsvarlig virksomhet tyr de fleste av oss til kollegaen på pulten ved siden av eller til nød de nærmeste kollegaene rundt lunsjbordet. De fleste av oss ytrer ikke høyt våre meninger eller bekymringer, og vi finner ofte forklaringen på problemene i egen innsats eller kompetanse. Får vi det tøft på jobb, sliter med arbeidstempoet, arbeidsmengden, kravene, holder vi det også ofte for oss selv. ”Stillhetskulturen” sitter i veggene.

GRATISJOBING – ET EKSEMPEL

Yngre Legers Forening utførte en undersøkelse i 2017 som avdekket at kun 22% av norske sykehusleger fører overtid (3). Ikke så rart da at alle legene på OUS nylig fikk en oppfordring fra tillitsvalgt ved sykehuset om å vennligst registrere all overtid i en periode, i håp om å få skjult, ubetalt virksomhet frem i åpenhetens lys. Vi jobber tydeligvis heller gratis enn å innrømme at vi faktisk ikke klarer å fullføre alle arbeidsoppgaver i løpet av en arbeidsdag.

Legeforeningen har beregnet hvor mye gratis vi faktisk jobber – og uregistrert overtidsarbeid utført av norske

sykehusleger tilsvare 972 årsverk per år, som faktisk er det som trengs av legevirksomhet for å drifte et ganske stort norsk sykehus i ett år (2). For andre arbeidstakere er vår manglende overtidsregistrering nærmest umulig å forstå. Hvorfor finner vi oss i å jobbe gratis? Alle vet at årsaken stort sett ikke sitter i vår ineffektivitet, men heller urealistiske forventninger om arbeidsmengde per ansatt. Ved å ikke si fra, spenner vi nærmest bein på hverandre.

NÅR ÅPENHET ERSTATTES AV FRYKT

Det ligger i ordet at frykttkultur er det motsatte av åpenhetskultur. I organisasjoner der dette råder, er man redd for å varsle, redd for konsekvensene av å være ærlig eller vise "svakhhet". I undersøkelsen gjort av Fafo svarte mer enn 1 av 4 arbeidstakere at de hadde vært vitne til, avdekket eller opplevd kritikkverdige forhold i løpet av det siste året, og det mest gjennomgående kritikkverdige forholdet som ble beskrevet var "destruktiv ledelse som var ødeleggende for arbeidsmiljøet".

Begrepet fryktkultur har høstet kritikk for å skape ytterligere avstand mellom arbeidstakere og ledelse, og demonisere nærmest ledelsen fremfor å skape et konstruktivt fokus for forbedring. Mange vil også si at begrepet er et gufs fra fortiden som ikke er beskrivende for moderne organisasjoner. Når det er sagt

så er det visse organisatoriske forhold i helsevesenet som hemmer fremveksten av åpenhetskultur som vi har vært klar over i mange år. Og disse forholdene er absolutt stadig aktuelle. Dette er for eksempel mangel på stillingsvern, med korte, midlertidige kontrakter, stor avstand mellom ledelse og ansatte, og mangel på systematisk opplæring og veiledning av nye kollegaer.

ALLE HAR ET ANSVAR

Å til enhver tid sørge for en åpen og god arbeidskultur, er et ledelsesanliggende. Det er arbeidsgiver som skal sørge for et fullt forsvarlig arbeidsmiljø og som til enhver tid definerer hva som er akseptert på en arbeidsplass, og hva som er ukultur. I hierarkisk oppbygde ledelsesstrukturer er øverste leders verdier og agenda særlig viktig, sammenlignet med flater, mer egalitære organisasjoner.

Når det er sagt så er ikke arbeidstakere uten ansvar når et arbeidsklima blir vanskelig. Det kan oppleves som en ansvarsfraskrivelse ”å rette pekefingeren oppover” hver gang noe mislykkes. Den stillheten kulturen vår er preget av endres ikke kun gjennom en åpen og tilstedeværende ledelse. Når vi ikke varsler om feil, overbelastning eller overtid, har vi også et ansvar for at den ukulturen videreføres. Og når vi sitter i et stort auditoriet og forblir tause når engasjement og innspill rundt vår arbeidshverdag etterspørres,

«Trygge arbeidstakere er en forutsetning for åpenhetskultur»

da deler vi noe av ansvaret for den ”stillhetskulturen” som eksisterer.

SÅ HVA GJØR MAN?

Etter Fafo rapporten ble det innført flere tiltak for å bedre arbeidsmiljøet. En ny medarbeiderundersøkelse, ForBedring, er resultatet av et nasjonalt samarbeid mellom helseregionene og tilsynsmyndigheter som flere sykehus nå bruker. I år arrangeres Arbeidsmiljøuke for fjerde år på rad. I år var tema ”Arbeidsbelastning og Negativt Stress”. Tema er høyst aktuelt, i lys av flere medarbeiderundersøkelser som har avslørt en meget hardt presset arbeidstokk. Kreftklinikken lanserte i forlengelse av dette deres nye nøkkelverdi: lagspill. Tiltak som dette er åpenbart bra, og innholdet helt sikkert verdifullt. Men en medarbeiderundersøkelse er lite verdt hvis de ikke resulterer i endring. Et skritt i riktig retning ville vært å la alle leger få fri til å delta på Arbeidsmiljøuka, og legge opp til dialog rundt problemstillingene.

Trygghet er et nøkkelord når det gjelder å bygge åpenhetskultur, og det er nettopp trygghet blant arbeidstakerne Legeforeningen fremhever som en forutsetning for en åpen og trygg helsetjeneste. For å komme dit må mye endres. En tydelig og tilstedeværende ledelse er viktig. Som tar arbeidstakere på alvor når kritikkverdig forhold blir belyst, som viser endringsvillighet og gir de ansatte medbestemmelsesrett, særlig når noen tør å varsle. Gjentatt skriftlig og muntlig informasjon om interne varslingsrutiner, synliggjøring av kontaktveier inn til verneombud, tillitsvalgt og ledelse sørger for ryddige formelle rammer. Trygghet for arbeidsplasser, faste stillingsforhold, regelmessig veiledning, opplæringsrutiner og avsatt tid i en krevende klinisk hverdag til å snakke om ”de vanskelige temaene” er også avgjørende for at arbeidet mot et godt arbeidsmiljø skal lykkes. Samtidig må vi som kollegium ta vår del av ansvaret og løfte det sløret av taushet som ligger over oss. Vi må bli flinkere til å være åpne og tydelige med hverandre og oppover – og skape rom som oppleves trygge og inkluderende. Vi må være et godt arbeidsmiljø for hverandre.

Referanser:

Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanse-listen i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

ANNONSE

Pasientmedvirkning – lettere sagt enn gjort?

Pasient- og brukerrettighetslovens § 3 fastslår pasientenes rett til å være informert slik at de kan være med å ta beslutninger knyttet til helsen, det være seg undersøkelser, behandling eller omsorgstjenester. Loven har legene fått i fanget uten at noen har gitt dem opplæring, og det er forståelig, for hvordan man skal gjøre dette er uklart.



PÅL GULBRANDSEN

Professor
Institutt for klinisk medisin,
Universitetet i Oslo

Seniorforsker
Akershus universitetssykehus

Internasjonal litteratur er det å involvere pasienter i beslutninger («shared decision-making») bygget på det etiske prinsipp om å respektere pasientens autonomi¹. Det skal jeg komme tilbake til. Her skal jeg imidlertid påpeke at den virkelige roten til dette prinsippet ligger i utdanningssamfunnet. Etter hvert som stadig større grupper fikk god utdanning, begynte mange i USA å stille spørsmål ved avgjørelser leger tok blant annet fordi resultatene av behandling varierte tydelig mellom institusjoner. Og siden pasienter i det amerikanske systemet og deres forsikringsselskaper langt tydeligere er kunder, ble det stadig vanskeligere for leger og sykehus å forsvare både sine behandlingsrutiner og resultater. Det utviklet seg en bevegelse ledet av ressurssterke pasienter og idealistiske leger med en sterk agenda om å forandre måten leger forholdt seg til pasienter på: selvfølgelig skulle pasienten informeres om alternativer, om fordeler, ulemper og risiko. Etter hvert kom også dokumentasjonskrav på banen ved uheldige utfall: var ikke pasienten blitt tilstrekkelig informert, kunne dette skade legen/ forsikringsselskapet alvorlig. Denne utviklingen har til en viss grad rokket ved det tusenårige tillitsforhold mellom leger og pasienter. Hva fører dette til, og hvordan skal vi forene det gamle med det nye?

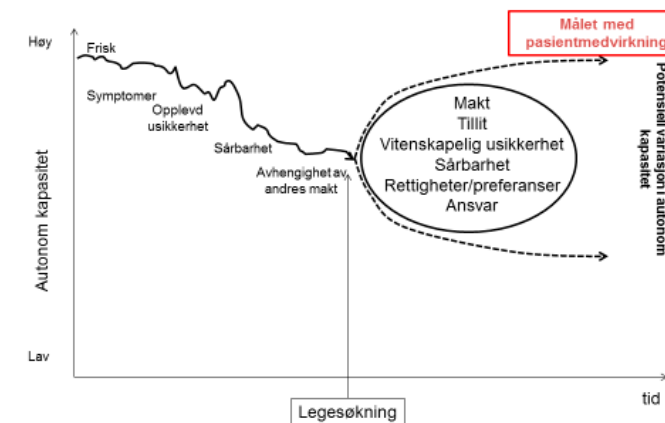
Før jeg fortsetter problematiseringen, la meg understreke at jeg selv har vært en del av den idealistiske bevegelsen.

Etter snart femten års forskning mener jeg fortsatt at prinsippet har mye for seg. Men våre studier av nærmere 400 videoer opptatt ved Akershus universitetssykehus i 2007-08 har belyst hvor utfordrende det er, og hvor hjelpeløse legene er når de bare får kastet en regel over seg uten opplæring, veiledning og trening.

INFORMASJON OG USIKKERHET

Pasienten skal informeres om mulige risikoer og bivirkninger, krever lovgiverne². Det er lettere sagt enn gjort. Leger vet hvor mye usikkerhet det er i medisinen. I naturvitenskap forsøkes den tallfestet med sannsynligheter, men det fjerner ikke den fundamentale usikkerhet om fremtiden som er knyttet til tilfeldigheter. Sannsynlighetene er også i seg selv beheftet med usikkerhet, de representerer estimer med større eller mindre grad av presisjon. Til dette kommer kompleksitet: iboende egenskaper ved usikkerheten, for eksempel mangel på kunnskap om virkningsmekanismer eller multifaktoriell etiologi gjør det i realiteten umulig for klinikerne å kunne si noe helt sikkert om hvordan tilstanden vil utvikle seg, gitt ulike veivalg³.

Pasientene har sin subjektive opplevelse av usikkerhet, som jeg velger å kalle utrygghet – den følelsen usikkerhet gir. Legens vanskelige oppgave er å skape en følelse av trygghet i den usikre situasjonen som foreligger. En nederlandsk studie fra onkologi viser at legene sier noe om risiko i ca.



Figur 1. En tenkt utvikling i pasientens autonome kapasitet i forbindelse med sykdom. I møte med legen kan mange forhold (ellipsen) påvirke hvordan det går med kapasiteten i det videre forløpet. Figuren er forfatterens egen, publisert på engelsk²¹.

halvparten av konsultasjonene. I 5/6 av tilfellene ble denne uttrykt som uforutsigbar risiko: «vi vet at dette kan skje, men vi vet ikke på forhånd om det kommer til å ramme deg eller ikke». I de øvrige tilfellene brukte legene tallfestede sannsynligheter. Ved intervjuene etterpå kom det frem at langt de fleste pasientene fant det enklere å forholde seg til uforutsigbarheten, og at de som *hadde* fått tallfestet risiko ofte gjenga denne galt⁴. Så hvilken strategi er de tjent med? Det må avklares i hvert enkelt tilfelle.

TILPASNING TIL DEN ENKELTE

Tilpasning til den enkelte er også lovfestet, men det gjøres sjelden. Det vil si: mange leger sier at de merker seg hvilket «nivå» pasienten befinner seg på, og forsøker å ta hensyn til det. Men det er ikke utpreget vellykket. Både anekdotisk informasjon fra pasienter og leger og en god del litteratur støtter at pasienter husker relativt lite av all den informasjonen de får. Leger står for i gjennomsnitt mer enn 70% av all snakking i konsultasjoner, og der det skal gis mye informasjon øker dette betydelig. Informasjonen kan likne mini-forelesninger, og er ikke dialogisk. Dette skyldes flere forhold: legene er engstelige for ikke å ha gjort god nok jobb, for ikke å ha dokumentert godt nok og dermed «komme i heisen», av dårlig tid, og av at man overestimerer pasienters evne til å prosessere informasjon i den følelsesmessige situasjonen det er å være syk. En lege sa til meg etter et kurs: «Jeg føler at

jeg snakker som en brosjyre. Mister dialekten min og alt!»

Legene mener for øvrig at de involverer pasienter, det er dokumentasjon for dette fra flere land. I det svære «MAGIC»-prosjektet i Storbritannia der patientmedvirkning var målet, kunne de konkludere etter flere år at legene mente de allerede sørget for patientmedvirkning før prosjektet, at pasienter ikke ønsket det, at de dessuten manglet gode verktøy og at de for øvrig hadde alt for mange oppgaver allerede⁵. I vårt materiale fant vi at forsøk på å involvere pasienter i beslutninger skjedde i bare under 10% av lege-pasientmøtene. Vi fant også at de som forsøkte det, i liten grad lyktes (med noen unntak). Typiske grunner til dette var at pasienten ble stilt overfor valg uten god forklaring på hvorfor de i det hele tatt ble involvert, eller at informasjonen som ble gitt opplagt virket forvirrende for pasienten – ikke minst fordi legen til tross for å presentere et valg selv tydelig signaliserte en preferanse⁶. Hvorfor skulle pasienten velge da?

TYPER BESLUTNINGER, UKLARE ROLLER, SPRÅKLIGE VIRKEMIDLER

Eksempelene skyldes uklarhet om når pasienter skal involveres, og om roller. I vårt materiale fant vi at leger i gjennomsnitt fatter 40 beslutninger i timen⁷. De fleste er svært enkle, en del er administrative, mange er kunnskapsbaserte med stor sikkerhet, det er opplagt at disse ikke trenger involvering. Men uklarheten har også

en annen rot: noen mener at legen bare skal iverksette denne prosessen der det er stor usikkerhet om hva som er «klinisk» best, og andre igjen at det gjelder alle beslutninger der pasienter kan ha uventede preferanser. Et eksempel på det siste har vi sett i arbeidet med en studie hos oss. Jeg ble selv overrasket når noen pasienter med multipl sklerose i et valg mellom tre medikamenter ved forverring av sin tilstand, la mer vekt på om medikamentet var oralt eller intravenøst enn på forventet effekt eller graden av bivirkninger og forholdsregler. Hvis ikke leger utforsker pasienters preferanser kan de gå glipp av det som de ikke selv tenker på. Preferansene henger ofte sammen med innsikt og livssituasjon. En serie studier av konsultasjoner fra Veterans' Administration i USA viser at leger overser pasientenes livssituasjon når de velger behandling, og at dette fører til dyrere behandling og dårligere behandlingsresultater⁸⁻¹¹. Det finnes også mange som mener at pasienter skal involveres i alle beslutninger om forskrivning av medikamenter, fordi de nesten alltid innebærer forskjeller i effekt, risiko og ikke minst forekomst av bivirkninger. Indremedisinere foretar hele 60 beslutninger i timen, mange er medikamentelle, et slikt forlangende vil være hinsides gjennomførbart i daglig praksis⁷.

Når det gjelder roller, ser vi at legene lett havner enten i en kundeorientert praksis («det vi kan tilby, er...») eller i en overtalelsespreget

Ulike typer anbefalingsutsagn fra leger	Eksempler
Erklæring (i praksis en ordre)	Du trenger jerntilskudd.
Samarbeidsinvitasjon (anbefalingens ordlyd bærer preg av fellesskap om beslutningen)	Vi kan jo legge på med en liten dose... Skal vi ikke gi den en injeksjon i...
Forslag (anbefaling som langt på vei legger avgjørelsen i pasientens hender)	Du kan jo prøve XXX. Det skader vel ikke om du prøver den kremen.
Tilbud (ren kundeorientering)	Vil du ha noe for hosten også? Om du vil, kan jeg godt skrive ut...
Underbyggende påstand (vanligvis med en viss overtalende funksjon)	Dette er en veldig trygg medisin. Det pleier å hjelpe godt med YYY for dette.

Tabell 1. Eksempler på formuleringer leger bruker i samtaler, og hvilken funksjon de har. Oversatt av forfatteren fra engelsk 18.

praksis. Dette handler altså om at beslutningsmyndigheten i legerollen er i spill i det moderne samfunnet. Lingvister som har arbeidet med materialet vårt har pekt på en rekke språklige teknikker legene bruker i samtaler for å oppnå at pasienten velger det legen mener er best¹². Og overtalelse er ikke bare et fenomen hos oss. I en annen artikkel fra den nederlandske studien nevnt ovenfor fant man at onkologene i gjennomsnitt brukte overtalelsesvirkemidler fem ganger per konsultasjon¹³. Det er selvsagt velment overtalelse, men det er ikke i tråd med ideologien bak pasientmedvirkning. Og det er jo ikke bare legene som sliter med å finne sin rolle her. Der legene etter beste evne forsøkte å få pasientene til å være med på beslutningen, så vi stadig at pasientene isteden kastet beslutningen tilbake til legen med referanse til legens kunnskap («det er *du* som er legen!»)¹⁴. Vi ser altså en forvirring der det loven krever ikke er i samsvar med hva leger og pasienter forventer av hverandre: hvem har egentlig *retten* til å bestemme? Dette er godt beskrevet i en mye sitert artikkel fra England der forfatterne, som er sosiologer, bruker eksempler fra andres samtalestudier og hevder at pasientmedvirkning i sin intenderte form ikke *kan* lykkes på grunn av den nedarvede forskjell i makt og kunnskap mellom lege og pasient¹⁵. En antropolog og en intensivlege jeg har møtt, som jobber med vanskelige problemstillinger i kirurgi, sier de er usikre på om det er mulig å få til pasientmedvirkning¹⁶. Og den norske filosofen Harald Grimen har skrevet lærerikt om pasientens behov for tillit

til legens kompetanse, og at den kan falle hvis legen gir pasienten valg, i alle fall uten begrunnelse¹⁷.

Mange språklige virkemidler blir brukt uten at legen tenker over det selv engang. I en studie fra amerikansk allmennpraksis og samtaler om luftveisinfeksjoner, ble det identifisert fem typer utsagn fra leger. Intensjonen i disse utsagnene kunne, gjennom språket, være en ordre, en samarbeidsinvitasjon, et forslag, et tilbud eller en underbyggende påstand (tabell 1)¹⁸. I stor grad handler dette om medisinsk sjargong som vi har lært av våre rollemodeller, trolig preget av vår personlighet og hvordan vi selv håndterer og er fortrolige med usikkerhet og ansvar.

SÅ HVA SKAL VI GJØRE, DA?

Det kan hjelpe å tenke annerledes om begrunnelsen for å involvere pasienter. Vårt utgangspunkt er at alle mennesker er sårbare (også legen!)¹⁹. Sårbarheten kommer til overflaten som en eksistensiell trussel ved sykdom, vi skjønner at vi er avhengige av andres kompetanse. Men dette er også en utfordring mot autonomibegrepet: etisk og legalt har jeg selvsagt rett til å bestemme over meg selv, men min autonome *kapasitet* kan være redusert, mye eller lite. Som en kvinne sa i en workshop jeg ledet i Köln for noen år siden: «Jeg føler meg mer autonom når jeg er støttet av andre». Dette er for meg kvintessensen av det å være menneske. Jeg er både selvstendig og har tilhørighet. Det betyr at beslutninger jeg fatter om meg selv både krever andres kompetanse, men

også andres støtte, for eksempel familie. Det er derfor en fordel om vi i vår travle pasientforløpstid også bærer in mente at dersom pasienter skal være med på beslutninger, så må de også få anledning til å diskutere dem med pårørende²⁰. I tillegg til dette vil jeg fremholde at dersom vi ser pasientmedvirkning ikke som en etisk og legalt begrunnet plikt, men som *et middel til å gjenoppbygge pasientens autonomi*, så kan det være lettere å få til samtaler (figur 1)²¹. Denne måten å tenke på vil nemlig føre til at vi må føre en dialog med pasienten for å forstå den enkeltes situasjon bedre, og dette vil føre til at vi snakker mindre, informerer mer tilpasset, og i praksis samarbeider bedre i samtalen. For meg er det slik at jeg tenker at det å drive medisinsk arbeid ikke bare er å reparere en kropp og et sinn, men et prosjekt der pasientens autonomi skal gjenreises så langt det er mulig.

For at vi skal få til dette i Norge, gitt de tilsynelatende så klare lovregler men den reelt svært lite utredede kompleksitet ved oppgaven og gjennomføringen, er det mitt håp at kolleger over det ganske land systematisk diskuterer hvordan de skal håndtere samtaler knyttet til ulike krevende beslutninger i sin egen kliniske hverdag.

Referanser:
Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

Hvordan formidle usikre overlevelsesprognoser til kreftpasienter på en realistisk og håpefull måte?

Hver dag blir mange sjokkert over å få en livstruende kreftdiagnose. Jeg opplevde selv dette noen år tilbake. Jeg ville da, som de fleste andre, vite hva jeg kunne forvente, ikke minst hvor lenge jeg kunne forvente å ha igjen å leve. Min egen erfaring motiverte meg (som beslutningsforsker) til å undersøke hvordan leger formidler overlevelsesprognoser og deres usikkerhet til pasienter som får en livstruende kreftdiagnose, samt å se på om denne kommunikasjonen kan forbedres. Jeg har i en nylig publisert internasjonal artikkel (Kirkebøen, 2019) diskutert disse spørsmålene basert på egen erfaring, to empiriske studier og psykologisk forskning. Nedenfor presenterer jeg en noe forkortet versjon av denne artikkelen.



GEIR KIRKEBØEN
Professor

Psykologisk Institutt,
Universitetet i Oslo

INNLEDNING

For noen få år siden fikk jeg selv en livstruende, ikke-kurerbar kreftdiagnose. I mitt første møte med min kreftlege, startet jeg med å si: «Min strategi er å håpe det beste. Hva er det beste jeg kan håpe på?». Min lege ville åpenbart ikke gi meg falske forhåpninger. Han ga meg diagnosen, informerte meg om at min tilstand var meget alvorlig, og at overlevelsestid var vanskelig å predikere i hvert enkelt tilfelle. Da jeg kom hjem, satte jeg meg umiddelbart ned ved PCen, søkte i medisinsk litteratur på Internett og fant en nyere review-studie som indikerte at median overlevelsestid (fra diagnosetidspunktet) var 10 måneder. En tøff beskjed. Var det noe håp?

Medianen er fortsatt ikke budskapet
I min søken etter hvor lenge jeg kunne forvente å leve med den diagnosen jeg hadde fått, kom jeg over den berømte evolusjonsbiologen Steven Jay Goulds (2004/1985) essay «The median isn't the message». Gould hadde vært gjennom en tilsvarende opplevelse 30 år før meg. Han fikk en ikke-kurerbar kreftdiagnose, men heller ikke hans lege var villig til å gi spesifikk informasjon om hvor lenge han kunne forvente å ha igjen å leve. Gould gjorde

som meg. Men dette var før internettet, så han måtte ta turen til biblioteket. Der søkte han gjennom relevant medisinsk litteratur og fant at median levetid med hans diagnose var åtte måneder. Gould (1984/2005) resonnererte da slik, «The distribution of variation had to be right-skewed ... the upper (or right) half can extend out for years and years ... my favorable profile made me a good candidate for that part of the curve.» Gould døde 20 år senere av en helt annen årsak.

I forskningslitteraturen på diagnosespesifikke overlevelsestider, så er medianen det vanlige målet på sentral tendens, dels fordi medianen ikke påvirkes av ekstreme uteliggere. Av den grunn vil pasienter som selv søker etter sin prognose (på internett) gjerne (først) finne median overlevelsestid når de prøver å finne svar på spørsmålet: «Hvor lenge kan jeg forvente å leve med den diagnosen jeg har fått?»

I følge Gould så er hovedgrunnen til at medianen ikke bør være (den eneste) beskjeden som gis pasienter, at den *ikke* gir informasjon om uteliggere. Median overlevelsestid representerer middelværdien i en fordeling, men den skjuler håpet i situasjonen, nemlig muligheten for å være en langtids-

overlever, en «heldig uteligger». Håpet ligger i usikkerheten, dvs. i variasjonen i overlevelsestid blant dem som får diagnosen.

Formidling av usikkerhet
Min egen erfaring indikerer at klinisk praksis har endret seg lite siden Gould fikk sin diagnose for 30 år siden. Da jeg spurte min kreftlege om min levetidsprognose, fikk jeg omtrent det samme vage svaret som Gould fikk, «levetiden varierer og det er vanskelig å si hva den vil være for en enkelt pasient». Våre leger formidlet ikke den store variasjonen i overlevelsestid og heller ikke den høyre-skjeve fordelingen i levetid fra diagnosetidspunktet som man typisk finner ved ikke-kurerbar kreft (Stockler, 2006). De formidlet dermed heller ikke håpet som ligger i denne variasjonen.

Kvaliteten på medisinsk praksis er nært relatert til hvordan usikkerheten på feltet håndteres (e.g., Katz, 1984; Seely, 2013). Usikkerhet inngår i alle aspekter ved medisinsk praksis. Få aspekter er mer usikre enn prognoser, og det å formidle en prognose involverer typisk å formidle usikkerhet.

Problemstillinger
Daglig erfarer mange hva Gould og jeg gjorde, nemlig forskrekkelse over å få en livstruende kreftdiagnose. De aller fleste vil da vite sin prognose og spesielt hvor lenge de kan forvente å ha igjen å leve (Hagerty, 2005). Kravet om «informert samtykke» gjør at leger i de fleste vestlige land også er juridisk forpliktet til å formidle overlevelsesprognoser og deres usikkerhet til pasienter. Det fins ingen etablerte evidens-baserte retningslinjer for hvordan dette bør gjøres. I følge nevrologene Holloway, Gramling, og Kelly (2013), “The new science of prognostication - the estimating and communication [of] “what to expect”- is in its infancy and the evidence base to support “best practices” is lacking.” Situasjonen er den samme på kreftfeltet, “Prognosis is an issue that most doctors and patients describe as difficult to discuss and the best way of presenting

prognostic information to optimise patient understanding, psychological adjustment and decision-making is uncertain” (Hagerty, 2005).

Det er noe litteratur som foreslår retningslinjer for å formidle prognoser til pasienter med langt framskreden, metastatisk kreft (e.g., Clayton, 2007; Kiely, 2013). Jeg avgrenser meg imidlertid til formidling av levetidsprognoser til pasienter som nylig er blitt diagnostisert med livstruende kreft, altså til pasienter som ennå ikke har levd med kreft. Det fins ingen etablerte retningslinjer for hvordan slik informasjon bør formidles. Min studie er motivert av dette.

I første del av studien søker jeg svar på følgende to spørsmål: “Hvordan formidler norske leger usikkerheten knyttet til overlevelsesprognoser til pasienter nylig diagnostisert med livstruende kreft?» og «Formidler kreftleger og allmennleger slik informasjon ulikt?» Disse spørsmålene besvarer jeg basert på Studie 1. Studie 2, der jeg bruker friske universitetsstudenter som forsøkspersoner, er ment å gi et grunnlag for å svare på det preskriptive spørsmålet, «Hvordan bør informasjon om forventet levetid formidles til nylig diagnostiserte pasienter med livstruende kreft?»

STUDIE 1: HVORDAN FORMIDLER NORSKE LEGER OVERLEVELSES-PROGNOSERS USIKKERHET TIL PASIENTER NYLIG DIAGNOSTISERT MED LIVSTRUENDE KREFT?
Metode
Forsøkspersonene i studien var 118 kreftleger stasjonert over hele landet og 120 allmennleger i Oslo-området. Legene var av begge kjønn, i alle aldre og med ulik grad av erfaring. Alle forsøkspersonene ble rekruttert via email. I emailen ble legene oppfordret til å delta i studien av en kreftlege (kjent av de fleste kreftlegene og noen av allmennlegene). I den samme emailen, ble de potensielle deltagerne informert om at temaet for undersøkelsen var formidling av forventet levetid til

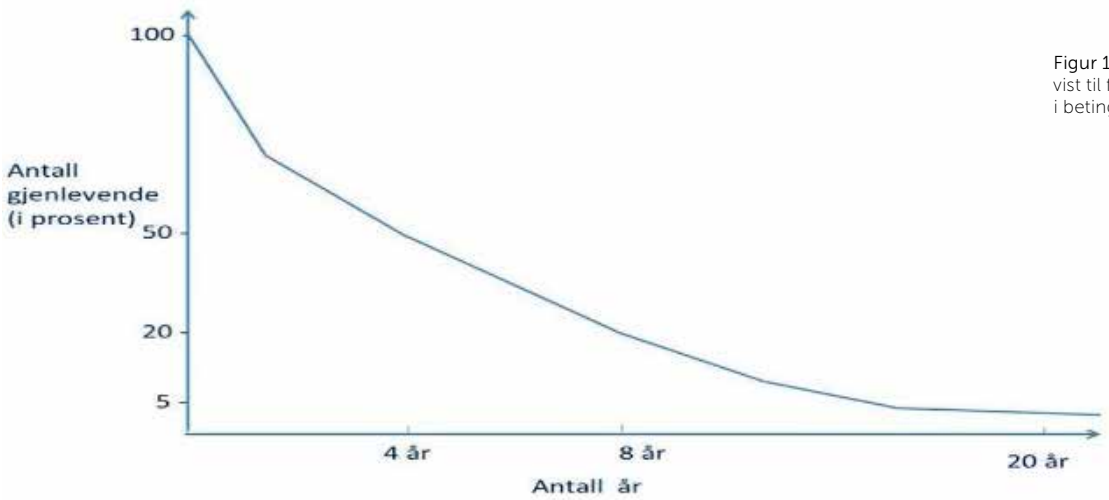
nylig diagnostiserte kreftpasienter og effekten av ulike måter å gjøre dette på. De totalt 238 forsøkspersonene ble, som forklart nedenfor, randomisert i likt antall på tre betingelser (B1, B2 og B3).

Vignettstudie
I første del av studien ble forsøkspersonene i alle tre betingelser først gitt følgende instruksjon: «*Tenk deg at du har en pasient som nettopp har fått en livstruende kreftdiagnose. Dere – du og dine kolleger – føler dere temmelig sikre på at diagnosen er riktig. Din pasient vil vite hva denne diagnosen innebærer. Pasienten ber spesielt om å få ditt oppriktige svar på hvor lenge han/hun kan forvente å leve med denne sykdommen.*

Tenk deg videre at ditt grunnlag for å svare på dette spørsmålet er en omfattende studie av hvor lenge pasienter med samme diagnose levde. Disse pasientene var av samme type (aldersgruppe, kjønn etc.) som din pasient, og behandlingen de fikk var tilsvarende den behandlingen du kan tilby dine pasienter i dag. Studien ble nylig publisert i et ledende medisinsk tidsskrift. Kort sagt, du har god grunn til å tro at hvor lenge pasientene i denne studien levde etter å ha fått diagnosen, gir en veldig god indikasjon på hvor lenge en pasient som får den samme diagnosen i dag kan forventes å leve.»

I betingelsene B1 og B2 ble legene deretter vist en sterkt høyreskjev overlevelseskurve fra studien omtalt ovenfor (Figur 1), sammen med følgende beskrivelse: «*Kurven viser at halvparten av pasientene som fikk diagnosen fortsatt var i live etter 3 år, altså at median overlevelsestid var 3 år. Videre viste denne omfattende studien (som det framgår av kurven) at 75 % av pasientene var i live etter 2 år, 20 % etter 5 år og at 3 % fortsatt var i live ved studiens slutt etter 20 år.*»

B1: Forsøkspersonene i betingelse B1 ble så bedt om, basert på funnene i studien ovenfor, å gi pasienten et «åpent svar» på hvor lenge hen kunne forvente å leve.



Figur 1. Overlevelseskurven vist til forsøkspersonene i betingelsene B1 og B2.

B2: I betingelse B2 derimot, kunne forsøkspersonene svare pasienten ved å velge mellom to alternative svar, henholdsvis et “Median” (M-) og et “Høyre-skjevt” (HS-) svaralternativ.

M-alternativet var: «*Da det varierer mye hvor lenge pasienter som får denne diagnosen lever, så er det vanskelig å si hvor lenge akkurat du vil leve. Undersøkelser har imidlertid vist at 3 år etter at diagnosen er stilt, så er halvparten av pasientene som får den diagnosen du nå har fått døde og halvparten er fortsatt i live. For eksempel, i en studie nylig der man fulgte 100 pasienter med samme diagnose, fant de at halvparten av pasientene, altså 50, fortsatt var i live tre år senere. Men igjen, det er ikke mulig å si med sikkerhet hvor lenge akkurat du vil komme til å leve.*»

HS-alternativet var: «*Da det varierer mye hvor lenge pasienter som får denne diagnosen lever, så er det vanskelig å si hvor lenge akkurat du vil leve. Undersøkelser har imidlertid vist at 3 år etter at diagnosen er stilt, så er halvparten av pasientene som får den diagnosen du nå har fått døde og halvparten er fortsatt i live. Men noen lever også mye lengre enn tre år. For eksempel, i en studie der man fulgte 100 pasienter med diagnosen i 20 år, fant man at halvparten, altså 50, var i live tre år etter at diagnosen ble stilt, 20 var i live etter 5 år og 3 av de 100 var fortsatt i live etter 20 år. Noen kan altså leve svært lenge med den diagnosen du nå*

har fått. Men igjen, det er ikke mulig å si med sikkerhet hvor lenge akkurat du vil komme til å leve.»

B3: I betingelse B3 fikk forsøkspersonene bare følgende informasjon om funnene fra studien omtalt ovenfor, «Studien fant at halvparten av de som fikk diagnosen fortsatt var i live tre år senere, altså at median overlevelsestid var tre år. Studien fant også at pasientenes overlevelsestid varierte slik den vanligvis gjør når det er snakk om alvorlige kreftdiagnoser, altså at overlevelseskurven hadde en form som slike kurver typisk har for pasienter diagnostisert med livstruende kreft». Forsøkspersonene i B3 ble deretter bedt om, basert på informasjonen de fikk om studien, å gi et “åpent svar” på pasientens spørsmål om hvor lenge hen kunne forvente å leve.

I tillegg ble forsøkspersonene i alle tre betingelser spurt om hvordan de ville svare en annen hypotetisk pasient som hadde fått samme diagnose for tre år siden, som var symptomfri, og som nå ønsket en ærlig og oppriktig levetidsprognose.

Spørreundersøkelse
Etter vignett delen av Studie 1 ble forsøkspersonene stilt spørsmål om hvordan de generelt formidler levetidsprognosers usikkerhet til pasienter, hva de opplever som problematisk etc.

Funn
Det var ingen (signifikante) forskjeller knytta til kjønn, alder og erfaring. I funnene nedenfor skiller jeg derfor ikke mellom disse kategoriene.

Motvilje mot å gi en prognose
I vignett delen av Studie 1 unnlot nær en av tre leger (31%) å svare på pasientens spørsmål om forventet levetid. Andelen som ikke svarte fordelte seg slik på de tre betingelsene: B1: 41%; B2: 15 %; B3: 38%. Av de gjenværende i betingelsene der de måtte gi pasienten et åpent svar (B1 og B3), uttrykte et stort flertall at det var «umulig» eller «vanskelig» å gi en overlevelsesprognose til pasienten basert på det nær optimale statistiske grunnlaget de hadde i denne studien for å gjøre dette.

Når legene i spørreundersøkelsesdelen av Studie 1 fikk spørsmålet, «Forestill deg at du har et godt estimat (prognose) på hvor lenge en nylig diagnostisert kreftpasient kan forventes å leve. Når pasienten insisterer på å få vite sin overlevelsesprognose, vil du da (som regel) gi pasienten prognosen, ikke gi pasienten prognosen, gi et mer positivt anslag (altså en lengre overlevelsestid enn estimert), eller gi et mer negativt anslag (altså en kortere overlevelsestid enn estimert)?», så var det også en snau tredel (31%) som oppga at de ikke ville formidle estimatet til pasienten.

Alt i alt, funnene indikerer en sterk motvilje blant legene mot å gi pasienter

en levetidsprognose selv når pasienten gir uttrykk for et klart ønske om dette og legene kan gi prognosen basert på velfundert, relevant statistisk informasjon.

Formidler ikke variasjonen i overlevelsestid
I betingelse B3 hvor de bare ble informert om medianen fra overlevelsesstudien samt at overlevelseskurven de fant i studien var typisk for den man finner i pasientgrupper som diagnostiseres med livstruende kreft, dvs. sterkt høyreskjev, så var det bare 1 av 5 leger (20%) som informerte om at noen pasienter vil kunne leve mye lengre enn medianen, og bare 1 av 25 (4%) som informerte om at variasjonen i overlevelse typisk er sterkt høyreskjev (Stockler, 2006).

Selv i B1 der legene eksplisitt ble informert om at noen få vil leve mye lengre enn medianen, så var det bare et lite mindretall (17%) av legene som videreformidlet dette til pasienten. I B2 derimot, der legene fikk samme informasjon som i B1, men der de fikk valget mellom et M-svar og et HS-svar, så valgte et stort flertall (73%) svaralternativet som informerte pasienten om muligheten for å ende opp som en «heldig uteligger».

Så når legene (i betingelse B2) ble eksplisitt minnet på en alternativ måte å formidle overlevelsestid på, dvs. ved å kommunisere at variasjonen i levetid gjerne er sterkt høyreskjev, så valgte 3 av 4 leger dette alternativet. Når dette svaret ikke ble gitt som et eksplisitt alternativ (i B1) så var det bare 1 av 5 leger (som hadde mottatt den samme informasjonen som legene i B2) som formidlet dette videre til pasienten.

Den andre pasienten, som hadde levd med diagnosen i median tid og fortsatt var symptomfri, hadde en vesentlig større sjanse nå enn ved diagnosetidspunktet, for å være en «heldig uteligger». Bare 29% av alle legene formidlet dette. I betingelsene B1 og B2 der legene fikk informasjon som skulle tilsi at denne pasienten hadde doblet sjansen for å være en «heldig uteligger», var det bare 2 leger som formidlet dette til pasienten.

Legene opplever at prognosen må formidles som et punktestimat
De fleste legene svarte den hypotetiske pasienten på en måte som indikerer at de ikke så noe alternativ til å formidle levetidsprognosen som et bestemt antall år. Dette kom blant annet til uttrykk ved legenes typiske begrunnelser for ikke å gi prognose (se Tabell 2), og også ved at andelen som uttrykte at det var vanskelig/

umulig å gi en prognose i B1 (55%), betingelsen der legene fikk en eksplisitt beskrevet høyreskjev overlevelseskurve, var tilnærmet lik andelen som uttrykte at det var vanskelig/umulig i B3 (54%), betingelsen der de bare fikk informasjon om medianen og at overlevelseskurven var typisk.

Aspekter legene fant problematisk
Legene ble i spørreskjema-delen av Studie 1 blant annet bedt om å anslå hvor problematisk (1-7) de fant ulike aspekter knyttet til det å gi en levetidprognose. Tabell 1 sammenfatter svarene de ga.

Usikkerheten knyttet til det å trekke en slutning om en enkelt pasient fra statistisk kunnskap (på gruppenivå) opplevde legene som mest problematisk. De opplevde for eksempel denne usikkerheten som klart (og signifikant) mer problematisk enn ubehaget ved å måtte formidle triste budskap, og også mer problematisk enn å videreformidle denne usikkerheten til pasienten (lekfolk), som vi vet kan være svært problematisk (e.g., Kirkebøen, 2019).

I stedet for å forklare usikkerheten knyttet til levetidsprognosen, altså i stedet for å redegjøre for variasjonen i overlevelsestid, så svarte mange av legene pasienten med fraser som «kan ikke si noe konkret», «kan ikke gi

«Alle tall vi har som gjelder overlevelse, er gjennomsnittstall for store pasientgrupper og de kan ikke overføres til enkeltpersoner.»
«Dette er statistiske beregninger og det er viktig å huske på at hver enkelt pasient vil kunne ha resultater som er helt utenfor det statistikken viser.»
«Dette er et vanskelig spørsmål og et konkret svar for et enkelt tilfelle som deg er ikke mulig å gi.»
«Generelt kan jeg si at jeg aldri snakker om forventet levetid eller statistikk til individer fordi kunnskap på gruppenivå (statistikk) aldri kan brukes på individnivå. Det gir rett og slett ikke mening.”
«Det aller viktigste er å være seg bevisst at individ er ikke statistikk, og at vi alltid må føle oss fram [sic] og tilpasse informasjonen til den enkelte pasienten. Vi kan aldri angi en sikker prognose for den enkelte pasienten, og derfor er det så godt som aldri riktig å angi konkret levetid eller tallfeste prognosen.»
«Jeg forventer ikke at noen av mine pasienter faller eksakt på gjennomsnitt/median. Herr og fru gjennomsnitt finnes ikke.»

Tabell 2. Typiske begrunnelser for ikke å gi prognose

noe tall» etc. Utdrag av legenes svar til pasienten viser hvordan de typisk forklarte pasienten hvorfor de ikke ville formidle den usikre prognosen (se Tabell 2).

I en tidligere studie fant man at, “Doctors report fear that patients and their colleagues would judge them poorly for prognostic errors” (Campbell, 2010). Legene i denne studien opplevde imidlertid “risikoen for å bli kritisert av egne kolleger” som det minst problematiske aspektet ved å formidle overlevelsesprognoser (se Tabell 1).

Ulike måter legene formidler usikkerhet på
I den vignett-baserte delen av Studie 1 informerte snaut halvparten (46%) av legene i de to betingelsene som krevde åpne svar (B1 og B3) pasienten om median overlevelsestid. Dette samsvarte bra med andelen som i spørreundersøkelsen krysset av for at de i blant oppgir medianen (43%) til pasienter som ber om sin levetidsprognose.

Av legene som i blant formidler medianen til pasienter, hevdet et flertall (69%) at de gjorde dette på en måte som formidler håp, «halvparten av pasientene lever lengre enn 3 år». En

vesentlig andel (f.eks. 5 av 20 kreftleger) formidlet ukorrekt median levetid som snitt levetid. Annen statistikk ble knapt brukt. For eksempel, bare 1 av 5 leger i betingelse B1 (21%) informerte pasienten om 5-års overlevelsestid, selv om denne standard overlevelsesprosenten ble gjort eksplisitt tilgjengelig for dem.

I spørreundersøkelsen krysset halvparten av legene (50%) av for at de i blant informerte sine pasienter om at noen kunne leve i lang tid med diagnosen. Av legene som måtte gi åpne svar i vignett-studien (betingelsene B1 og B3) var det svært få som informerte om dette, selv ikke blant dem (i betingelse B1) som hadde blitt vist og fått beskrevet den høyre-skjeve fordelingen på Figur 1.

Andelen leger som i spørreundersøkelsen krysset av for at de visualiserte levetidsprognosens usikkerhet med grafiske illustrasjoner av overlevelseskurver (11%) samsvarte bra med den lille andelen av leger i betingelse B1 som videreformidlet hele variasjonen i overlevelsestid til pasienten (11%).

Alt i alt, det varierte fra spørsmål til spørsmål i hvilken grad det var avvik mellom hvordan legene informerte om

median overlevelsestid og høyreskjevhet til pasienten i vignett-studien og hvordan de krysset av for hvordan de generelt formidlet slik informasjon i spørreundersøkelsen (Kirkebøen, 2019).

Mangel på en standard kommunikasjonsstilnærming
Funnene i Studie 1 er i god overensstemmelse med mange tidligere studier. For eksempel fant Christiakis (1998) i en spørreundersøkelse med 697 indremedisinere at, “the physicians disdain prognostication: 60% find it “stressful” to make predictions; 59% find it “difficult”; (...) 80% believe patients expect too much certainty.”

Selv om kreftleger har betraktelig mer erfaring med å formidle usikre levetidsprognoser til pasienter enn allmennleger, var det relativt få (signifikante) forskjeller mellom hvordan de to gruppene formidlet prognostisk usikkerhet, og hva de opplevde som problematisk med dette. Variasjonen innenfor begge gruppene var imidlertid meget stor (Kirkebøen, 2019).

Funnene i Studie 1 tyder helt klart på at det ikke er noen konsensus blant norske leger for hvordan levetidsprognoser bør kommuniseres til pasienter. En grunn til det er at det

Tabell 1. Snittvurderinger av hvor problematisk legene opplever ulike aspekter relatert til kommunikasjon av overlevelsesprognoser (1: helt uproblematisk – 7: svært problematisk)

(som tidligere nevnt) ikke fins etablerte nasjonale eller internasjonale evidens-baserte retningslinjer for hvordan overlevelsesprognoser bør formidles til pasienter som nylig er blitt diagnostisert med livs-truende kreft. Spesielt, slår Kiely (2010) fast, “Although patients, caregivers, and health care professionals have identified hope as an integral part of prognostic discussions, the key practical questions of how to define, quantify, and convey realistic hope remain unanswered.” Denne observasjonen motiverte Studie 2.

STUDIE 2: HVORDAN BØR PROGNOSTISK USIKKERHET FORMIDLES TIL PASIENTER MED LIVS-TRUENDE KREFT?
Hvorfor leger bør redegjøre for usikre levetidsprognoser
Funnene i Studie 1 indikerer at en stor andel av norske leger er motvillige til å formidle overlevelsesprognoser til sine pasienter. Mange studier viser imidlertid at de fleste pasienter ønsker å få vite sin realistiske prognose (Hagerty, 2005). Når legene ikke vil gi prognosen, vil pasientene (eller deres pårørende) ofte selv søke etter prognosen på Internett. De vil da, som Gould og jeg, gjerne finne median overlevelsestid. Ett problem med det er at de fleste pasienter ikke er fortrolige med begrepet «median», men typisk forstår dette begrepet som gjennomsnittet (Davey, 2008).

I tillegg til å gi medianen, som pasienter ofte lett finner selv via Internett, kan en lege gjøre statistikken mer meningsfull gjennom å forklare variasjonen i levetid, og slik gi pasienten realistisk håp, noe vi vet gjerne vil forbedre pasientens livskvalitet og til og med kan forlenge levetiden ved sykdom (e.g., Barefoot, 2011; Taylor, 2000).

En annen grunn til å formidle levetidsprognosen til pasienter er at kjennskap til sannsynlighetene for ulike behandlingsutfall er en forutsetning for at pasienten skal kunne gi informert samtykke og ta del i beslutningstakingen rundt behandlingen av egen sykdom, hvilket

er sentrale ambisjoner i moderne pasient-orientert medisin (e.g., Reyna, 2015). Det har dessuten vist seg at forklaringer av prognosen kan forbedre relasjonen mellom pasient og lege, bygge tillit, og bidra til å gjøre pasienter mer optimistiske (e.g., Hagerty, 2005; Katz, 1984; Kirkebøen, 2019).

Alt i alt, de mange gode grunnene til å formidle levetidsprognosen (når pasienten ber om dette) reiser spørsmålet om hvordan overlevelsesprognosen og dens usikkerhet kan formidles på en realistisk og håpefull måte til pasienter *nylig* diagnostisert med livs-truende kreft. Dette er et empirisk spørsmål. Det er gjort noen empiriske studier av hvordan denne type informasjon bør formidles til pasienter med *framskreden* metastatisk kreft (e.g., Kiely, 2013), men meg bekjent er ingen studier utført som gir grunnlag for å svare på hvordan levetidsprognoser bør formidles til pasienter *nylig* diagnostisert med livs-truende kreft.

Hypotese
Basert på analyser av overlevelsestid for pasienter diagnostisert med ikke-kurerbar kreft, fant man i en omfattende studie at dersom estimert median overlevelsestid fra diagnosetidspunktet var M, så ville omtrent 50% av pasientene som fikk diagnosen leve fra 1/2 M til 2M, 10% ville leve kortere enn 1/6 M og anslagsvis 10% ville minst leve 3-4 M (Stockler, 2006). Kiely (2010) argumenterer for at den beste måten å formidle både håp og realisme til pasienter med (langt fremskreden) kreft er å formidle alle de tre mulige utfallene, altså estimere og formidle det typiske, beste og verste levetidsscenariet.

Jeg mener denne strategien også bør brukes ovenfor nydiagnostiserte pasienter som ennå ikke har levd med kreft, men jeg har tre forslag til modifikasjoner:

1. For det første, Kiely (2010) argumenterer for at, “Quantifying and explaining the best-case

scenario representing the best 10% of patients is preferable to describing an individual long-term survivor, and is more realistic.” Jeg er uenig. Det er gode grunner til *også* å formidle informasjon om spesifikke langtidsoverlevende blant dem som har fått den samme diagnosen. En grunn er at studier viser at pasienter ønsker, som jeg selv gjorde, å få vite det beste de kan håpe på. For eksempel, Hagerty (2004) fant, “The majority of [cancer patients] wanted to know longest survival time with treatment (85%).”

Kiely (2010) spør seg selv, “But how do oncologists find hope?”, til hvilket de selv svarer, “A potential source of hope stems from our experiences with patients who manage to defy the odds and become long-term survivors. Such experiences can help us envision, and therefore convey, hope.” Så hvorfor ikke også gi pasienter håp ved å informere om slike “heldige uteliggere”?

For øvrig, når det gjelder heldige uteliggere eller andre emosjonelt ladede hendelser/utfall, så er folk mer oppmerksomme på *muligheten* for å ende opp i disse utfallene, enn av den kanskje lille sannsynligheten for å gjør det. Dette er det mange eksempler på i forskningen på såkalt *probability neglect* (e.g., Sunstein, 2002).

2. For det andre, Kiely (2010) foreslår å formidle andelen pasienter som trolig ender opp i det beste, verste og typiske intervallet med prosenter. Det er imidlertid velkjent fra beslutningspsykologien at “statistics expressed as natural frequencies improve the statistical thinking of experts and nonexperts alike” (Hoffrage, 1999). Det er også godt dokumentert at når sannsynligheten for å ende opp som en «heldig uteligger» gis som en relativ hyppighet, f.eks., «2 av 100 som får denne diagnosen vil leve lengre enn 20 år», så vil det vekke sterkere følelser enn om man blir fortalt, «2% av dem som får diagnosen vil leve lengre enn 20 år» (e.g., Slovic, 2000).

Håp: «Du visste altså at du hadde en uhelbredelig og alvorlig sykdom før du spurte legen om hvor lenge du kunne forvente å leve. Etter å ha fått dette svaret fra legen, hvor håpefull tror du at du ville ha vært med tanke på hvor lenge du trolig hadde igjen å leve?» (1: Overhodet ikke håpefull - 7: Svært håpefull)
Realisme: «Ut fra den informasjonen jeg fikk av legen, er det realistisk å forvente at jeg har fra (minimum) ____ til (maksimum) ____ år igjen å leve.»
Korrekt/ukorrekt informert: «I hvilken grad tror du at dine pårørende ville opplevd seg riktig eller feil informert (i svaret du fikk) av din lege om hvor lenge du kunne forvente å leve, dersom det skulle vise seg at du hadde a) bare 1 år/ b) 8 år/ c) 20 år igjen å leve.» (1: Helt feil informert – 7: Helt riktig informert)

Tabell 3. Avhengige variabler i Studie 2

3. For det tredje, beslutnings-psykologisk forskning indikerer at lekfolk, som ofte har dårlig ferdigheter i tallbehandling, bedre vil forstå forklaringer av usikkerhet på visuell form (e.g., Politi, 2007). Usikkerheten, altså variasjonen i overlevelsestid, vil derfor trolig bedre forstås når den også visualiseres som en høyre-skjev overlevelseskurve enn når den bare blir presentert som andelen pasienter som vil ende opp i hver av de tre levetids-kategoriene.

Så hypotesen som ble testet ut i Studie 2 var at en bedre måte å formidle overlevelsesprognosers usikkerhet på enn hvordan legene typisk gjorde det i Studie 1, er å eksplisitt visualisere en sterkt høyreskjev overlevelseskurve og beskrive denne ved å bruke relative hyppigheter. I tillegg bør legen, dersom det er sant, få fram at noen av pasientene som får diagnosen kan leve mye lengre enn median overlevelsestid. Studie 2 ble designet for å teste ut denne hypotesen.

Metode
Forsøkspersonene var friske psykologi- og informatikkstudenter (N = 177) ved Universitetet i Oslo. De ble bedt om å forstille seg at de nylig hadde fått en alvorlig kreftdiagnose, at de antagelig ikke hadde lenge igjen å leve, og at de hadde spurt sin lege om hvor lenge de kunne forvente å leve.

Studien hadde to betingelser der en hypotetisk lege ga forsøkspersonene henholdsvis et T-svar eller et H-svar. T-svaret, som korresponderte med det

typiske svaret gitt av legene i Studie 1, formidlet median overlevelsestid sammen med et utsagn som indikerte at overlevelsestiden varierer og er vanskelig å predikere for en enkelt pasient. H-svaret ga i tillegg informasjon om overlevelseskurvens høyreskjevhet. (Dette svaret var identisk med HS-alternativet i betingelse B2 i Studie 1). Det vil si at deltagerne ble informert om median overlevelsestid, at overlevelsestid varierer og at overlevelsestid er vanskelig å forutsi for en enkelt pasient. I tillegg ga HS-svaret en eksplisitt beskrivelse av overlevelseskurvens høyreskjevhet, og den lille sannsynligheten for å ende opp som en «heldig uteligger». Avhengige variabler i studien var grad av håp, realisme og nøyaktighet, som ble målt gjennom forsøkspersonenes svar på spørsmålene i Tabell 3.

Funn
H-svaret, som altså var utformet i overensstemmelse med hypotesen om at en bedre kommunikasjonstilnærming bør involvere å beskrive den (typisk) høyreskjeve fordelingen i overlevelsestid, ga deltagerne signifikant større håp enn T-svaret (som lignet det typiske svaret pasienten fikk fra legene i Studie 1). H-svaret ga også deltagerne en mer realistisk forståelse av forventet overlevelsestid enn T-svaret, dvs. en forståelse bedre i overensstemmelse med den variasjonen i levetid man typisk finner for pasienter diagnostisert med ikke-kurerbar, livstruende kreft (Stockler, 2006). Deltagerne vurderte det dessuten slik at deres pårørende ville føle seg (signifikant) mer nøyaktig

informert (gitt tre ulike utfall) om de hadde blitt gitt H-svaret og ikke T-svaret (Kirkebøen, 2019).

GENERELL DISKUSJON
Skepsis til relevansen av statistisk kunnskap
I følge Kiely (2010) så er, “One of the reasons we struggle to communicate information on life expectancy is a lack of obvious data on which to base our estimates.” Studie 1 viste imidlertid at en vesentlig andel av legene ikke ville informere den hypotetiske pasienten om usikkerheten knyttet til levetidsprognosen selv om de kunne basere redegjørelsen på en relevant, velfundert overlevelseskurve.

Dette funnet faller sammen med tidligere studier som viser at klinikere generelt sjelden kommuniserer grader av usikkerhet til sine pasienter (e.g., Kirkebøen, 2019). For eksempel, i en analyse av mer enn tusen konsultasjoner med allmennleger og kirurger fant man at bare 16-18% av konsultasjonene tilfredsstilte minimumskriteriene for at pasienten skulle kunne ta en informert beslutning (Braddock, 1999).

Skepsis til relevansen av statistisk kunnskap har en lang tradisjon innen medisinen (e.g., Gigerenzer, 2008; Katz, 1984). Dette kommer for eksempel til uttrykk i følgende utsagn av den kjente fysiologen Claude Bernard i 1865, “Statistics that the mortality law for this operation is two out of five ... means literally nothing scientifically and gives us no certainty in performing

the next operation; for we do not know whether the next case will be among the recoveries or the deaths” (Bernard sitert i Gigerenzer, 2008).

Utdrag fra legenes typiske svar til den hypotetiske pasienten i Studie 1 (se Tabell 2) indikerer at denne skeptiske holdningen til statistisk kunnskap lever i “beste” velgående i medisinen i dag. For eksempel, en kreftlege med 16 års erfaring svarte: «Alle overlevelsedata vi har er gjennomsnitt for store grupper av pasienter, og de har ingen relevans for den enkelte pasient.»

Alt i alt, funnene i Studie 1 indikerer at det fortsatt er hold i Katz’ (1984) påstand, “Medical knowledge is engulfed and infiltrated by uncertainty (...) Yet the reality is generally brushed aside as doctors move from its theoretical contemplation to its clinical application in therapy and, even more so, in talking with their patients.”

Problemet er ikke prognostisk usikkerhet, men hvordan usikkerheten kommuniseres. Funnene i Studie 1 indikerer at det er en utbredt oppfatning blant leger at ikke bare de selv, men også deres pasienter opplever usikkerhet problematisk. Forskning viser imidlertid at pasienter og deres pårørende forstår og aksepterer at en prognose (oftest) er, og må være, usikker (e.g., Evans, 2007).

Legene som deltok i Studie 1 rapporterte at de betraktet prognosens iboende usikkerhet som (signifikant) mer problematisk enn formidlingen av denne prognosen til pasientene. Forskning tyder på at for pasientene så er det motsatte tilfellet. Mange studier har vist at måten usikkerheten formidles på er mer avgjørende for pasienten enn eksistensen av denne usikkerheten (e.g., Kirkebøen, 2019). Kort sagt, hvordan en pasient responderer på legens usikkerhet har vist seg å være svært avhengig av teknikken legen bruker til å formidle denne usikkerheten (e.g., Ogden, 2002).

Det at så mange av legene i Studie 1 avsto fra å gi en levetidsprognose kan trolig i noen grad også tilskrives legenes manglende evne til å forstå kurvene og statistikken. Dette funnet er nemlig forenlig med mange andre studier som indikerer at skoloring i hvordan statistisk informasjon bør presenteres for lekfolk er påkrevet. For eksempel, Christakis (1998) fant at de fleste av de 697 indremedisinerne i deres studie (57%) sa de hadde mangelfull trening i prognostisering. Kiely (2010) understreker også betydningen av skoloring, “Current literature and communication courses provide excellent guidance on how to broach discussions about prognosis, but little guidance on how to estimate and explain the likely survival time.”

Svakheter ved studiene og behov for mer empirisk forskning. Både Studie 1 og Studie 2 har åpenbare svakheter og begrensninger (Kirkebøen, 2019). I Studie 1 var det for eksempel upraktisk å studere virkelige lege-pasient interaksjoner. Derfor brukte jeg vignetter. I klinisk praksis, når en lege står ansikt til ansikt med en skremt, engstelig og stresset pasient, kan legens respons være helt annerledes. Det å utføre tilsvarende studier på virkelige lege-pasient interaksjoner, kunne åpenbart gitt svært ulike resultater. Så, ideelt sett burde slike studier vært utført.

En svakhet ved Studie 2 er at studien er avgrenset til formidling av hypotetiske overlevelsprognoser til friske forsøkspersoner. Det er godt dokumentert at folk som har eller har hatt kreft har en tendens til å svare annerledes enn leger og lekfolk når de for eksempel blir spurt om hvordan de vurderer verdien av intensiv cellegiftbehandling opp mot veldig små sannsynligheter for bedring (e.g., Slevin, 1990). Det samme gjelder for leger. De som selv er blitt diagnostisert med kroniske sykdommer er mer åpne for å diskutere prognoser og relaterte spørsmål med sine pasienter (Klitzman, 2008). Men i og med at Studie 2 var avgrenset til pasienter

nylig diagnostisert med kreft, altså til pasienter som ennå ikke hadde levd med kreft når de ber om sin prognose, så vurderte jeg det som relevant å bruke friske forsøkspersoner. Svarene jeg fikk fra studentene i Studie 2 var dessuten i bra overensstemmelse med reaksjonene til to som uventet fikk en livs-truende kreftdiagnose, nemlig Gould og denne forfatteren.

En relatert begrensning ved Studie 2 er at forsøkspersonene, som var psykologi- og informatikkstudenter, helt klart ikke er representative for befolkningen som helhet med hensyn på evnen til å forstå statistisk informasjon. De er litt matematisk skolerte, slik at disse trolig forstår en høyre-skjev overlevelseskurve bedre enn befolkningen for øvrig. Selv om man i beslutningspsykologien har funnet at lekfolk forstår sannsynligheter og usikkerhet bedre når usikkerheten visualiseres, så gjelder nødvendigvis ikke dette funnet grafer som krever matematiske tolkninger som de høyre-skjeve kurvene brukt i denne studien (Davey, 2003).

Pasienter er dessuten forskjellige på annet enn tallforståelse. De har andre kognitive ulikheter, og måten de behandler informasjon på avhenger også av deres personlighet (e.g., Kirkebøen, 2019). Ideelt sett, bør ulike typer pasienter få sine overlevelsprognoser på ulike måter. Så, av mange grunner utgjør Studie 2 bare et lite første skritt i etableringen av evidens-baserte retningslinjer for hvordan overlevelsprognosers usikkerhet bør formidles til pasienter nylig diagnostisert med livs-truende kreft. Mange empiriske studier kreves åpenbart for å nå dette målet.

Prognosekommunikasjon - retningslinjer
Behovet for retningslinjer
I spørreundersøkelsesdelen av Studie 1 var det bare 4 av 164 leger som svarte at de formidlet overlevelsprognosen til pasienter nylig diagnostisert med livstruende kreft på en standardisert måte. For å sikre at pasientene som ber om informasjon om forventet

levetid på en tilfredsstillende måte, må kommunikasjonsformidlingen i noen grad standardiseres. Uten slike standarder viser blant annet Studie 1 at pasienter vil motta svar som varierer svært mye avhengig av hvilken lege de spør. Klare kommunikasjonsretningslinjer kunne eliminere eller i det minste redusere denne variasjonen. Funnene i Studie 1 viser dessuten at en veldig mye større andel av legene ville kommunisere både realisme og håp til pasienten når de eksplisitt ble minnet på hvordan dette kunne gjøres. Så retningslinjer er klart påkrevet, spørsmålet er hvordan de skal se ut.

Formidle den fulle variasjonen i overlevelsestid
Gould (2004/1985) skriver, “Variation itself is nature’s only irreducible essence. Variation is the hard reality.” I sterk kontrast til Gould, uttrykte mange av legene i Studie 1, eksplisitt og implisitt, at det ikke er noe alternativ til å formidle overlevelseskurven som et punkttestimat. De synes ikke å se at en alternativ tilnærming er å beskrive «den harde realiteten», altså variasjonen i overlevelsestid blant dem som får diagnosen, og gjøre dette på en måte som gir pasienten håp.

Kiely (2010) foreslo altså at når man skal formidle prognoser til pasienter med (framskreden) kreft, så bør den fulle variasjonen kommuniseres som sannsynlighetene for å ende opp i best, verst og typisk levetids-kategori. Ingen av legene som deltok i Studie 1 var i nærheten av å gjøre dette.

Ovenfor, foreslo jeg at Kiely’s forslag kunne forbedres ved å bruke relative hyppigheter i stedet for sannsynligheter og gjennom å visualisere den ofte høyre-skjeve variasjonen i overlevelsestid for pasienten med en overlevelseskurve. Forskning har imidlertid vist at overlevelseskurvers nedadgående graf kan tolkes svært negativt av pasienter (Davey, 2003). Dette igjen tilsier at det er viktig at legen bruker litt tid på å forklare overlevelseskurven.

Vektlegg muligheten for å ende opp som en langtids-overlever
Hypotesen undersøkt i denne studien skiller seg også fra Kiely’s (2010) forslag ved at den vektlegger fenomenet «sannsynlighetsneglisjering». På tilsvarende måte som spillekasinoer utnytter dette fenomenet, kan man bruke det på en positiv måte når man kommuniserer overlevelsestid til pasienter nylig diagnostisert med livstruende kreft. Man bør (når det er tilfellet) få fram at noen faktisk kan leve lenge med diagnosen. Pasienten vil da forestille seg muligheten for et svært positivt utfall og ubevisst tone ned det faktum at sannsynligheten for utfallet er veldig liten (e.g., Sunstein, 2002). Hvis legen kan gi noen konkrete eksempler på slike langtids-overlevende fra sin egen eller en nærliggende praksis, så indikerer forskning at følelse av håp vil øke ytterligere (e.g., Slovic, 2000).

Selv om det er et behov for å fremme håp, så vil det å fremme urealistisk håp ha en kostnad, spesielt for pasienter med framskreden kreft. Å oppmuntre slike pasienter til å forestille seg svært positive, men høyst usannsynlige, behandlingsutfall, vil lett kunne skape urealistiske forventninger og dårlig beslutningstaking (for eksempel ved at pasienten ber om aktiv behandling når det er liten sjanse for bedring og stor sjanse for betydelig sykkelighet). Men for pasienter som plutselig og uventet får en livstruende kreftdiagnose, er det vanskelig å se for seg at det å informere om at de har en liten mulighet til å ende opp som en «heldig uteligger» vil kunne ha lignende kostnader.

SAMMENFATNING: HVORDAN FORMIDLE LEVETIDSPROGNOSER PÅ EN REALISTISK OG HÅPEFULL MÅTE?
Når en nylig diagnostisert kreftpasient ber om informasjon om sin forventede levetid, så ønsker hen både realisme og håp. Selv om legen ikke har relevant statistisk informasjon, så bør legen likevel i det minste informere pasienten om at variasjonen i levetid typisk er høyreskjev. Har legen relevant statistisk informasjon, må pasienten

informeres om at prognosen er usikker fordi informasjonen legen har gjelder gruppen pasienten tilhører. Legen bør så formidle den usikre prognosen ved først å formidle median overlevelsestid M på en positiv, håpefull måte (f.eks. «Halvparten av pasientene som får denne diagnosen lever lengre enn M»). Deretter bør legen redegjøre for, ved å bruke relative hyppigheter, og visualisere, ved å bruke en overlevelseskurve, den ofte sterkt høyre-skjeve variasjonen i overlevelsestid. Legen bør avslutte med å vektlegge (når dette er tilfellet) at noen pasienter som får diagnosen kan leve mye lengre enn median overlevelsestid, og, hvis mulig, gi konkrete eksempler på slike langtids-overlevende.

Hvis disse retningslinjene følges, så vil pasienten motta korrekt informasjon på en måte som både psykologisk forskning og funnene i Studie 2 indikerer vil gi pasienten en håpefull og realistisk forståelse av sin levetidsprognose.

ADDENDUM

I mitt neste møte med min utmerkede kreftlege søkte jeg igjen etter håp og spurte: “Om jeg er like blid 10 år fra nå, har du da et funn du kan skrive en forskningsartikkel om?” Han svarte: “Å nei, 10 år er langt fra nok.” Denne studien indikerer at han burde ha fortalt meg dette allerede i vårt første møte ☺.

Referanser:
Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanse-listen i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

Hjernevibrasjoner – et nytt vindu for å studere hjernekreft?

Hvorfor reagerer noen hjernesvulster så dårlig på kreftbehandling? Forskningsgruppen 'MRI in Clinical Cancer Therapy' ved Avdeling for diagnostisk fysikk, Oslo universitetssykehus (OUS) har tatt i bruk en ny avbildningsteknikk hvor man kombinerer magnetisk resonans (MR) og vibrasjoner mot pasientens hode for å avbilde fysiske krefter i- og omkring en kreftsvulst. Dette gir blant annet informasjon om vevets stivhet. Håpet er å bedre forstå hvilke mekanismer som reduserer effekten av dagens kreftmedisiner.



SIRI FLØGSTAD SVENSSON

Avdeling for diagnostisk fysikk,
Oslo universitetssykehus



KYRRE EEG EMBLEM

Avdeling for diagnostisk fysikk,
Oslo universitetssykehus

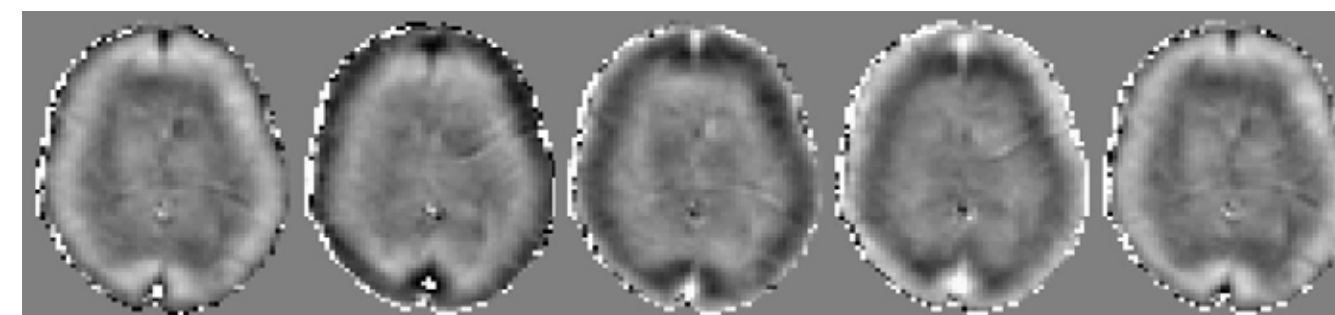
Noen pasienter med hjernekreft har nesten ingen effekt av dagens behandling. Glioblastomer og hjernemetastaser fra lungekreft er begge svært aggressive kreftformer, med høy dødelighet. Det primære målet for behandling er først og fremst å begrense tumorvekst. Selv etter mange år med dedikert forskning på sykdommen består konvensjonell behandling fremdeles hovedsakelig av kirurgi, kjemoterapi og stråleterapi. Miljøet ved OUS diagnostiserer, behandler og følger opp over 100 pasienter med primær hjernekreft hvert år. I tillegg behandler sykehuset opp mot det dobbelte antall pasienter med metastaser til hjernen. Forskerne ved OUS har gjennom flere år benyttet avansert MR-diagnostikk til å studere disse pasientgruppene. I ImPRESS-studien, som beskrives her, benyttes funksjonelle MR-metoder til å øke kunnskapen om kreftsvulstens mikromiljø, noe som kan kaste nytt lys over kreftens utvikling og behandlingsrespons. Forskerprosjektene omtalt her er finansiert av uavhengige, ikke-kommersielle aktører. Disse inkluderer hovedsakelig Norges Forskningsråd, Helse Sør-Øst, Kreftforeningen og det Europeiske Forskningsrådet (ERC). Alle pasienter er voksne og av begge kjønn.

MR-ELASTOGRAFI

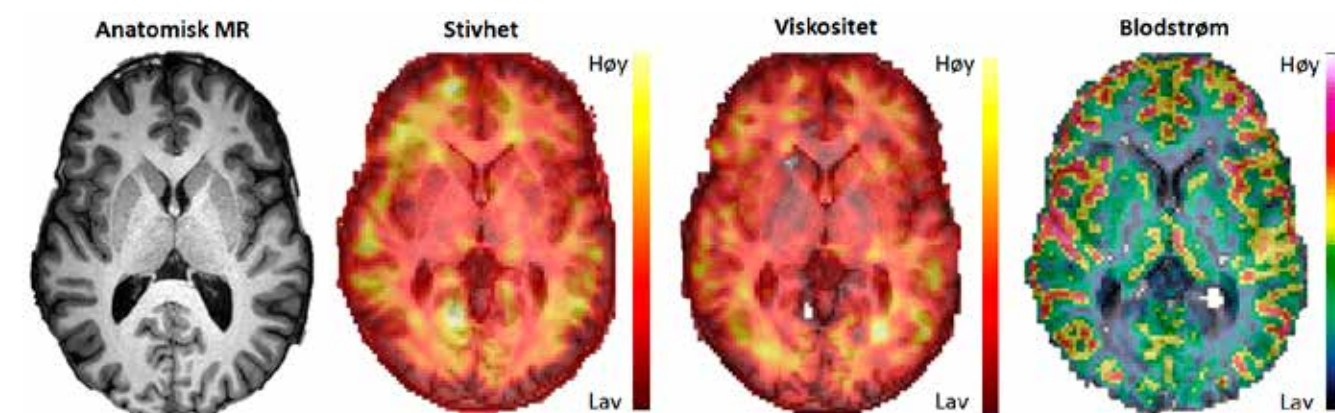
At patologi kan endre vevets mekaniske egenskaper, har vært

brukt innen medisin i hundrevis av år. Fingerberøring, også kalt palpering, av for eksempel kuler i brystet, har vært et viktig verktøy for å si noe om endringer i vevets struktur som følge av sykdom. 'Elastografi' er en teknikk som brukes til å avbilde og kvantifisere vevets stivhet *in vivo*. For lever er ultralyd-basert elastografi en veletablert teknikk for bedømmelse av fibrose. I hjernen derimot er denne teknikken ikke like tilgjengelig grunnet det harde kraniet. Videre vil palpering være begrenset til kirurgi. Magnetisk resonans-avbildning (MR), derimot, er en metode som fungerer svært godt i hjernen, og har blitt en vesentlig brikke i diagnostisering, behandling og oppfølging av de fleste kreftformer, deriblant hjernekreft. Ved å bruke MR i kombinasjon med elastografi, såkalt MR-elastografi, kan man måle hjernevevets stivhet og viskositet (1).

MR-elastografi foregår ved at en liten vibrerende boks festes til hodet mens personen ligger i MR-skanneren (2). Denne styres gjennom et separat system, og vibrasjonsbevegelsen synkroniseres med MR-opptaket. Slik vibrerer pasientens hode mens det tas MR-bilder, og en bølge forplanter seg gjennom hjernevevet (**Figur 1**). Denne bølgen beveger seg forskjellig i stivt og i mykt vev, og ved å avbilde forflytningen av vevet på MR-bilder, kan vi rekonstruere stivhetskart av hjernen. En undersøkelse med MR-elastografi tar ca. fem minutter, og



Figur 1: Skjærbølgen beveger seg gjennom hodet. I MR-elastografi legger vi et element som vibrerer mot hodet slik at en såkalt 'skjærbølge' beveger seg gjennom hjernevevet. MR-bildene viser et utsnitt av hjernen med ulike tidspunkter i bølgens bevegelse fra hjernebarken og inn mot midten av hjernen. Hvor mye vevet flytter på seg som følge av denne bølgen brukes til å lage stivhetskartet.



Figur 2: Kart over stivhet, viskositet og perfusjon i en frisk frivillig. I pilotprosjektet skannes friske frivillige. Til venstre vises et anatomisk T1-vektet bilde. Bilde to og tre fra venstre viser kart over henholdsvis stivhet og viskositet. Bildet til høyre viser blodstrøm (perfusjon). Bildene viser at stivheten og viskositeten relativt sett er lavere inn mot midten av hjernen hvor ventriklene er, og høyere lenger ut mot hjernebarken.

beskrives av både frivillige og pasienter som en litt 'merkelig følelse', men ikke ubehagelig. Prosjektet på Oslo Universitetssykehus gjøres i samarbeid med blant andre miljøet til Sverre Holm ved Universitetet i Oslo og kolleger ved Kings College London (3).

MR-ELASTOGRAFI I NEVRO-KIRURGISK PLANLEGGING

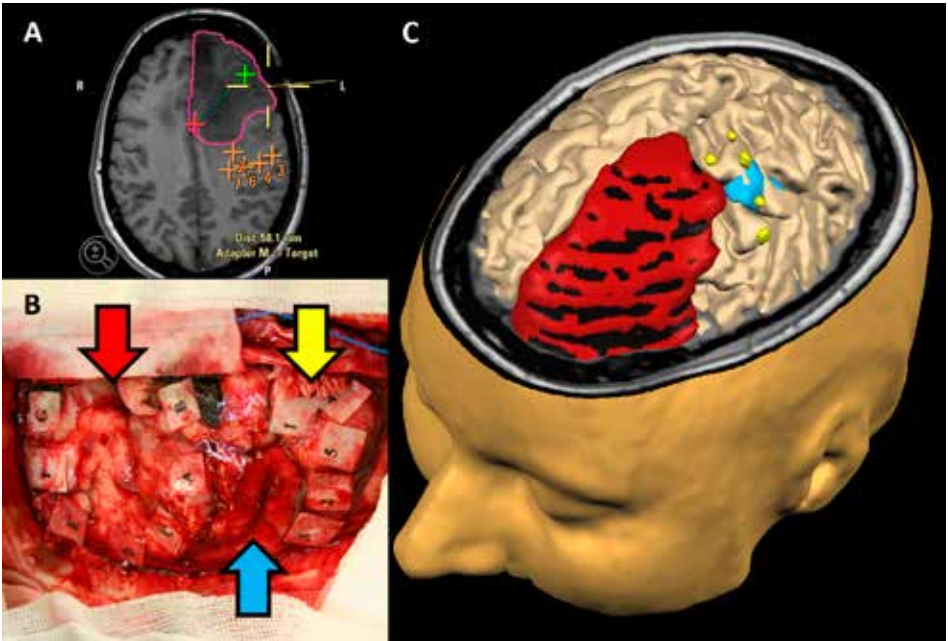
Et av målene med forskningen er å kunne hjelpe nevrokirurgen til å forutse hvordan svulsten vil se ut og oppleves under operasjon. Her er det ønskelig å bruke MR-elastografi til å si noe om hvordan 'trykket' i svulsten vil oppleves. For best mulig å kunne forstå sammenhengen mellom stivhet og blodstrøm (perfusjon) i hjernekreftpasienter, trenger vi å kjenne biomekanikken i friskt vev. Dette gjør vi gjennom en pilotstudie, hvor friske frivillige også undersøkes med MR-elastografi. Vi har nå i et års tid skannet friske

frivillige til dette formålet. For å måle perfusjonen i friske personer brukes ikke intravenøst kontrastmiddel, men isteden *Arterial Spin Labelling*, hvor magnetisering av personens eget blod fungerer som et lignende kontrastmiddel. **Figur 2** viser kart over fordelingen av stivhet, viskositet og perfusjon ulike deler av hjernen i friske frivillige. I pilotprosjektet måler vi stivhet, viskositet og perfusjon i dyp grå substans, og sammenligner disse målingene med tilsvarende verdier i grå substans i hjernebarken. Preliminære data viser at både perfusjonen og viskositeten er høyere i hjernebarkens grå substans enn i dyp grå substans (4).

I tiden fremover vil vi fortsette å skanne frivillige, samtidig som vi gradvis skifter fokus til pasienter som skal opereres for mistanke om glioblastom. På Oslo Universitetssykehus har vi et dedikert oppsett for bildeveiledet

kirurgi, hvor kirurgen kan planlegge det optimale punktet for biopsi. Under operasjon kan kirurgen også til enhver tid se hvor et måleinstrument befinner seg i hjernevevet sett i sammenheng med de pre-operative MR bildene (**Figur 3**). MR-bildene oppdateres her kontinuerlig og automatisk på en operasjonsskjerm ettersom måleinstrumentets posisjon endrer seg. Vi ønsker å bruke dette oppsettet til å sammenligne vevsprøver fra kirurgi med biomarkørene slik de fremstår på MR-bildene. Dette vil kunne validere våre målinger fra MR-elastografi og samtidig gi oss mer detaljert kunnskap om svulstens mikromiljø. Fra litteraturen vet vi at noen vevsegenskaper som måles ved histologi kan knyttes mot økt stivhet i kreftvev. Vår hypotese er at vi kan bruke MR-elastografi til å måle det samme. Klarer vi å vise denne sammenhengen blir vi tryggere på at våre MR-målinger faktisk viser det vi tror de viser.

Figur 3: Bildeveiledet nevronavigasjon under operasjon. Ved hjelp av sensorer på operasjonsinstrumentene kan MR-bildene kombineres med instrumentene. Dette gir oss mulighet til å sammenligne verdiene på MR-bildene (A) med de histologiske svarene fra vevsprøvene tatt i tilsvarende område (B). De fargede pilene i (B) vises med tilsvarende farger i en 3-dimensjonal rekonstruksjon av MR-bildene (C), hvor det røde området representerer kreftsvulsten. Blå og gule områder representerer punkter fra nevronavigasjonen som kan gjenkjennes på MR-bildene.



Selv om et kirurgisk inngrep er en viktig del av den primære behandlingen for pasienter med glioblastom, er oppfølging og måling av behandlingsrespons ved gjentatte kirurgiske inngrep ikke en mulig fremgangsmåte. Derimot kan MR enkelt og effektivt brukes til å følge pasientene over tid. Hovedmålet med ImPRESS-studien er å gi pasienter med hjernekreft en medisin vi håper kan redusere stivheten og ‘trykket’ i og rundt svulsten, og samtidig bruke MR-opptakene til å observere disse endringene.

IMPRESS-STUDIEN

Det har lenge vært kjent at en kreftsvulst kan påvirke de biomekaniske egenskaper til omkringliggende vev. Den ukontrollerte veksten til noen kreftsvulster kan gjøre bindevevet rundt kreftcellene stivt og hardt, hvilket igjen gjør at kreftsvulster klemmer sammen små blodårer og dermed reduserer oksygentilførselen (ikke ulikt en knekk i en hageslange). Hovedhypotesen bak ImPRESS-studien (*Imaging Perfusion*

Restrictions from Extracellular Solid Stress) er at slike mekaniske krefter begrenser perfusjonen i kreftsvulstens mikromiljø og dermed øker behandlingsresistensen til de fleste behandlingsformer. I denne studien vil vi benytte MR-elastografi til å måle de mekaniske kreftene i svulsten. Samtidig måler vi det vaskulære nettverket i svulsten ved andre MR-teknikker som er sensitive for blodårenes struktur og effekt (blodstrøm). Fra høsten 2019 vil Oslo universitetssykehus starte en studie som inkluderer pasienter med primær og metastatisk hjernekreft hvor disse vil få en bestemt type blodtryksmedikamenter, såkalte angiotensin-reseptorblokkere, i tillegg til sin vanlige kreftbehandling (ClinicalTrials.gov ID: NCT03951142). Målet er at denne ekstra medisinen vil forbedre effekten av den tradisjonelle behandlingen ved å redusere stivheten og forbedre blodstrømmen. Samtidig vil det bli tatt flere MR-undersøkelser under behandlingen for å kunne følge utviklingen. Studien er også tidligere omtalt i OnkoNytt (5).

MULIG BRUK OGSÅ FOR ANDRE SYKDOMMER

Grunnet at det er få institusjoner i verden som gjør MR-elastografi i hjernen på mennesker, er det flere miljøer som har fattet interesse for teknikken. Også for andre krefttyper vil man kunne dra nytte av informasjon fra MR-elastografi. For eksempel kan det i kirurgisk planlegging av pasienter med meningeom være svært nyttig å vite svulstens konsistens på forhånd, da harde svulster er mer krevende å fjerne. Hjernens biomekaniske egenskaper endres også ved andre sykdommer, og spesielt for nevrodegenerative sykdommer er det spennende muligheter for denne teknikken.

Referanser:

Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

ANNONSE

Mot nye behandlinger for hjernekreft – kunsten å utnytte heterogenitet i svulsten

Glioblastom er den vanligste og mest aggressive formen for hjernekreft. Allerede ved diagnose-tidspunktet befinner det seg kreftceller over hele hjernen. Kreftceller med stamcelle-lignende egenskaper utgjør en del av disse cellene, og disse er resistente mot vanlig behandling. En stor heterogenitet i kreftsvulstens genetiske oppbygning gjør det vanskelig å finne standardiserte behandlinger som er effektive for alle glioblastompasienter. På Vilhelm Magnus-laboratoriet ved Oslo universitetssykehus jobber vi med å utvikle individualisert behandling basert på særtrekk ved kreftsvulstene som vi og andre har kartlagt. Dette laboratoriet ble startet for snart 40 år siden av professor Iver A. Langmoen, og oppkalt etter grunnleggeren av norsk nevrokirurgi Vilhelm Magnus. Siden oppstarten har laboratoriet arbeidet med en rekke basalbiologiske forskningsområder nært knyttet til klinisk nevrokirurgi, og over 20 PhD-kandidater har gjort arbeidet sitt her.



KIRSTEN KIERULF-VIEIRA
LiSi
Båtsfjord kommune

ERLEND SKAGA
LiSi
Sykehuset Østfold

EINAR OSLAND VIK-MO,
Seksjonsoverlege
Hjernesvulstseksjonen /
Ass. gruppeleder
Vilhelm Magnus-laboratoriet,
Nevrokirurgisk avdeling,
Oslo universitetssykehus

EN HELHJERNESYKDOM

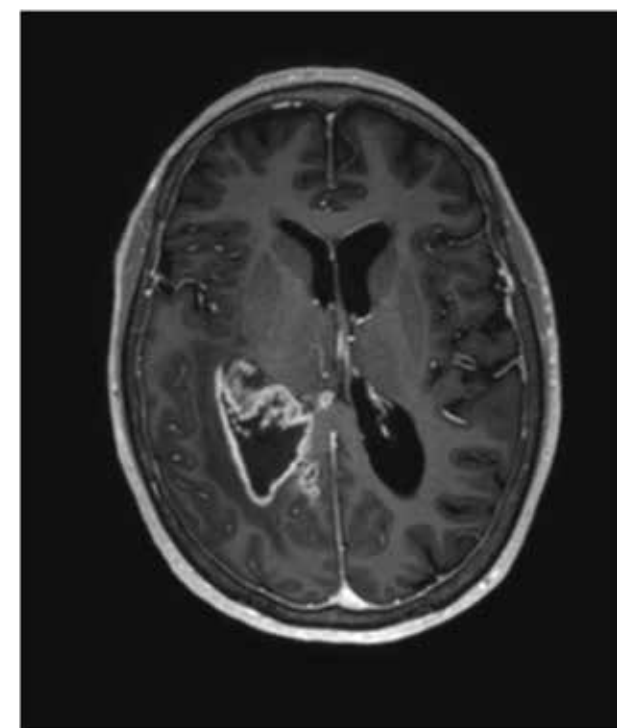
Til tross for intensiv behandling med maksimal sikker kirurgisk reseksjon, stråleterapi og kjemoterapi får de fleste glioblastompasienter residiv av svulsten i reseksjonsranden innen noen måneder. I en uselektet pasientpopulasjon er median overlevelse på under ett år (1). Når man vet at tumor kommer igjen på samme sted kan man spørre seg hvorfor man ikke fjerner mer hjernevev ved den primære kirurgien? Det tenkte nevrokirurgen Walter Dandy også på 1920-tallet, og gjennomførte hemisfærektomier som den kirurgiske behandlingen av glioblastom. Imidlertid fikk pasientene da residiv i motsatt hjernehalvdel (2). Dette forteller oss at pasienten ved diagnosetidspunktet har kreftceller spredt over hele hjernen.

Kirurgi er imidlertid viktig og god kreftbehandling – det er bare ikke tilstrekkelig. Kirurgi ble introdusert som rutinemessig behandling i første halvdel av 1900-tallet da reseksjon av tumor ble vist å øke median

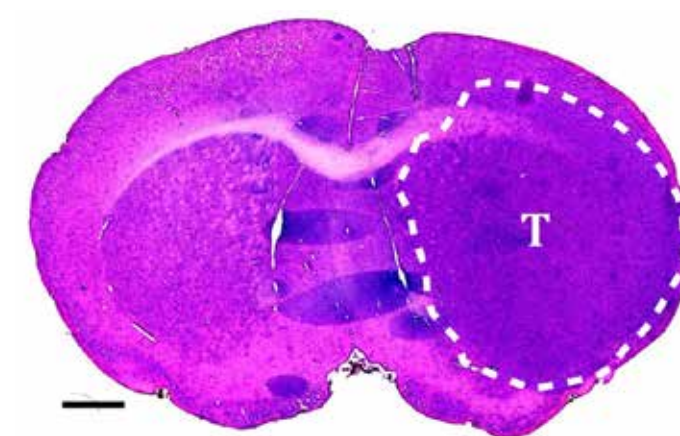
overlevelse fra ca. tre til syv måneder (3). Kirurgi er også helt sentralt for å sikre tumorvev til patologisk vurdering for etablering av korrekt diagnose. Det neste behandlingsalternativet som viste en bedret overlevelse for glioblastom kom på 1960-tallet med stråleterapi. Å behandle glioblastom med både kirurgi og stråling viste da en økt overlevelse på ytterligere ca. fem måneder (4). Det skulle så gå flere tiår før man i 2005 viste at det kjemoterapeutiske middelet temozolomide ga en signifikant bedring av median overlevelse med omtrent tre måneder, gitt som tilleggshandling til kirurgi og stråling (5). Til tross for disse fremskrittene står fortsatt glioblastom igjen som en av de raskest dødelige sykdommene innen onkologien.

KREFTSTAMCELLER DRIVER KREFTUTVIKLINGEN

Kreftstamcellehypotesen har røtter tilbake til 1858 da den tyske legen Rudolf Virchow postulerte at kreft består av umodne celler (6). De første solide bevisene fikk vi først i 1997 da Dick og kollegaer identifiserte en



Figur 1. Glioblastom i høyre temporallapsregion. MR-bilde i T1-vektet sekvens med kontrast som viser utseende av et glioblastom med en kontrastladende svulst med sentralt henfall. Copyright forfatterne.



Figur 2. Ved å transplantere kreftstamceller til hjernen hos immundefekte mus danner kreftstamcellene en invasiv svulst med histopatologiske trekk som ved et glioblastom. Snittet er fra en musehjerne farget med hematoxylin & eosin. Svulsten er avgrenset makroanatomisk med den stiplede linjen og markert med bokstaven T. Skaleringslinje 1 mm. Copyright forfatterne.

liten subpopulasjon av leukemiceller med egenskaper som stamceller. Ved transplantasjon til mus kunne disse cellene gi opphav til en kreftsykdom som lignet pasientens egen (7). Etter hvert ble det identifisert slike cellepopulasjoner i en rekke krefttyper, inklusive glioblastom (8). Som enhver ny teori møtte den også raskt motstand, og det ble blant annet vist at kreftstamceller kunne bli til "vanlige" kreftceller og vice versa (9).

Til tross for at kreftstamcelleteorien har noen konseptuelle svakheter har den praktisk verdi. Kreftceller med stamcelletrekk er mer aggressive enn andre kreftceller, og når de transplanteres til mus gir de opphav til kreftsvulster som bevarer viktige særtrekk ved originalsvulsten (10-12). Vi kan dyrke pasientbiopsier i et medium som stimulerer til vekst i tredimensjonelle sfærer. I et slikt medium trives kreftstamcellene godt, mens de mindre potente kreftcellene har vanskeligere for å overleve. Dette gjør at vi kan selektere de cellene som er mest relevante for

å forstå kreftens særegenheter, holde pasientens aggressive kreftstamceller i live på laboratoriet, og teste nye behandlingsmåter på dem. Dette gjør kreftstamcellene til en god modell for individualisert hjernekreftforskning.

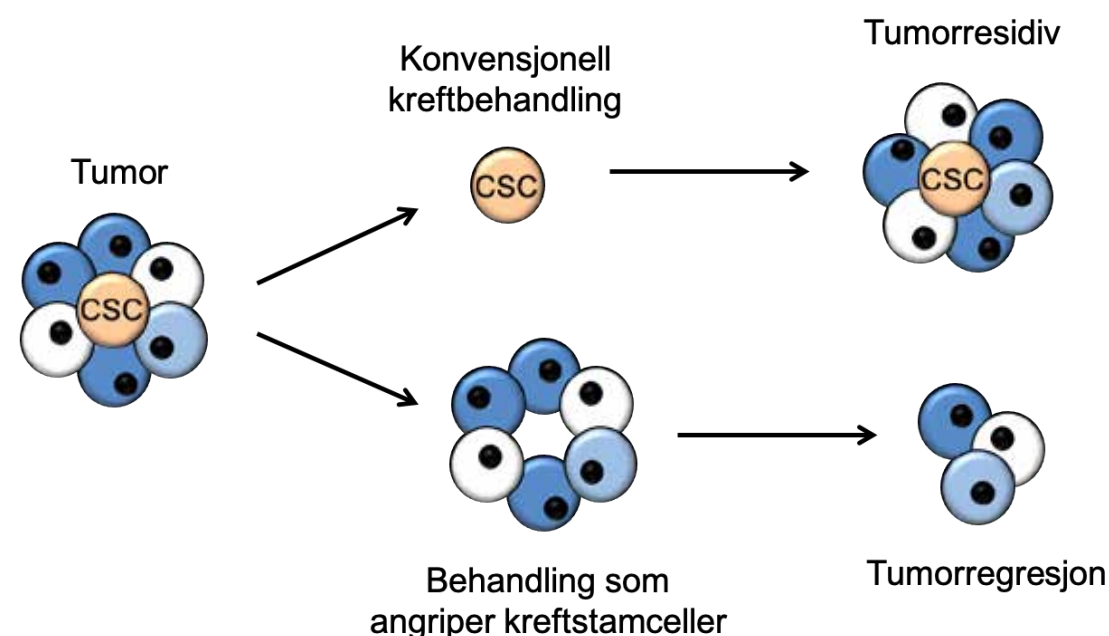
INGEN PASIENTER ER LIKE

I hjernekreft foreligger det i de ulike celletypene et hierarki av potensial for videre vekst av svulsten, der kreftstamcellen er på topp. Det danner et grunnlag for heterogenitet i hver enkelt svulst – **intratumor**-heterogenitet (10). Innen hjernekreft er det også en stor **intertumor**-heterogenitet, altså en variasjon i kreftsvulstens genetiske og cellulære oppbygning fra pasient til pasient. Det viste seg raskt at ulike pasienter har varierende effekt av behandling med temozolomide (13). Dette er et godt eksempel på klinisk relevant heterogenitet. Behandlingseffekten er avhengig av epigenetisk regulering av genet MGMT, som er et DNA-reparasjonsprotein. Dersom MGMT er skrudd på, er cellen resistent mot temozolomide-indusert celledød

fordi den reparerer skadet DNA fortløpende. Dersom MGMT er skrudd av, er cellen imidlertid mer sårbar for temozolomide-indusert celledød, og behandlingen øker overlevelse (13). Har denne kunnskapen noen behandlingsmessig konsekvens per i dag? Foreløpig er svaret nei. Ettersom vi ikke har noen alternativ behandling å tilby, får alle pasientene tilbud om temozolomide.

Det er dermed flere utfordringer vi står overfor i behandlingen av en pasient med glioblastom:

- 1 Det er en helhjernesykdom – komplett kirurgisk reseksjon av tumor er ikke mulig.
- 2 Svulsten inneholder kreftstamceller med høy grad av resistens mot behandling.
- 3 Potensielle behandlingsmetoder må krysse blod-hjerne-barrieren.
- 4 Det er stor intertumor-heterogenitet, noe som gjør det vanskelig å finne en behandling som passer for alle.



Figur 3. Skjematisk fremstilling av kreftstamcelleteorien. Denne postulerer at konvensjonelle kreftterapi angriper "vanlige" kreftceller, men lar kreftstamcellene (CSC; cancer stem cells) være, og dermed tillater svulsten å vokse tilbake (øverst). Ved å bruke terapi rettet mot kreftstamcellene vil svulsten miste sin evne til selvfornyelse og til slutt forsvinne (nederst). Adaptert fra Reya et al. 2001. Copyright forfatterne.

BEHANDLINGSSTRATEGIER

Enkeltgener/signalveier/mekanismer

Vi har sammenlignet kreftstamceller fra glioblastom med normale hjernestamceller, og identifisert både enkeltgener og signalveier som var forskjellig uttrykt i de to celletypene. Et av funnene var at den intracellulære signaleringskaskaden WNT var oppregulert i kreftstamcellene fra glioblastom. Tidligere er WNT-signalering vist å bidra til kreftutvikling i blant annet tarmvev og i medulloblastom – en hjernekreft som forekommer oftest hos barn (14). Vi blokkerte WNT-signalet på to ulike måter og fant at dette fikk kreftstamcellene fra glioblastom til å dele seg > 50 % saktere, uten å påvirke de normale hjernestamcellene (15, 16). Denne effekten gikk via cellyklus og apoptose (15), to grunnleggende celleprogrammer som alltid er endret i kreft. Utfordringene med å overføre slike resultater til klinikken er flere. Signalveiene som er endret ved kreftsykdommer er også til stede

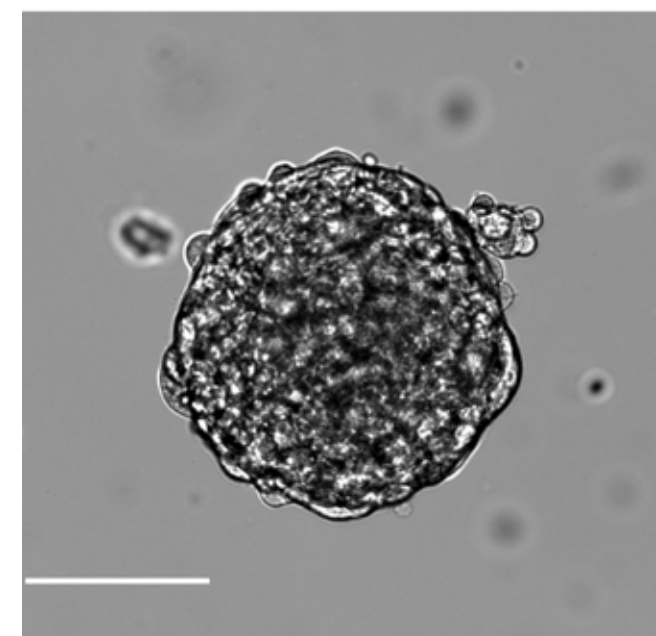
i friske celler, og innehar gjerne en viktig funksjon i disse cellene. Potensielle hemmere må også krysse blod-hjerne-barrieren som beskytter hjernen mot fremmede stoffer. En betydelig utfordring er også den store heterogeniteten i hvor sensitive kreftstamcellene fra ulike pasienter er for behandlingen.

Individualisert kjemoterapi I Vilhelm Magnus-laboratoriet har vi over flere år dyrket og karakterisert kreftstamceller i pasientbiopsier fra glioblastom. Vi har observert en stor biologisk heterogenitet mellom pasienters kreftstamceller med henblikk på blant annet celledelingshastighet, differensieringspotensial *in vitro* samt vekstmønster og invasivitet *in vivo* (17). Den store heterogeniteten gjør at individualiserte cellekulturer med kreftstamceller representerer en forenklet, men levende modell av pasientens egen svulst med muligheter for eksperimentell utprøving og individualiserte behandlinger. Med inspirasjon fra

infeksjonsmedisin og testing av bakteriers antibiotikasensitivitet har vi i samarbeid med Universitetet i Helsinki etablert en klinisk protokoll til en multisenterstudie for individualisert kreftbehandling med kjemoterapi: Vi dyrker pasientbiopsier ved Vilhelm Magnus-laboratoriet, deretter flys de til Helsinki og testes for følsomheten for over 450 ulike kreftlegemidler med automatisert teknologi. Det har avdekket en kompleks intertumorheterogenitet i hvilke legemidler individuelle kreftstamceller er følsomme for, med stor variasjon innen alle typer klasser av kjemoterapeutiske legemidler, fra klassiske cellegifter til målrettede tyrosinkinasehemmere. På bakgrunn av resultatet planlegger vi å behandle pasienter med residiv av glioblastom etter en skreddersydd legemiddelprofil.

Kreftvaksiner

I samarbeid med blant annet Seksjon for celletterapi og Seksjon for utprøvende kreftbehandling har vi brukt kreftstamceller og



Figur 4. Ved å dyrke kreftstamceller fra glioblastom danner de tredimensjonale sfærer i cellekultur. Skaleringslinje 100 µm. Copyright forfatterne.

dendritiske celler til å utvikle en individualisert terapeutisk kreftvaksine for glioblastompatienter i en fase I/II-studie. Først etablerte vi individualiserte cellekulturer med kreftstamceller fra tumorbiopsier, før vi rensket og oppkopierte mRNA fra kreftstamcellene. Deretter høstet vi monocytter ved leukaferese og modnet dem til antigenpresenterende dendritiske celler. Til slutt transfekterte vi det amplifiserte mRNA fra kreftstamceller, samt de to kjente tumorassosierte antigenene survivin og hTERT, til de modne dendritiske cellene. Disse cellene kunne så oversette mRNA til protein og presentere dette på overflaten. De dendritiske cellene ble injisert intradermalt hos pasienter med regelmessige intervaller. Selv om de fleste pasientene fikk tumorresidiv til slutt, så vi en forbedret overlevelse hos disse pasientene sammenlignet med historisk tilpassede kontroller. Tre av disse pasientene har levd lenger enn syv år, og er fortsatt i live. Andelen av langtidsoverlevende er sammenlignbart med funn i andre

immuneterapistudier. Vi har nå startet en randomisert fase II/III-studie hvor vi totalt skal inkludere 60 pasienter til enten standardbehandling eller dendriticelletterapi etter gjennomført stråle/kjemoterapi.

VEIEN VIDERE

To av de viktigste lærdommene fra de siste tiårenes kreftforskning er at kreften har en avansert homeostase på linje med andre vev, og at hver kreftsykdom er unik. Individualisert kreftbehandling er et forsøk på å finne svakheter i kreftens virkemåte, der standardbehandling kommer til kort. Dette er spesielt tydelig i glioblastom, som er en heterogen kreftsykdom med svært dårlig prognose. Videre forskning vil derfor, i tillegg til å utvikle nye behandlingsmetoder, fokusere på å finne robuste og kostnadseffektive måter å predikere hvilken behandling pasienten vil ha nytte av.

«Individualiserte cellekulturer med kreftstamceller en levende modell med muligheter for eksperimentell utprøving og individualisert behandling»

Referanser:

Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonlytt.no.

Disputaser



Disputas: Hanne Tøndel
– klinisk onkologi

Cand. med. Hanne Tøndel ved Institutt for klinisk og molekylær medisin (IKOM), Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU, forsvarte sin avhandling for graden ph.d den 26. februar 2019:

Image-Guided Radiotherapy for Prostate Cancer and Side Effects after Treatment

Hovedveileder: Jo-Åsmund Lund, MD, PhD, Helse Møre-og Romsdal, NTNU. Biveiledere: Arne Solberg, MD, PhD, St. Olavs hospital, NTNU og Stein Kaasa, professor, OUS, NTNU/ PRC.

Bivirkninger etter moderne bildestyrt kurativ strålebehandling for prostatakraft

Strålebehandling er en viktig behandlingsmetode for pasienter med prostatakraft. Vanlige akutte strålebivirkninger er hyppig og smertefull vannlatning, løs avføring og luftplager. Noen pasienter får plager med senbivirkninger som kan komme måneder og år etter strålebehandling og som ofte er en videreføring av de akutte bivirkningene. Tidligere forskning viser at graden av akutte bivirkninger kan forutsi senbivirkninger hos denne pasientgruppen.

Ved hjelp av ny teknologi kan vi kontrollere at stråledosen blir gitt mer presist. Dette gjøres ved at en CT-undersøkelse av pasienten blir gjort i behandlingsleie før strålebehandlingen gis. Dette gir større presisjon og strålebehandlingen kan gis med reduserte sikkerhetsmarginer rundt målvolumet. I teorien kan dette redusere bivirkninger. Det er ikke gjort store randomiserte studier som sammenligner denne typen moderne bildestyrt strålebehandling mot standard behandling for denne pasientgruppen.

St. Olavs Hospital og Ålesund sykehus gjennomførte en randomisert studie med 260 menn som fikk åtte ukers kurativ strålebehandling for prostatakraft.

Pasientene ble randomisert i to grupper. Én gruppe fikk strålebehandling med ukentlig kontroll av behandlingsleie og standard sikkerhetsmarginer. Den andre gruppen fikk strålebehandling med daglig CT-kontroll og reduserte sikkerhetsmarginer. Den totale stråledosen var lik i begge armer. Vårt primære endepunktet var akutte bivirkninger fra endetarmen etter åtte ukers strålebehandling. Vi fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene hverken relatert til generell livskvalitet eller spesifikke mål relatert til mage/tarm og urinveissymptomer. Vi har også analysert seksualfunksjon 18 måneder etter avsluttet strålebehandling og fant ingen forskjeller mellom de to gruppene på dette tidspunktet. I tillegg har vi analysert hvordan endetarmsvolumet endres gjennom strålebehandlingsperioden i et utvalg pasienter fra gruppen som fikk daglig bildestyrt strålebehandling. Vi fant at volumet ble signifikant redusert etter åtte ukers behandling, men at den reelle stråledosen til endetarmen holdt seg stabil.

Vår studie understreker at ny teknologi innenfor strålebehandling bør evalueres nøye med tanke på klinisk nytteverdi for pasienter. Våre pasienter vil bli fulgt i ti år med tanke på sykdomskontroll og utvikling av sene bivirkninger.



Disputas: Maria Ryssdal Kraby

Cand. Med Maria Ryssdal Kraby ved Institutt for klinisk og molekylær medisin (IKOM) ved Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU, forsvarte sin avhandling for graden ph.d den 13. februar 2019:

Tumor Vasculature in Subtypes of Breast Cancer

Hovedveileder: Professor Anna M. Bofin (Institutt for klinisk og molekylær medisin (IKOM), NTNU). Biveiledere: Signe Opdahl (Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie (ISM), NTNU) Professor Lars A. Akslen (Centre for cancer biomarkers, Universitetet i Bergen) Hege G. Russnes (Avdeling for kreftgenetikk ved Institutt for kreftforskning og avdeling for patologi, Oslo Universitetssykehus)

Tumolvaskulatur i subtyper av brystkreft

Brystkreft er en heterogen gruppe sykdommer. Ved hjelp av immunhistokjemi (IHK) og *in situ* hybridisering (ISH) kan brystkreftsvulster inndeles i molekylære subtyper med ulik biologi og pasientoverlevelse. Pasienter med subtypen Luminal A har best prognose. Denne subtypen har positivt uttrykk for hormonreseptorer og lite potensial for vekst. Pasienter med nonluminale subtyper har dårligst prognose. Disse svulstene er hormonreseptornegative og deles videre inn i tre grupper (HER2 type, basal fenotype (BF), og fem-negativ fenotype (5NF)) avhengig av deres uttrykk av et sett biomarkører. Ved å studere kreftsvulsten har *Breast Cancer Subtypes*-prosjektet som mål å øke kunnskapen om tumorbiologi i hver subtype, samt å identifisere faktorer som kan bidra til å bestemme pasientens prognose. Denne avhandlingen bygger på tre delarbeider som tar utgangspunkt i 909 trønderiske kvinner. Kvinnene ble diagnostisert med brystkreft fra 1961 til 2008 og fulgt fra diagnosetidspunkt til 2010. Brystkreftsvulstene var på forhånd reklassifisert i molekylære subtyper med IHK og ISH.

Tilgang til blodomløpet er en forutsetning for tumorvekst og spredning. Knoppskyting av kapillærer fra eksisterende blodkar (angiogenese) er den mest kjente mekanismen tumorceller har for å få tilgang til blodkar, ved at

omliggende kapillærer stimuleres til vekst (proliferasjon) og infiltrasjon i tumorvevet. Mikrokartetthet (MKT) beskriver antall blodkar i det mest karfylte området av tumoren (den vaskulære hotspoten). MKT er den mest brukte metoden for å kvantifisere blodkar i kreftsvulsten, men det er variasjon mellom studier i hvordan MKT måles. Denne avhandlingen undersøkte tre metoder for å beskrive vaskulatur i brystkreftvev; MKT, definert som gjennomsnittlig antall blodkar per kvadratmillimeter i den vaskulære hotspoten; prolifererende MKT (pMKT), definert som gjennomsnittlig antall prolifererende kar målt på samme måte som MKT; og vaskulær proliferasjonsindeks (VPI), definert som ratioen av pMKT til MKT.

I den første studien sammenliknet vi de to mest biologisk ulike subtypene, Luminal A og BF. BF-svulster hadde høyere pMKT og VPI enn Luminal A, men punkttestimatet var lavt. Da vi studerte alle pasientene som én gruppe var økt MKT assosiert med dårlig prognose. Inndelt etter subtype var MKT kun en prognostisk faktor i Luminal A. Luminal A-svulstene i denne studien representerer en mer aggressiv gruppe enn Luminal A-svulster generelt, så resultatene må valideres i et mer representativt utvalg. I den andre studien vurderte vi MKT, pMKT og VPI i de tre nonluminale subtypene. MKT var høyere i 5NF-svulster enn både HER2 type- og BF-svulster. Igjen var høy MKT assosiert med dårlig prognose da alle pasienter ble vurdert samlet. Men da vi studerte hver subtype for seg, hadde MKT kun prognostisk verdi i HER2 type og 5NF. Dette indikerer at MKT er en prognostisk faktor i noen subtyper, men ikke i andre. pMKT og VPI ga ikke informasjon om prognose i noen av studiene.

I den tredje studien studerte vi hvilket synsfeltareal brukt til å måle MKT i den vaskulære hotspoten som ga den mest nøyaktige informasjonen om pasienters prognose. Alle kasus fra de to tidligere arbeidene ble inkludert. Større synsfeltareal ga mindre nøyaktig prognostisk informasjon. Den mest nøyaktige informasjonen om prognose kom frem hvis vi kun inkluderte de to synsfeltene som hadde flest blodkar.

Funnene fra disse studiene bidrar med ny informasjon om tumorbiologi i de individuelle subtypene av brystkreft. De gir også informasjon om prognose i brystkreft, og resultatene indikerer at hver enkelt subtype kan ha forskjellige prognostiske faktorer. Ved å demonstrere at MKT ga mer nøyaktig prognostisk informasjon da vi brukte et mindre synsfeltareal med kun de mest karrike områdene, kan våre resultater bidra til en mer effektiv og standardisert metode for beregning av MKT i brystkreft.

Stråleuhellet på Kjeller 1982

Da jeg tømte kontoret etter en lang karriere fant jeg en gul kassett av typen radiologene i fordums dager fikk røntgenfilm i: Kodak X-Omat RP, 24 x 30 cm X-ray film. Jeg hadde merket den «Stråle-uhellet på Kjeller». Den inneholdt en rekke rapporter om - nettopp: Stråleuhellet på Kjeller 1982.



JAN FOLKVARD EVENSEN
Spesialist i onkologi, tidligere overlege ved Kreftklinikken

Oslo universitetssykehus,
Radiumhospitalet

Den 2. September 1982 skjedde et uhell med letalt utfall ved bestrålingsanlegget på Kjeller. En tekniker (J. L.) gikk uforvarende inn bestrålingsrommet mens strålekilden var uskjermet. Dette er en del år siden og jeg ser ikke bort i fra at en del onkologer kan være født like før eller rett etter dette, og muligens ikke hørt om uhellet. For disse - og sikkert andre - kan det være av interesse med en nærmere omtale av hendelsen.

BESTRÅLINGSANLEGGET

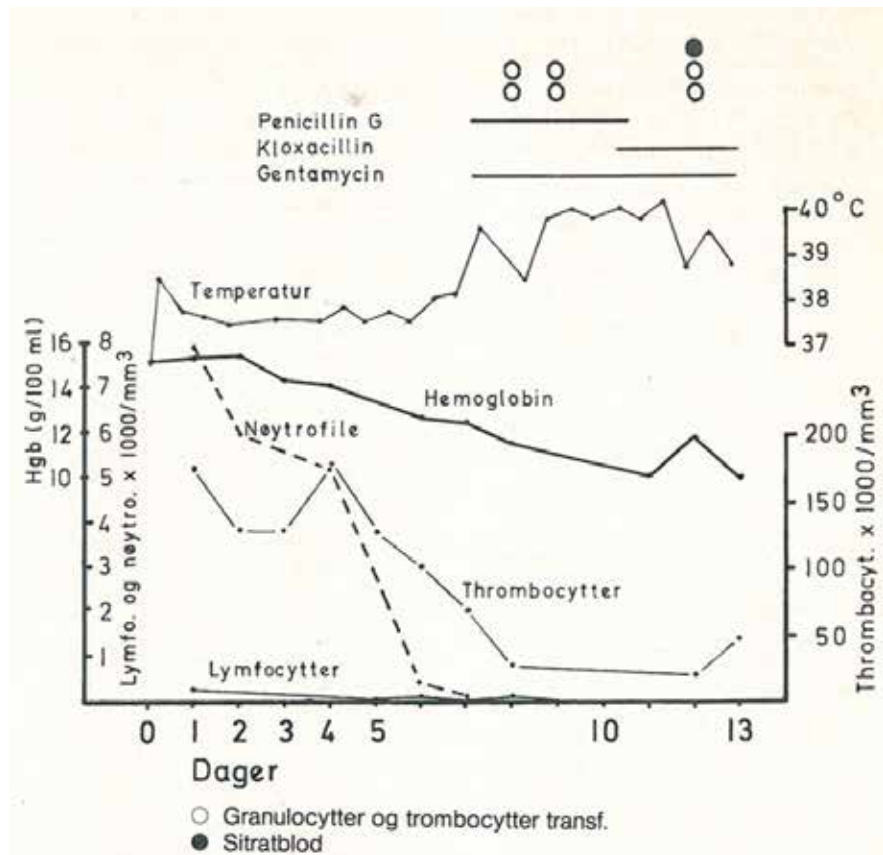
På Kjeller, nord-øst for Oslo, finnes Norges eneste gamma-bestrålingsanlegg. Det eies og drives av Institutt for energi- teknikk (IFE), og har vært i drift siden 1970. En av de viktigste oppgavene for virksomheten er å behandle matvarer som kan være bærere av uønskede bakterier, f.eks. salmonella. Gjennom behandlingen drepes eventuelle bakterier i maten, og overføring av infeksjoner og sykdommer blir dermed hindret. Anlegget benyttes og til forskjellige bestrålings-oppgaver for sykehus, industri og forskning. Eksempler på oppgaver som kan utføres er: Avkiming av krydder og andre smaksgivere, konservering av matvarer, sterilisering av medisinsk utstyr og legemidler og modifisering av materialegenskaper i polymere kunststoffer.

Strålingskilden (Co 60) er plassert i et meget godt skjermet bestrålingsrom.

Kilden består av 25 horisontalt beliggende sylindre liggende ved siden av hverandre i et vertikalt plan. Sylindrerne er 50 cm lange og 2 cm i diameter. Kilden kan heves fra en skjermet posisjon i gulvet til flere nivåer over gulvet. På ulykkesdagen var den totale aktivitet 65,7 Ci (2.43 PBq). Når kilden ikke er i bruk, står den i skjermet posisjon og strålingsnivået i rommet er da ca. 5 mikrosievert/time.

Anlegget har et omfattende sikkerhetssystem som hindrer at kilden kan komme i bestrålingsposisjon uten at bestrålingsrommet er forsvarlig avstengt. Det er to uavhengige systemer for sperring av dør, et relatert til kildeposisjon og et relatert til stråling. Ulykkesdagen var sist nevnte til reparasjon. Således gjensto bare først nevnte, og det sviktet.

I tillegg til nevnte anordninger er det en strålemonitor (ioniseringskammer) på vei inn til kilden som kontinuerlig registrerer strålingsnivået, som så overføres til et analogt instrument og skriver på kontrollrommet. Skriveren registrerer tidspunkt og varighet for når kilden er i strålingsposisjon. I tillegg er det et digitalt display som registrerer kildens posisjon med tall 0-25. Kilden i skjermet posisjon indikeres med «0» og et grønt lyssignal. Ulykkesdagen viste det analoge instrument og skriveren at strålingen var på. Enn videre viste displayet at kilden var i



Figur 1: Forløp av temperatur og hematologiske parametre frem til død 13 dager etter stråleuhellet. Figuren viser også hvordan sitratblod, granulocytter/trombocytter og antibiotika ble administrert (2).

posisjon 0.4, dvs. i uskjermet posisjon. Til tross for dette var lyssignalet grønt. Teknikeren (J. L.) overså at kilden var i stråleposisjon og stolte utelukkende på det grønne lyssignalet og gikk inn i bestrålingsrommet (1).

HENDELSESFORLØPET

J. L. var en 65 år gammel mann som i noen år hadde hatt hypertensjon og angina pectoris. Han sto på propranolol og warfarin og hadde nitroglyserintabletter i lommen. Det er litt uklart hvor lenge han var i bestrålingsrommet. Først anga han 30 sekunder, men han var senere i tvil om dette. Han ble uvel etter å ha vært i rommet en stund, med moderate brystmerter. Han ble tilsett av lege som la han inn med spørsmål om infarkt. Det var ingen tegn til akutt hjerteinfarkt verken på blodprøver eller EKG etter ett døgns observasjon. I mellomtiden ble man oppmerksom på at han hadde vært utsatt for en betydelig stråledose.

Ved ankomst var han kvalm og kastet opp. Ansiktet var erytematøst. Initialt var han afebril men fikk etter hvert frysninger og temperaturstigning til 38.4. Man fant ingen tegn til infeksjon og det var ikke oppvekst i blodkulturer. Etter ett døgn ble han overflyttet til hematologisk avdeling på Rikshospitalet. Der ble han isolert.

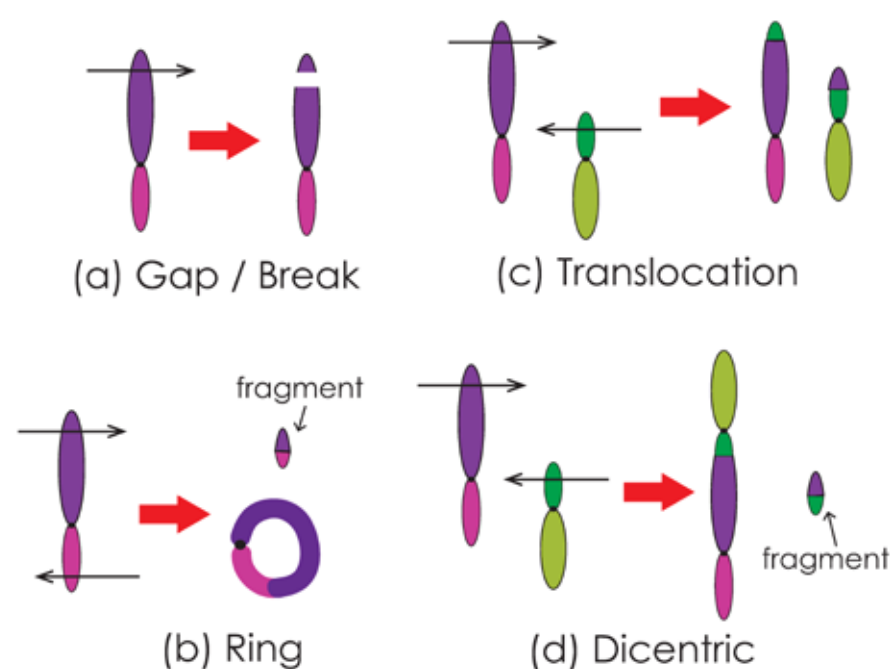
Han hadde vedvarende kvalme med økende oral mukositt. Figur 1 viser temperaturkurve og fallet av blodverdier under oppholdet. Da granulocytaltallet syv dager etter ulykken falt til $0.2 \times 10^9/L$ ble han høyfebril og man startet med krystallinsk penicillin og gentamycin i sepsisdoser. Det kom til oppvekst av Staphylococcus epidermidis fra neseseekret og venflon, og man skiftet ut penicillin med kloxacillin i overensstemmelse med resistensmønster. I tillegg til parenterale antibiotika fikk han peroralt neomycin og nystatin for partiell tarmsterilisering. Han fikk ved tre anledninger

granulocyt- og trombocyttkonsentrat. Seks dager etter ulykken fikk han sparsom diaré, 2-3 tømninger per døgn, men det ble aldri noe stort væsketap eller elektrolyttforstyrrelser.

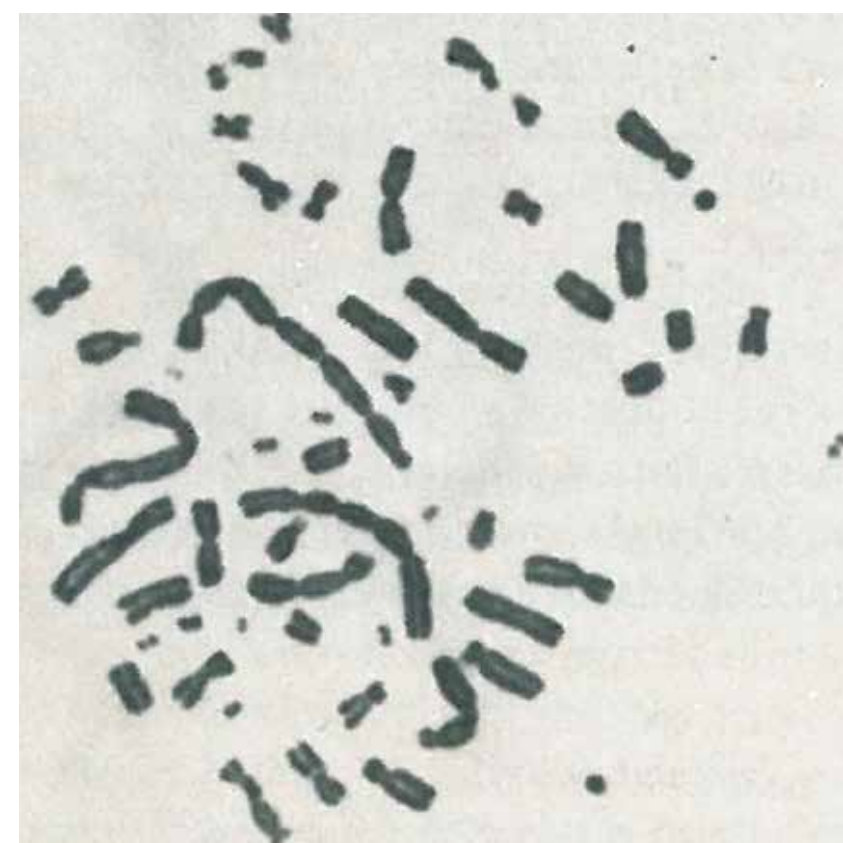
Pasienten forble høyfebril tross antibiotisk behandling. Han ble gradvis slappere. Elleve døgn etter ulykken tilkom kreatininstigning. Tidlig 13. døgn begynte diuresen å avta og det oppsto anuri. Pasienten ble fjern og kl. 1035 sluttet respirasjon og hjerteaksjon samtidig og ganske plutselig.

AUTOPSI

Ved autopsi var det uttalt patologi. Det var hårtap og injiserte conjunctiva bilateralt. Over begge skuldre var det erytem i hud, til dels med deskvamasjon. I munnhule og oropharynx var det utbredt mukositt og candidiasis. I hele GI tractus var det deskvamert epitel. Mikroskopisk var deskvamasjonen nærmest total med



Figur 2: Illustrasjon av de 4 vanligste stråle-indusert kromosomaberrasjoner og deres dannelsesmekanismer. (a): brudd i en arm. Gap defineres som en akromatiske lesjon med smalere bredde enn kromatidet. Brudd defineres ved aksedeviasjon eller tydelig dislokasjon. (b): to brudd, ett på hver side av centromeren. Bruddene kan rekombinere og danne en ring og et fragment. (c) - (d): To brudd dannes, ett i hvert kromatid på to kromosomer. Translokasjon (c) dannes ved rekombinasjon av proksimale ender med centromer og asentrisk fragment. Disentrisk (d) dannes ved rekombinasjon av proksimale ender med centromer, med tillegg av et fritt fragment. (c) og (d) klassifiseres som "exchange" (Wikipedia).



Figur 3: Lymfocytmetafase med kromosomaberrasjoner: et pentasentrisk, et tetrasentrisk og fire disentriske kromosomer, to ringkromosomer samt mange asentriske fragmenter. Prøve tatt dagen etter ulykken (2).

unntak av tykktarm, men også der var det total mangel på kjertelstrukturer.

I trachea og bronchier var det deskvamert mucosa. I lungene var det ødem med dilaterte kar med spredte tromber.

Nyrene var forstørret og veide 430 gram. På overflaten var det røde, grå og bleke områder. Cortex var ødematøs, 1,3 cm tykk med blødninger. Glomeruli var normale men distale tubuli inneholdt hyaline eosinofile sylindre. I blæren var det uttalt deskvamasjon.

Lymfeknutene var få, små og cellefattige. Milten var forstørret til 420 g og var nærmest svart og stuvet. Benmargen fra columna var grå og cellefattig. Benmargen fra femur hadde samme utseende.

Hjernen var tilsynelatende normal uten ødem med unntak av adenohypofysen hvor der var markert redusert epitel med tomme sinusoider og et svampaktig utseende. Neurohypofysen

var også delvis svampaktig. Thyroidea og pancreas var tilsynelatende normale. Testiklene hadde normal størrelse men ingen spermatogenese.

Den uttalte deskvamasjon skyldes nødvendigvis ikke ene og alene radionekrose idet der kan ha vært noe innslag av autolyse (2,3).

DOSEBEREGNINGER

Interessant i denne sammenheng er hvor stor dose J. L. ble utsatt for. Filmdosimeteret han hadde på seg gikk i metning og var til liten hjelp. Metning betyr stråledoser godt over 0.05 Gy. Hvilke muligheter hadde man så for å bestemme dose? Mulige dosimeter kunne være gjenstander J. L. bar på seg under bestrålingen, det være seg knapper på klær, lær i sko, rubiner i armbåndsur, etc.

Følgende metoder ble brukt: ESR (Elektron Spin Resonans) spektroskopi, kromosomanalyser og TLD (termoluminiscens dosimetri). I min «strålende» karriere har jeg praktisert

alle 3 metodene: ESR i mitt hovedfag i fysikk (4), kromosomanalyser ved undersøkelser av norske samer (5, 6) og TLD i forbindelse med brachyterapi av munnhulekreft (7).

KROMOSOMANALYSER

Med kromosomaberrasjoner forstås numeriske eller strukturelle misforhold i kromosomsettet til en gitt organisme. Aberrasjoner klassifiseres etter morfologi og antatt dannelsesmekanisme. Sammenhengen mellom kromosom-aberrasjoner og stråling har vært kjent i 80 år (8).

Cellers strålefølsomhet avhenger av hvilken fase de bestråles. Tilsvarende vil typen av kromosomaberrasjoner variere med tidspunkt for bestråling i cellesyklus. De såkalte kromosom type aberrasjoner dannes i G1 og tidlig S. Disse er karakterisert ved at begge kromatider er skadet på samme locus, på samme måte. Kromatid type aberrasjoner sees ved bestråling i sen S til og med G2. Disse er karakterisert

ved at skaden er lokalisert til bare et kromatid.

Visse kromosomaberrasjoner vil være av en sådan art at de kan overleve en celledeling. Disse kalles stabile eller sekundære. Andre vil gå tapt, evt. føre til celledød. Disse kalles ustabile eller primære. For å få med alle aberrasjoner er det viktig å score cellen i dens første metafase etter at skaden har skjedd.

Kromosom type aberrasjoner klassifiseres gjerne som (a) brudd/gap; (b) ringer (sentrisk med centromer / asentrisk uten centromer); (c) translokasjon og (d) disentrisk. Illustrasjon og forklaring er gitt i Figur 2. I biologisk dosimetri er det gjerne ringer og disentrisk som scores. Disse er entydige og lette og diagnostisere. De fleste dose-respons kurver refererer da også til disse aberrasjoner.

For kromatid type aberrasjoner finnes et tilsvarende klassifikasjonssystem. Disse tillegges imidlertid mindre betydning i strålingssammenheng.

Lymfocytter har vist seg å være spesielt egnet for kromosomanalyser, de er lett tilgjengelig, finnes jevnt fordelt i hele organisme, er tilnærmet synkrone og lar seg lett stimulere til mitose i kulturer. Lymfocytter kan dyrkes separat etter å ha blitt separert fra fullblod, evt. ved å dyrke fullblod. Separasjon av lymfocytene foregår da etter vekstperioden. Til dyrkning kan man bruke vanlige kjemisk definerte medier (for eksempel Hams F10 eller RPMI 1640). Lymfocytene stimuleres til mitose med phytohemagglutinin. Etter 48 timer stoppes kulturene ved tilsetning av colcemid (mitosehemmer). Mitosene sitter løst og kan rystes av. Etter diverse sentrifugeringer overføres de til objektglass, lufttørres og farges med Giemsa.

Grunnlaget for biologisk dosimetri ved hjelp av kromosomanalyse er at til en gitt dose svarer et visst antall aberrasjoner. For å bestemme dosebelastningen til et individ i en gitt situasjon er man således avhengig av dose-respons kurver. Slike dose-

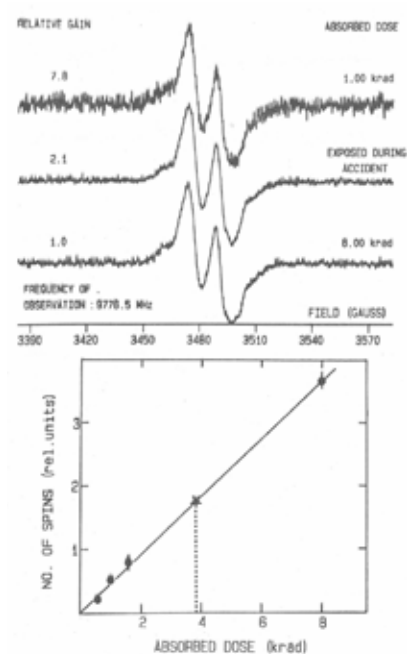
respons kurver er gjerne satt opp på grunnlag av in vitro bestrålt blod. For at slike kurver skal kunne brukes i en in vivo situasjon forutsettes homogen helkroppsbestråling, en betingelse som sjelden er oppfylt, spesielt ikke her (se siden).

Hos J. L. ble både benmarg og blod undersøkt. I benmargen var det meget sparsom delingsaktivitet, men fra blod fikk man tilstrekkelig oppvekst i kultur til å kunne analysere en del celler i deling. Kromosomskadene i lymfocytene var omfattende og uttalte, og ingen celler uten skader ble observert (Figur 3).

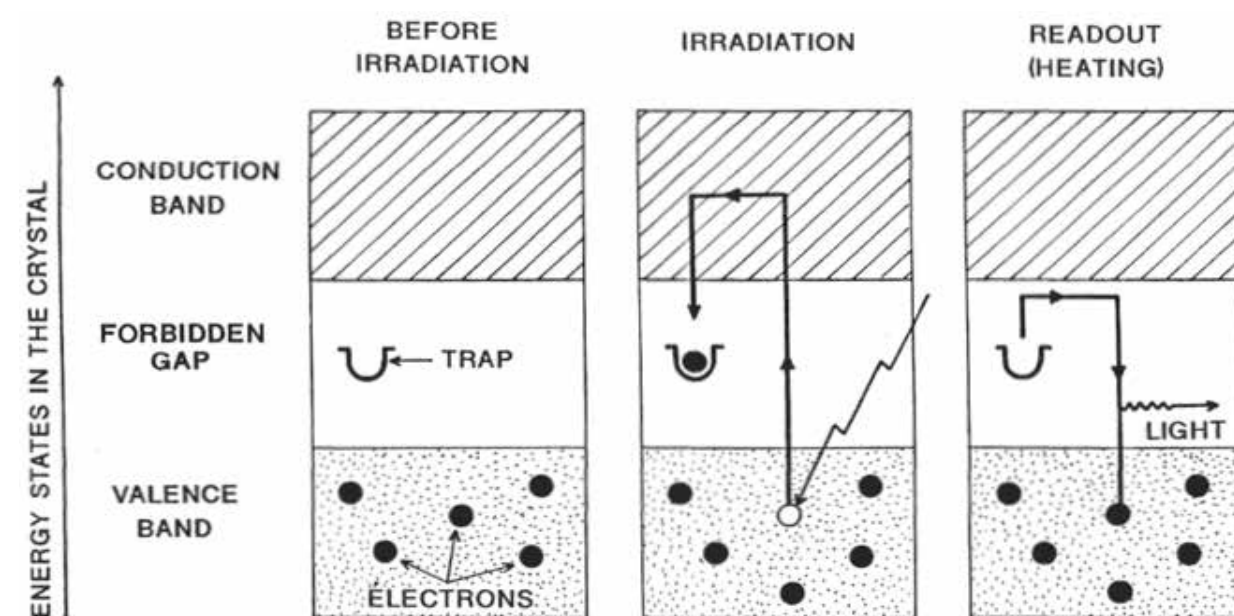
Det er kjent at det er god sammenheng mellom stråledose og antall kromosomaberrasjoner ved dose opptil flere Gy. For høyere doser foreligger bare sparsomme data, og ved doser omkring 10 Gy og mer vil kalibreringskurver være beheftet med stor usikkerhet.



Figur 4: ESR spektrometer. Prøven anbringes sentralt i elektromagneten midt i bildet hvor mikrobølger ledes inn via en bølgeleder (Wikipedia).



Figur 5: ESR spektrum av bestrålt Nitroglycerin A-L tabletter observert tre uker etter uhellet (øverst). Kalibreringskurven som angir antall radikaler som funksjon av dose er angitt under (11).



Figur 6: Mulig mekanisme for termoluminescence (13)

Ved bruk av eksisterende data svarte de observerte skader til en dose omkring 10 Gy. Skadene var neppe forenlig med lavere dose, derimot kan det ikke utelukkes at dosen kunne ha vært vesentlig høyere (2).

ESR SPEKTROSKOPI

Ved bestråling dannes frie radikaler, dvs. atomer eller molekyler som har uparede elektroner i en ellers åpen skallkonfigurasjon. Frie radikaler dannet ved bestråling er vanligvis svært reaktive med levetid i løsninger og celler på langt mindre enn ett sekund. I vannfrie faste stoffer er imidlertid sekundære reaksjoner betydelig langsommere, med tilsvarende økt levetid for frie radikaler, fra timer og dager opp til år.

Elektroner har spinn, et fenomen jeg tidligere har forklart i Onkonytt (9). Et fullt skall har ikke spinn da bidragene fra elektronene opphever hverandre. Et uparet elektron har derimot spinn. Dette sammen med elektronets ladning gjør at det oppfører seg som en liten stavmagnet i et magnetfelt. Spinnets er kvantisert, dvs. spinnets (stavmagnetens)

kan bare innta to stillinger i et ytre magnetfelt (H_0), parallelt eller antiparallelt med feltet. Forskjellen i energi mellom disse to tilstander er proporsjonalt med magnetfeltets styrke. Overganger mellom de to spinn-tilstander kan induceres v.h.a. mikrobølger. Når mikrobølgeenergien svarer til energiforskjellen mellom de to spinn-tilstander opptrer resonans og spinnets flipper (skifter retning). Litt forenklet sagt, dette resulterer i en linje i ESR spektret. I tillegg til et ytre pålagt magnetfelt vil et uparret elektron også påvirkes av magnetfeltene fra omkringliggende atomkjerner (H_{1-n}). Disse magnetfeltene overlages hovedfeltet ($H_0 + H_{1-n}$) og gir opphav til en oppsplitting av resonanslinjen. Et ESR spektrum vil derfor gjerne bestå av flere linjer.

ESR signaler ble observert i flere gjenstander J. L. bar på seg, bl.a. lær i sko og knapper. Mer relevant var at han på grunn av hjerteproblemer hadde nitroglycerintabletter i lommen. I tillegg til nitroglycerol besto disse tablettene av sakkarider (lactose og sorbitol). Disse er godt egnet til

dosimetri siden de ved bestråling danner rikelig med frie radikaler som er stabile i romtemperatur.

Selve målingen foregår ved at man legger tablettene i et sterkt magnetfelt og legger på et mikrobølgefelt via en bølgeleder (10). For et magnetfelt på 3300 gauss (= 0.33 tesla) vil resonans opptre ved omkring 10 GHz (bølgelengde ca. 3 cm). Figur 4 viser et ESR spektrometer med sentralt plassert elektromagnet.

For å kunne gjøre seg opp en mening om hvor stor dose J. L. fikk må man ha kalibreringskurver. J. L. hadde to typer nitroglycerintabletter i lommen: Nitromex (Dumex) og Nitroglycerin A-L (Apothekernes Laboratorium). Dose-effekt kurver ble utarbeidet for begge typer tabletter ved å eksponere dem for Co 60 gammastråling under samme betingelser som ved uhellet. Eksponeringsdosen varierte fra 500 R til 10 kR målt med TLD (se siden), hvilket svarer til 4.75 og 95 Gy (1R (Røntgen) = 0.95 rad). Det ble dannet flere typer radikaler under bestråling og antallet var proporsjonalt med arealet

under ESR kurven. Figur 5 viser ESR spektrum for bestrålt Nitroglycerin A-L og kalibreringskurve: antall radikaler som funksjon av dose. Undersøkelse av Nitromex og Nitroglycerin som J. L. bar på seg under uhellet ga tilnærmet samme resultat, hhv. 38.5 og 39.4 Gy (11). Dette er dosen i en posisjon ca. 80 cm over gulvet (J. L. sin lomme).

TLD (TERMOLUMINESCENCE DOSIMETRI)

For å forklare TLD tar jeg utgangspunkt i bånd teori. Det går i korthet ut på å beskrive hva slags energier elektroner kan ha i faste stoffer, og brukes bl.a. til å beskrive fastes stoffers ledningsevne.

Som man kjenner til fra kjemien vil elektroner i et isolert atom være lokalisert i skall/orbitaler med diskrete energinivåer (Bohrs atommodell). Elektronene kan ikke ha mellomliggende energier. Når to eller flere atomer slår seg sammen til å danne molekyler vil orbitalene overlappe. Elektroner er det vi kaller fermioner (etter Enrico Fermi, italiensk fysiker (1901-1954)). Alt vi ser rundt oss er satt sammen av fermioner.

Motsatsen er bosoner (etter Satyendra Nath Bose, indisk fysiker (1894-1974)). Bosoner formidler krefter. I motsetning til bosoner adlyder fermioner Paulis eksklusjonsprinsipp: to elektroner kan ikke ha samme kvantetall i et molekyl. Når to atomer slår seg sammen vil derfor hver atomorbital splittes i 2 molekylorbitaler med litt forskjellig energi. Tre atomer gir splitting i 3 molekylorbitaler, N i N molekylorbitaler. I et fast stoff av en viss størrelse vil N være svært høy ($N \approx 10^{22}$). Energinivåene vil da ligge svært tett (av størrelsesorden 10^{-22} eV) og kan ansees som et kontinuum, eller et energibånd.

I et fritt atom vil noen skall være fylt, noen halvfylt og andre tomme. Slik er det også med båndstrukturen. Båndet med lavest energi kalles valensbåndet. Ved det absolutte nullpunkt (0 K) er valensbåndet helt fylt med elektroner. Ved høyere temperatur vil noen av dem være eksitert til et høyere bånd, ledningsbånd. Valensbåndet og ledningsbåndet er adskilt med et forbudt mellomrom (gap). Størrelsen på dette mellomrommet avgjør om stoffet er en leder, isolator

eller halvleder. For en god leder overlapper gjerne ledningsbåndet med valensbåndet. I ledningsbåndet beveger elektronene seg fritt.

Båndteorien er en approksimasjon til elektronenes Schrödingerlikning (12) og fungerer under gitte forutsetninger, bl.a. at systemet er homogent.

Båndteorien kan brukes til å forklare TLD. TLD er basert på krystaller hvor den periodiske strukturen er avbrutt av defekter. Krystallene kan absorbere og lagre energi fra ioniserende stråling. Ved oppvarming av krystallene avgis energien i form av elektromagnetisk stråling, oftest synlig lys.

Figur 5 viser en mulig mekanisme for dette. Energinivåene i krystallen øker langs ordinaten. Ved bestråling dannes frie elektroner som kan bevege seg fritt i ledningsbåndet for en kort tid. Deretter kan de fanges i defekter eller falle tilbake til valensbåndet og rekombinere med hull, ved å avgis stråling (fluorescence) eller varme. Evt. kan de fanges i luminescence-sentre, defekter i krystallen. Her kan de lagres

Kromosomanalyser (blod)	> 10 Gy
TLD (rubiner i klokke)	14.6 Gy
ESR (nitroglyserintabletter)	40 Gy
Hele kroppen*	22.5 Gy
Benmarg*	21.0 Gy
Hjerne*	14.0 Gy
Nedre GI tractus*	15 - 35 Gy

Tabell 1. Målte doser i pasient og Alderson fantom*

i lange tider, opp til måneder. Det er disse som er grunnlaget for TLD.

Informasjon lagret i krystallen kan hentes ut ved å varme den opp. Elektroner vil da eksiteres og unnslippe der de måtte være fanget, bl.a. fra luminescencesentere. De faller da tilbake til valensbåndet under utsendelse av lys. Denne prosessen kalles termoluminescence. Lyset fanges opp og forsterkes i en fotomultiplikator. Signalet man får ut kalles en glødekurve. Denne kan bestå av flere topper med varierende stabilitet. Den mest stabile relateres til absorbert dose (13).

J. L. s armbåndsurs inneholdt syntetiske rubiner. Disse brukes til å forsterke urverket og forlenge levetiden. Syntetiske rubiner har samme kjemiske, fysiske og optiske egenskaper som originalen, kjemisk formel $Al_2O_3:Cr$. De kan fungere som TL dosimeter.

Armbåndsuret ble sendt til Risø National Laboratory i Danmark. Av 11 juveler fikk man resultat fra 3. Avlest middeldose var 14.6 ± 2.9 Gy.

Som en kuriositet kan nevnes at TL kan brukes til absolutt datering av arkeologisk materiale. Det er imidlertid en annen historie.

FORDELING AV DOSEN

Midlere helkroppsdose
I et forsøk på å beregne den gjennomsnittlige kroppsdose ble det gjort målinger med et fantom av typen Alderson Rando. Fantomet besto av hode, truncus og øvre del av lår og var sammensatt av 36 skiver. Ca. 40 TL dosimetre ble plassert i forskjellige

steder i fantomet som ble plassert 76 cm over gulvet. Fantomet ble eksponert for 39 Gy i lommeposisjon. Målingene ga en gjennomsnittlig kroppsdose på 22.5 Gy.

Midlere benmargsdose
Et relativt stort antall dosimeter ble plassert i eller nær benstruktur, spesielt langs columna. Midlere benmargsdose var gjennomsnittet av målinger tatt i relasjon til fordeling av rød benmarg og funnet til å være $21 \text{ Gy} \pm 2 \text{ Gy}$.

Hjernedose
Midlere hjernedose ble funnet å være: $14 \text{ Gy} \pm 1.5 \text{ Gy}$

Dose til frontallappen
ble funnet å være: $15 - 20 \text{ Gy}$

Nedre GI tractus
Dose til nedre deler av GI tractus: $15 \text{ Gy} - 35 \text{ Gy}$

Summering av aktuelle doser er gitt i Tabell 1.

AVSLUTNING

Gitt at J. L. var i bestrålingsrommet i 30 sekunder ville han med aktuelle eksponeringshastighet ha mottatt en dose på 5-6 Gy. Det er for så vidt en dødelig dose. Estimerer på midlere letal stråledose basert på humane data ligger på 3 Gy (14). Klinikken indikerer en noe høyere dose, ikke minst det initiale erythem på overkroppen. Kobolt stråling er relativt høyenergetisk med to gammatopper på hhv 1.17 og 1.33 MeV. Dette gir en hudsparende effekt med dose maksimum på 0.5 cm. Fordelingen av erythemet indikerer

for øvrig en inhomogen dosefordeling med høyeste dose på overkroppen. Fraværet av uttalt diaré og delvis bevart mucosa i tykktarm kan tyde på at dose til underkroppen var mindre enn gjennomsnittet. Ved rekonstruksjon av uhellet tok man ikke i betraktning doseinhomogenitet.

Som konklusjon, alt tatt i betraktning, antok man at han hadde mottatt en helkroppsdose på mer enn 10 Gy.

Referanser:
Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

Franske Fraksjoner

Kreftbehandling kan forenklet deles inn i tre hovedgrupper. Kirurgi ble en etablert behandling etter oppdagelsen av anestesi på 1850-tallet. Willam Halsted's berømte radikale mastektomi på 1890-tallet er regnet som første kurative behandling av en kreftsvulst. Medikamentell kreftbehandling består generelt av hormonbehandling (oppdaget på 1940/50-tallet), kjemoterapi (oppdaget i forbindelse med 2. verdenskrig), «målrettet behandling/targeted therapy» (oppdaget på 1990-tallet) og nå senest «immunterapien» som har kommet etter år 2000. Den tredje hovedgruppen innen kreftbehandling er strålebehandling. Strålebehandling oppstod som en konsekvens av oppdagelsen av røntgenstrålene på 1890-tallet. En svært sentral oppdagelse innen strålebehandlingen fant sted i Frankrike på 1930-tallet og er helt essensiell for dagens strålebehandling: fraksjonering av stråledoser.



ERLEND TENDEN ØVERBØ
Konst. Overlege

Avdeling for Kreftbehandling, OUS

Kort oppsummert er ioniserende stråling (stråling med høy nok energi til å skade molekulære strukturer) delt inn i to hovedgrupper. Den ene er elektromagnetisk stråling, som røntgenstråling (fotoner produsert via akselererende elektroner i et røntgenrør) og gammastråling (fotoner som produseres fra radioaktive kilder).

Den andre er partikkelstråling (som f.eks elektroner og protoner).^{1,4}

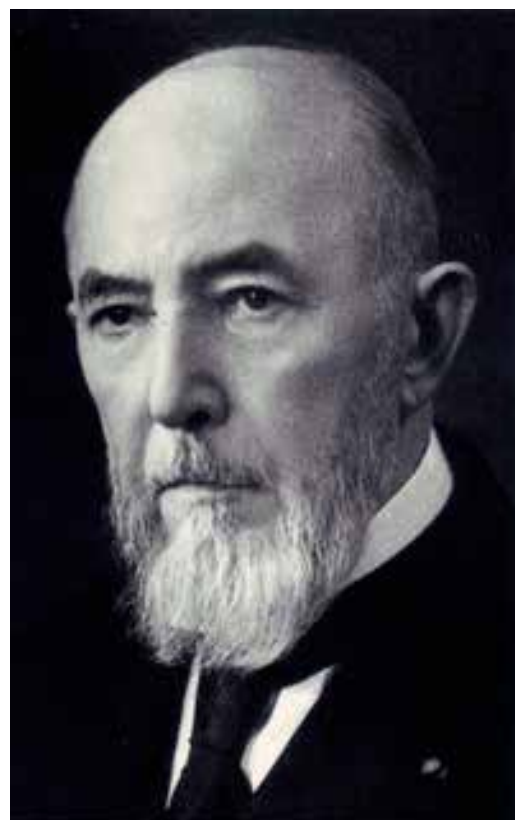
Wilhelm C. Røntgen oppdaget X-strålene i 1895 (kjent som røntgenstråler). Året etter oppdaget Henri Bequerel den naturlige radioaktiviteten i uransalter og i 1898 oppdaget Marie Curie det radioaktive



Bilde 1: Marie Curie og Antoine Bequerel



Bilde 2: Institut du Radium (etablert av Universitetet i Paris), ledet av M.Curie og C.Regaud. I dag et museum



Bilde 3: Claude Regaud



Bilde 4: En av de første Cobalt maskiner (Italia 1953)



Bilde 5: Ung pasient som ble behandlet (retinoblastom) med den nye Linac en ved Stanford University på midten av 50-tallet

stoffet radium, som viste seg å produsere gammastråling.²

Røntgenstråling er kun forskjellig fra gammastråling med hensyn til opprinnelse og ikke med hensyn til fysisk eller biologisk effekt.¹

Under ett år etter oppdagelsen av X-strålene (som primært var tenkt til diagnostisk bruk), ble de tatt i bruk av Emil Grubbe, til å behandle en kvinne med med ulcererende brystkreft. Dette ansees som «fødselen» til dagens kliniske strålebehandling.

I år 1900 beskrev svenskene Tor Stenbeck og Tage Sjøgren de første pasientene (med hudkreft) som ble kurert ved bruk av røntgenstråler². I 1913 utviklet amerikaneren Coolidge en ny variant av røntgenrøret som kunne avgi stråler med høyere energier

og som også gjorde det mulig å kontrollere stråledosene³.

I 1910 oppdaget man også en ny metode for anvendelse av strålebehandling, kalt brakyterapi (intern strålebehandling eller nærbestråling), ved å benytte radiumnåler direkte i svulstene.

Brakyterapi ble en viktig del av kreftbehandlingen, først ved bruk av radium som kilde, og senere, på 1960-tallet, med de radioaktive isotopene caesium -137 og iridium-192.

Utviklingen av strålebehandling var før 2. verdenskrig dominert av to land, henholdsvis Tyskland («the German school» fra 1900-1920) og Frankrike («the French school» fra 1920-1940). I Tyskland ble det frem til ca midten av 1920-tallet benyttet en eller få behandlinger med høye doser i forsøk på å behandle dyptsittende tumores.

Dette førte, ikke overraskende med dagens kunnskap, til liten effekt på sikt og til betydelige hudbivirkninger. Et gjennomgående problem på denne tiden var at den tekniske utviklingen var raskere enn den strålebiologiske forståelsen.^{2,4}

Et paradigmeskifte innen strålebehandlingen kom omkring 1930-tallet i regi av «den franske skolen». I 1927 trodde Claude Regaud at det var umulig å sterilisere testikkelen til en sau(bukk) med en enkelt strålebehandling uten å forårsake nekrose av huden (vi vet nå at en dose så lavt som 2Gy oftest er nok til å slå ut spermatogenesis varig). Han forsøkte deretter med behandlinger fordelt på flere dager og oppdaget at sauebukken på denne måten ble sterilisert uten særlige hudbivirkninger. Teorien bak var at testikkelen, med et reproduserende vev av stamceller, var

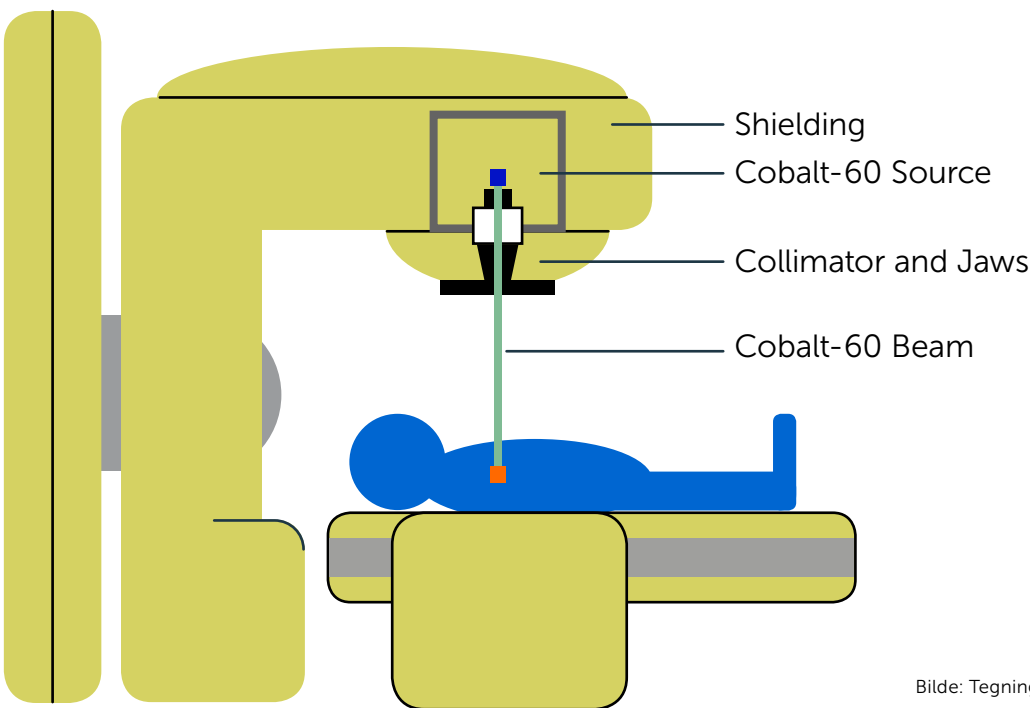
modell på en voksende kreftsvulst. Med dette postulerte han at oppdeling av doser, eller fraksjonering, over dager og uker, ville ha en bedre effekt og gi mindre bivirkninger, enn konvensjonell behandling. Fraksjonert strålebehandling var med dette inne i sin spede begynnelse.²

I 1934 beskrev Henri Coutard at pasienter med hode-hals kreft fikk mindre hud- og slimhinnebivirkninger når man fraksjonerte behandlingen over tid. Hans kollega Baclesse viste kort tid senere, at ved å redusere dosen per fraksjon, kunne man således gi høyere total dose og dermed sørge for økt tumorkontroll. Basert på disse kliniske observasjonene ble fraksjonering av strålebehandling kort tid senere implementert i stråleterapien gitt over hele verden. Først flere tiår senere, på 1960-tallet, kom forståelsen av den strålebiologiske

effekten- ofte omtalt som de «4 R'ene» i strålebiologien- som forklarer den cellulære responsen på fraksjonert strålebehandling: Reparasjon, Repopulasjon, Redistribusjon og Reoksygenering.^{1,3}

Et nytt paradigmeskifte innen strålebehandling var utviklingen av apparatur (lineærakseleratorer og Cobalt-maskiner) som kunne gi stråling med høye energier og således gi god behandling av dyptliggende svulster. Rolf Widerøe var i 1927 den første som fikk en lineærakselerator til å fungere, basert på konseptet til den svenske fysiker G.A. Ising. (se også den dedikerte artikkelen om Rolf Widerøe skrevet av Jan Evensen i Onkonytt nr 1, 2017⁵). Denne apparaturen ble videreutviklet sekundært til oppdagelsen av mikrobølge-teknologien, som ble utviklet under 2. verdenskrig i England, for bruk som

radar for å oppdage jagerfly (minner om at også kjemoterapien ble utviklet som en konsekvens av forskning og en hendelse i 2. verdenskrig med utslipp av sennepsgass i Bari Havn i Italia i 1942). I en linac akselereres elektroner til høy hastighet ved hjelp av elektromagneter. De hurtige elektronene kan benyttes direkte til elektronbestråling eller via en kollisjonsprosess i metall som skives inn i enden av linac røret (det såkalte target) til høyenergetisk røntgenstråling (fotonstråling) med strålekviteter som gir god dybdevirkning og relativt liten stråledose øverst i huden² (for de som vil lese mer om det: Jan Evensen har i 2015 skrevet en artikkel til Onkonytt om akseleratorfysikk⁶). På 1950-tallet ble de første *lineærakseleratorene* (Linac) installert på Hammersmith Hospital i London (1953) og Stanford University i USA (1954).



Bilde: Tegning av en Cobalt 60 maskin

Et annet apparatur, som også kunne benyttes i ekstern strålebehandling, og som kom i samme dekade, var Cobalt-maskinen. Det radioaktive isotopet cobalt 60 ble benyttet som strålekilde og tok på mange måter over for bruk av radium (en radioaktiv kilde som jo har visst seg å være svært vanskelig å utvinne fra naturen). Linac'en har dog overtatt mye av markedet i store deler av verden den dag i dag, men cobalt-maskiner brukes fremdeles i endel utviklingsland.²

Det vi i dag kaller *konvensjonell strålebehandling* benytter seg av daglige fraksjoner på 1,8-2 Gy gitt fem dager per uke. På 1970/80-tallet ble det, basert på kliniske observasjoner, tatt i bruk ulike fraksjoneringsvarianter (*hyperfraksjonering*, *hypofraksjonering*, *akselerert fraksjonering*) for å oppnå bedret tumoreffekt og redusert

normalvevstoksisitet. Mange regimer basert på disse variantene er nå blitt etablert behandling.^{1,4} Disse regimene er i stadig endring. For kun få år siden ble for eksempel regimet benyttet i adjuvant strålebehandling av mammacancer endret fra 2 Gy x 25 til et mer hypofraksjonert regime, 2,67 Gy x 15. Forskning på hvilke fraksjoneringsregimer som gir best effekt, og færrest bivirkninger, innen de ulike tumorgruppene vil nok pågå i lang tid fremover.

Referanser:
Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanse-listen i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

Historikk for Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG)

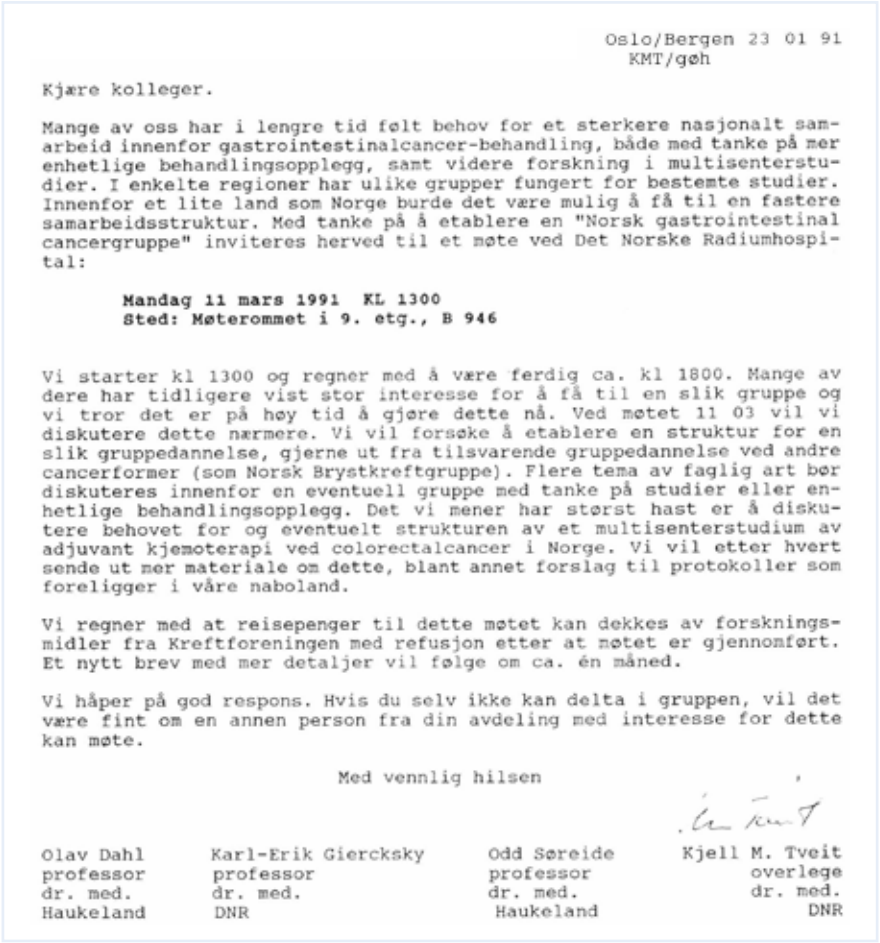
I Norge var det tidligere slik at hver kirurgisk og onkologisk avdeling selv bestemte sitt behandlingsopplegg. Det vil si at der var forskjell i standardbehandlingen og ikke minst forskjell i hvor raskt man la om sin behandling i tråd med internasjonale trender. Det var derfor behov for bedre samkjøring. For å bedre situasjonen ble Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) etablert 11. mars 1991 etter et initiativ fra Olav Dahl, Odd Søreide, Karl-Erik Giercksky og Kjell Magne Tveit. Invitasjon til sentrale fagledere innen mage-tarmkreft ble sendt ut 23. januar 1991:



OLAV DAHL
Professor
Haukeland Universitetssykehus, Bergen



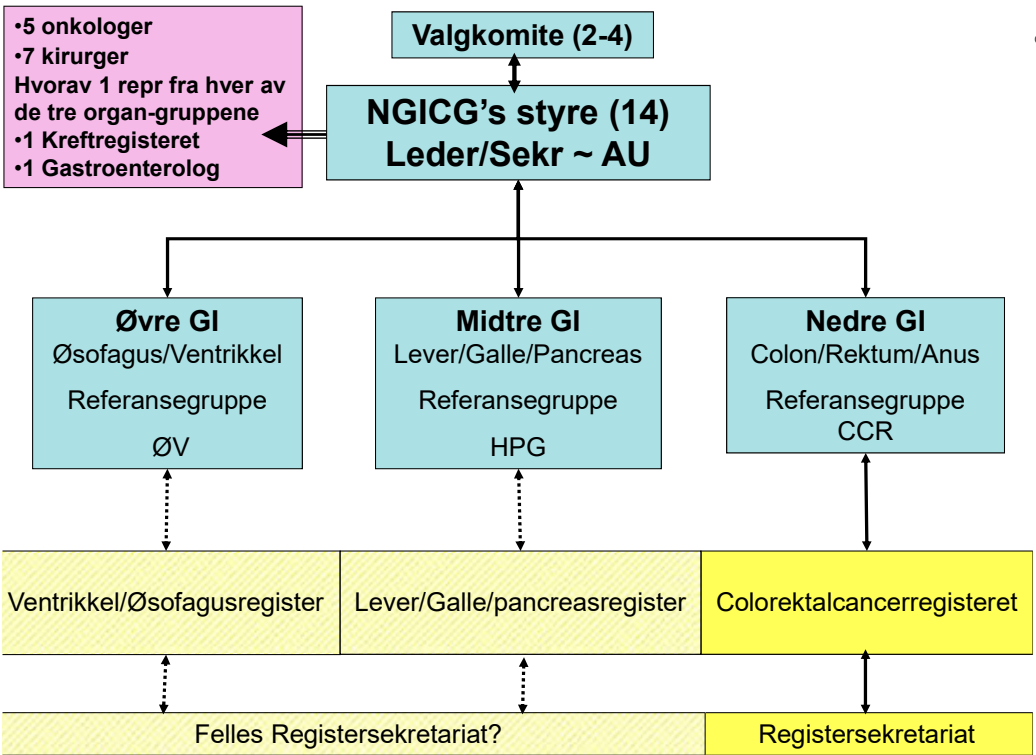
KJELL MAGNE TVEIT
Professor
Oslo Universitetssykehus



Invitasjon til sentrale fagledere innen mage-tarmkreft ble sendt ut 23. januar 1991

Hensikten med gruppedannelsen var dels etablering av enhetlige opplegg innen diagnostikk, behandling og oppfølging, dels gjennomføring av nasjonale/ flerregionale prospektive studier.

Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) var dannet tidligere og fungerte som et forbilde for struktur og arbeidsmetoder. Tilstede ved første møte var: Erik Wist, Steinar Danielsen, Stener Kvinnsland (fra NBCG), Helge Myrvold, Tormod



Figur 1: I 2008 ble nåværende organisasjonsform etablert.

Bjerkese, Arne Skarstein, Anstein Bergan, Steinar Hagen, Kåre Solheim, Torstein Harbitz, Renato Capoferro, Olav Dahl, Odd Søreide, Karl-Erik Giercksky og Kjell Magne Tveit. I følge referatet ble det lagt vekt på at gruppen «skal fungere demokratisk, fremvise rettferdighet i representasjon fra alle helseregioner, regionsykehus og andre sykehus, samt fra ulike spesialiteter. Gruppen bør gjøres attraktiv og være et godt tilbud til alle institusjoner som har med denne gruppe pasienter å gjøre». Det ble besluttet at gruppen skulle ha 27 medlemmer og ha et arbeidsutvalg bestående av 5 personer. Det ble i første møtet diskutert en norsk adjuvant studie: 5-FU + levamisol vs. kirurgi alene ved kolorektal kreft Dukes B og C (TNM Stadium II og III), en studie som senere ble gjennomført med Olav Dahl som prosjektleder. Som en kuriositet kan det nevnes at forespørsel om støtte fra industrien da ble avslått begrunnet med at «Vi har allerede markedet på grunn av de to amerikanske studiene. Hvis dere finner negativt resultat vil vi tape markedet». I stedet fikk vi en avtale med Rikstrykdeverket slik at de dekket utgiftene til medikamentene i den randomiserte studien.

Representanter til NGICG ble oppnevnt fra de ulike sykehusene, og styringsgruppe og arbeidsutvalg ble konstituert i møte 12. juni 1991. Som første leder av NGICG ble valgt Kjell Magne Tveit, Oslo, som fungerte som leder i 8 år (1991 – 1999). Olav Dahl, Bergen, var deretter leder 2000 -2007. Lise Balteskard, Tromsø, som i flere år var sekretær i NGICG overtok som leder 2008-2009 før Morten Tandberg Eriksen, Oslo, overtok som leder i perioden 2010 – 2017. Fra 2018 er Eva Hofslø, Trondheim, leder av NGICG.

På grunn av økende faglig aktivitet i NGICG ble gruppen i 2007 omorganisert til en paraplyorganisasjon med overordnet ansvar for relasjon med myndigheter og Kreftregisteret. Fra 2008 er det opprettet tre faglige fora for utvikling av diagnostikk og behandling, en organisasjonsform som fortsatt benyttes, se Figur 1.

I 1993 tok Odd Søreide og Jarle Norstein initiativ til å innføre ny operasjonsteknikk, total mesorektal eksisjon (TME) som standard terapi i Norge for endetarmskreft basert på Bill Healds resultater fra England kalt

Rectumcancer prosjektet. I dette prosjektet satset man på regional opplæring i den nye TME teknikken for kirurger og samtidig informasjon om stråling ved endetarmskreft. Flere av NGICG's medlemmer var involvert i dette prosjektet. Det ble da et behov for å følge opp alle pasienter i Norge med endetarmskreft for å kartlegge effekten av dette. I samarbeid med Kreftregisteret ble det derfor i 1996 etablert et **Kvalitetsregister for rektumcancer**, som var delt i en retrospektiv analyse av implementeringen av TME og fra 1996 en prospektiv registrering av endetarmskreft i Norge. I 2008 ble også colon cancer inkludert i registeret. Dette fellesregisteret fikk så status som offisielt **Nasjonalt Kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft**. Data fra Kreftregisteret viste at frekvensen av lokalt residiv etter operasjon for rektumkreft før Rectumcancerprosjektet startet var 32 %. I følge de siste oversiktene har lokalt tilbakefall etter operasjon for rektumkreft i Norge gått ned til under 5 % og samtidig har metastasering gått ned fra 30 % til 20 %.



Publikasjoner utgående fra NGICG

Nasjonale retningslinjer for kolorektalcancer ble utarbeidet og utgitt av NGICG i 1999, kalt **Grønnboka**. Dette var forløperen for dagens **Handlingsprogrammer** som nå utarbeides av NGICG og utgis i regi av Helsedirektoratet: Handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft, Handlingsprogram for tynntarmskreft, Handlingsprogram for pancreaskreft (bukspyttkjertelkreft), Handlingsprogram for magekreft, Handlingsprogram for spiserørkreft. Oppdatering av disse retningslinjene er blitt en viktig del av NGICG's aktivitet.

Det må også nevnes at medlemmer av NGICG samarbeidet med **KVIST**

(Kvalitetssikring i stråleterapi) for å utarbeide detaljerte nasjonale handlingsprogram for gjennomføring av strålebehandling ved de ulike gastro-intestinale kreftformene.

I 2007 fikk NGICG organisert og publisert i Tidsskrift for den norske legeforening en rekke oversiktsartikler om kolorektal og anal kreft i samarbeid med Kjetil Søreide og Michael Bretthauer.

Det har hele tiden vært fokusert på forskning og stipendiatene har her gjort en meget viktig innsats gjennom bearbeiding av innsamlede data fra registrene og publisering av resultatene i internasjonale

tidsskrifter. Det har også vært gjennomført to randomiserte studier (adjuvant kjemoterapi ved kolorektal kreft og sammenligning av to ulike kjemoterapiregimer ved magekreft). Våre kvalitetsdata brukes også for sammenligning med andre nasjonale registre. Det gode samarbeidet med Kreftregisteret gir et godt grunnlag for ytterligere forskerinitierte studier med rekruttering fra hele landet.

Denne korte oversikten viser at NGICG fortsatt er en vital organisasjon. Vi som nå ikke lenger er aktive i organisasjonen er stolte og glade for dagens aktører som bruker organisasjonen til å bedre behandlingen og prognosen for nye generasjoner av pasienter.

Ledere NGICG		Ledere NGICG, Nedre (tynntarm, tykk- og endetarm, anal)/Kolorektalregisteret	
Kjell Magne Tveit, Oslo	1991 - 1999	Erik Carlsen, Oslo	1996 - 2007
Olav Dahl, Bergen	1999 - 2007	Bartold Vonen, Tromsø	2007 - 2012
Lise Balteskard, Tromsø	2008 - 2009	Marianne Guren, Oslo	2013 - 2017
Morten Tandberg Eriksen, Oslo	2010 - 2017	Hartwig Kørner, Stavanger	2018 -
Eva Hofslø, Trondheim	2018 -		
Ledere NGICG, Øvre (øsofagus og ventrikkel)		Stipendiater i NGICG kolorektal	
Asgaut Viste, Bergen	2008 - 2012	Arne Wibe, Trondheim	
Egil Johnson, Oslo	2013 -	Morten Tandberg Eriksen, Oslo	
		Birger Henning Endreseth, Trondheim	
		Tor Eivind Bernstein, Trondheim	
		Eivind Jullumstrø, Levanger, Trondheim	
		Helgi Kjartan Sigurdsson, Stavanger	
		Bjørn Steinar Nedrebø, Stavanger	
		Knut Magne Augestad, Stavanger	
Ledere NGICG, Midtre (lever, galle, pancreas)			
Bjørn Atle Bjørnbeth, Oslo	2008 - 2016		
Kristoffer Lassen, Oslo	2016 -		

Rapport fra St.Gallen International Breast Cancer Conference 2019

Wien, Østerrike – 20.03.19 til 23.03.19

Nær 3000 deltakere fra 90 nasjoner deltok på årets St.Gallen konferanse som for 3. gang ble arrangert i Wien. Konferansen holdes hvert 2. år og omhandler diagnostikk, utredning og behandling av brystkreft. Endokrinkirurger og onkologer fra ulike deler av vårt landstrakte land deltok på konferansen som var preget av gode vårlige temperaturer eller, som en kollega fra nordlige trakter uttrykte det: som en vanlig nordnorsk sommerdag. Mange tema ble berørt og her refereres et utdrag av disse som kan være av interesse for Onkonytts lesere.



JARLE KARLSEN
Overlege

St. Olavs hospital,
Trondheim

Monica Morrow (USA) holdt åpningsforedraget med temaet: «Breast surgery in the future» og spakte innledningsvis om det vil være plass for kirurgien i fremtiden. Brystkreftrelatert død har falt i gjennomsnitt med 19% fra 1995 og hun knyttet dette til at svulstene som oppdages er mindre grunnet mammografiscreeningen og at systemisk behandling er blitt bedre. Fra begynnelsen av 90-årene ble vaktpostdiagnostikk (SND) innført og medført at «any side effect» har falt fra 70% med lymfeknutetoilette (ALND) til 25% med SND. Hun refererte til AMAROS studien hvor 10 års oppfølging viser ingen forskjell i residiv

eller overall survival (OS) mellom SND og ALND. Med screeningen har man hatt en økning av DCIS, men dette har ikke medført reduksjon i brystkreftrelatert død. 7-20% av biopsert DCIS har samtidig invasiv cancer og hun advarte mot å unnlate strålebehandling etter brystbevarende kirurgi (BCS) ved DCIS på grunn av økt risiko for lokalt residiv. Hun påpekte også at det fra 2005 har vært en økning i frekvensen av mastectomi i USA og studier har vist at kirurgens mening er det som i størst grad bestemmer valg av operasjonsmetode.

Paolo Veronesi (Italia), sønn av ikke ukjente Umberto Veronesi, holdt et



Glade deltakere fra OUS

lite foredrag om sin far og understreket farens budskap om en helhetlig omsorg for pasienten.

På åpningsdagen var det også en bolk med «Nytt siden forrige St.Gallen konferanse»: Vedrørende behandling av lymfeknutemetastaser refererte Walter Weber (Sveits) til ACOZOG Z0011 studien (n=793) med pasienter med T1-2 cancer med 1-2 positive SN som enten fikk SN eller ALND. Det var ingen forskjell i DFS mellom SN og ALND, men kun 16% fikk ALND. AMOROS studien (n=1425) hvor pasienter med SN+ og restykdom etter neoadjuvant behandling (NAC) ble randomisert til ALND (0,9% residiv) og stråleterapi (1,8% residiv). Det har vært reist spørsmål knyttet til SND og falske negativ SN. En metaanalyse med 13 studier og 1921 pasienter viste 14% falsk negativ SN, men denne ble redusert til 3% dersom 3 SN ble fjernet. Gir onkoplastisk kirurgi bedre livskvalitet (QoL)? En multisenter randomisert kontrollert studie publisert i Lancet Oncology i 2018 viste ingen

forskjell i QoL mellom de med og uten onkoplastisk kirurgi.

Nytt innen stråleterapi ble gjennomgått av Philip Poortmans (Curie Institute, Paris og ECCO Chairman). Young Boost Trial (NCT00212121) viste redusert lokalt residivrate med 9%. En stor nederlandsk population study som omfattet 129692 pasienter med T1-2, N0-2 viste bedre brystkreftrelatert overlevelse ved BCS enn mastectomi i T1-2, N0-1 populasjonen, uavhengig av tumor subgrupper og alder, untatt de under 40 år. I T1-2 N2 populasjonen var det lik overlevelse. (Lagendijk et al., Int J Cancer. 2018 Jan 1). Studier fra 1989 og frem til nå har vist redusert brystkreftrelatert og overall mortalitet som følge av regional strålebehandling. Det er fremdeles uklart hvem som kan utelate lymfeknutebehandling. Det gis ellers nå generelt mindre stråleterapi basert på antall target volum er redusert. Partiell brystbehandling: fremdeles ingen publiserte studier som viser at dette er bedre enn whole breast radiation. Hypofraksjonert behandling:

Organ at risk (OAR) studier har vist at ved å redusere totaldosen reduseres også påvirkning av lunge og hjerte. Stråleterapi etter direkte rekonstruksjon med implantat: ESTRO konsensus om at målvolum skal inneholde subcutant vev. Protonterapi: Noen pasienter kan profitere på dette, for eksempel grunner utfordrende anatomi, men ikke for alle.

Nytt innen systembehandling ble gjennomgått av Martine Piccard (Belgia). Hun refererte til tall fra EBCTCG: Dose Dense studier har vist redusert brystkreftrelatert død, recurrence og totaldødelighet versus konvensjonell kjemoterapi ved 10 års oppfølging, men det refereres til mange eldre studier og flere inkluderer ikke HER-2 rettet behandling. Studier har vist benefit 6 TC (taxotere/cyclofosfamid) versus 6 AC (adriamycin/cyclofosfamid) adjuvant og spørsmål om TC skal foretrekkes da det i tillegg er et mindre kardiotoxisk regime. Ingen studier har vist benefit for adjuvant denosumab. Hormonbehandling ved Luminol B, HER-2 negativ: Bør tamoxifen 5 år



etterfølges av aromatsehemmer (AI) i 5 år? EBCTCG 2018: 24% lavere residivrisiko (7% versus 9,5%) med extended AI, men ingen forskjell i OS. HER-2 positive: Aphinity studien hvor pasienter ble randomisert til trastuzumab eller trastuzumab pluss pertuzumab viste benefit 3,2% ved 4 års oppfølging. Neoadjuvant behandling: Ved bruk av AI neoadjuvant er fall i Ki -67 en sterk prognostisk markør. Behandling av trippel negativ brystkreft(TNBC): Tillegg av Platinum ved Neoadjuvant kjemoterapi (NAC) gir økt pCR, men ikke vist å gi økt OS. Hva med postneoadjuvant kjemoterapi ved restsykdom etter NAC? Katherine studien hvor det hos HER-2 pos ble randomisert mellom TDM-1 (ado-trastuzumab emtansine, Kadcyla® eller trastuzumab ved ikke pCR; 11% forskjell i DFS og 7% forskjell i metastasefri overlevelse til fordel TDM-1. Den Sør-Koreanske Crate-X studien ved HER-2 negativ sykdom viste størst benefit av capecitabine adjuvant hos triple negativ breast cancer (TNBC).

Risk stratification var et gjennomgående tema ved flere av presentasjonene. Richard Gelber fremhevet pCR etter NAC og Tumor infiltrate Lymfocytes (TILs) som de mest fremtredende prognostiske markører. TILs er signifikant prognostisk både hos HER-2 pos, negative og TNBC. Ki-67: mangel på standardiserte målemetoder og definering av cut-off grense her begrenset dets bruk. Stadium, grad, ER og HER-2 er imidlertid også viktige prognostisk markører. Hva med Gene expresion profile? Oncotype DX basert på TaylorX studien viser ingen benefit av adjuvant kjemoterapi med Recurrence Score RS 11-25. MINDACT study: Low genomic profil eller low clinical risk: 5 års DFM 96%; 14% av pasientene var grad 3. Konklusjon: Både genomic profile og kliniske risikofaktorer er av betydning.

Ivana Sestra k(UK) snakket om **risiko for sene residiv**. Østrogenreseptorpositive har et vedvarende residivrisiko opp til 20

år, men østrogenreseptor negative ha høyest risiko etter 2-4 år. Pasienter med 5 års tamoxifen som blir postmenopausale har benefit av ytterligere 5 år AI. Utvidet bruk av AI etter 5 år hos postmenopausale har ikke vist å redusere risiko i en uselektert populasjon. Obs bivirkninger av endokrinterapi er ikke ubetydelige og var hos 66% hovedårsaken til at de sluttet.

CTs5 kalkulator (www.cts5-calculator.com): kan benyttes til å definere hvem som har benefit av extended endokrin terapi. Mest benyttet i USA. Dowsett (UK): Denne gir tilstrekkelig informasjon, trenger ikke genomic test for å avgjøre dette.

Trippel Negativ brystkreft (TNBC) ved Carsten Denker (Tyskland). TNBC utgjør en heterogen gruppe. Ved neoadjuvant behandling er pCR en god prognostisk faktor. TILs er en sterk prognostisk faktor med cut-off grense 40% (Loi JCO 2013). Immunterapi som monoterapi ved TNBC har vist lav responsrate i et uselektert pasientmateriale. Høyest response ved PD-L1 positive sammen med kjemoterapi (Atezolizumab + Nab-Paclitaxel).

Behandling av DCIS ved Symmans og Hwary(USA): Hensikt med behandling av DCIS er å hindre mortalitet som følge av utvikling til invasiv cancer. I USA og de fleste europeiske land er det sett økt forekomst DCIS mest grunnet screening. Utgjør 20% av brystkreft oppdaget ved screening. Det ble referert til ECOG 5194 studien: 5 år residiv risiko uten stråleterapi (RT) ved DCIS grad 1-2: 6,1% og DCIS G3: 15%. Risiko for residiv av DCIS også knyttet til tumortørrelse (>2,5cm), ER og alder hvor unge har benefit av RT (Soleri, JNCI 2013). SEER data med 10 års oppfølging inndelte pasientene i High risk group med 12% residiv risiko og Low risk med 2%. En svensk studie (Prelude DX) har vist at bruk av RT gir redusert 10 års invasive recurrence risk hos High risk definert ved størrelse >2,5 cm og grad 3. Low risk pasienter

basert på biomarkører viste ingen forskjell hos de med og uten RT. Flere studier pågår som undersøker nytten av RT ved DCIS som LORD, LORIS og COMET.

Sharon Giordane (USA) snakket om «**Explorating data from clinical trials**» med erfaring fra sitt eget land og understreket at studiepasienter ikke alltid samsvarer med de vi møter i klinikken. I studier er eldre ofte underrepresentert, pasientene er i bedre allmenntilstand (ECOG), de har færre komorbiditeter, de har høyere inntekt og det er generelt færre kvinner.

Gulluclu (Tyrkia) hadde et innlegg om «**Older age and Local treatment**». Eldre pasienter blir oftere underbehandlet, har dårligere overlevelse og økt mortalitet. Færre er HER-2 positive og TNBC. Høyere andel Luminal A med høyere alder. Han viste til Nottingham Elderly Trial. Høy ER relatert til økt overlevelse, men endokrinbehandling kan ikke erstatte kirurgi. Generelt tåler eldre kirurgi bra med perioperativ mortalitet nærmest lik 0%. SND eller ALND hos eldre: 2 studier har ikke vist forskjell i DFS eller OS (Am Surg Oncol 2018). Hos eldre > 70 år og behandling av brystkreft er komorbiditet den viktigste og uavhengige faktor og ikke alder, stadium eller tumorbiologi vedrørende mortalitet.

H.Bartelink (Nederland) og T.Whehan (Canada) hadde også et bolk om **stråleterapi**. Whehan viste til tall fra EBCTCG som har vist at RT ikke bare hindrer lokalt recidiv, men også bedrer overlevelsen (Lancet 2011). Allikevel må det spørres om det er en undergruppe med lavt risiko for residiv som kan unngå RT og om det er pasienter med lav respons på RT. Det er få randomiserte studier som dokumentere dette, men tall fra Britsish Columbia Trial viser at Luminal A T1-2 N0 har bare 1,3% risiko for lokalt recidiv etter 10 år. Swedish Breast Cancer group: 15 års follow up Luminal A viste en lokalt recidiv risiko på 9% med RT vs 19,4% uten RT. Jayasekara viste i en studie på 1778 pasienter ingen forskjell i OS

blant T1, ER+, Oncotype DX<18 med og uten stråleterapi, men kun 373 av disse fikk ikke RT. Whehan mente at eldre >65/70år med T1-2, ER sterkt pos, G1-2, N0 cancer kunne vurderes for kun endokrinterapi da lav risiko for lokalt recidiv. Bartelink understreket viktigheten av RT ved N+ og refererte til EBCTC som dokumenterer benefit både ved N1-3 og N4+. Obs bivirkning som lymfødem er viktig da dette gir nedsatt bevegelighet, QoL og selvbilde. Lymfødem risiko er betydelig økt ved ALND versus SND. Hva med bestråling av parasternale glandler (IMN)? Bartelink refererte til at 40% av de med axillemetastaser har IMN og 10% av brystkreftpasienter med N+ har kun til IMN. IMN bestråling bør vurderes ikke bare ved T3/medialt beliggende, men også ved N+. Partial breast RT (PBI)? Metaanalyse her ved 5 års follow-up viste høyere andel localt recidiv ved intraoperativ RT (IORT) og PBI, men ingen forskjell i OS. Hva med protonbehandling ved brystkreft? Tema belyst av Maduro (Nederland) som understreket at det er få randomiserte studier som dokumenter effekt. Fordelen er lav dose til OAR som hjerte, LAD og lunge. Ulempe er fasiliteter (få sentra) og kostnader. Kan være viktig for selekterte pasienter. Unge, bilateral, IMN stråling og de med økt coronar risiko kan være aktuelle.

Eric Winer (USA) oppsummerte adjuvant og neoadjuvant (NAC) behandling av brystkreft. Det er ikke dokumentert forskjell i overlevelse med adjuvant versus NAC og viste til tall fra NSABP B-18 og B-27 ved 16 år follow-up. Hva betyr forsinkelse i oppstart kjemoterapi? Studier fra Britisk brystkreftregister har vist redusert OS ved utsatt oppstart (Lohrish JCO 2006) og spesielt gjelder dette TNBC hvor oppstart senere enn 30 dager etter operasjon gir redusert OS (Gagliato JCO 2014).

Siste dagen var **St Gallen International Consession Session** hvor en rekke av de mest fremtredende deltakere og foredragsholdere innen brystkreftkirurgi og onkologi stemte



Wien er absolutt verd å se. Her en god blanding av onkologer og endokrinkirurger foran Stephan domen.

over ulike emner. Her følger et utdrag av enkelte avstemninger hvor jeg primært har trukket fram de av interesse for onkologer. Prosentene refererer til hvor mange av delegatene som stemte for de ulike alterantivene :

Stråleterapi:
1.1. BCt: T1-2 SN 1-2 Postopr stråling til
a) Bare bryst: 41,7%, b) Lokoregional: 29%, c) Lokoregional høy risiko (Trippel Negativ BC eller HER-2 pos): 25%

Kommentar: Portmann: ingen konsensus om dette

Som 1.1, men etter mastectomi basert på AMAROS trial: a) Ingen axillestråling: 12,5%, b) Axillestråling: 47,5%, c) ALND: 16,7%

1.2. BCT T> 5cm, SN 1-2. WBI. Can we omit ALND? 73,9% yes
1.3. cN1 som etter NAC blir cN0. Hvis SN viser 1-2 neg SN. SND istedenfor ALND? 54% yes, 43,8% no.
1.4. som 1.3 men 3 eller flere neg SN. Can we omit ALND? 71% yes
1.5.cN+ som etter blir cNO: Lymph node RT? 43,8% yes, 16,7% no, 22,9 % yes hvis risikofaktorer
1.6 Bruk av aksellerert stråleterapi: Ved lav risiko: 43,8%. Ikke standard kun ved økt risiko for residiv 20,8%. Low risk etter ASTRO/ESTRO: 18,8%

Hilsen fra OnkoLiS 2019



På den siste dagen i januar reiste framtidige onkologer fra hele landet til Scandic Oslo Airport hotell for årets høydepunkt, nemlig OnkoLiS. Årets møte var det 10 i rekken og satte treffende nok ny rekord med 111 påmeldte. Det er etter tradisjon 5 rullerende tema, og i år var det duket for oppdatering innen CNS tumores og lymfomer med tillegg av to nye tema; «non-melanom hudcancer» og «når legelivet blir vanskelig». Med andre ord et fullpakket og engasjerende program lagt til rette for både faglig og sosial oppdatering i to dager til ende.



MIRA TILSETH
Lege i spesialisering

St Olavs hospital

Patolog Pitt Niehusmann ved Oslo Universitetssykehus startet ettermiddagen med et dypdykk inn i epidemiologi, etiologi og patologi av primære hjernetumores. Hvor man tidligere hadde en morfologisk tilnærming til å klassifisere tumor basert på histologisk utseende har molekylær patologiske markører innledet en ny æra. Nå stilles en integrert diagnose basert på histopatologisk fenotype og molekylær profil, noe som i 2016 resulterte i oppdatert WHO klassifisering av hjernetumores. Det er vist (Reifenberger et al.) at spesifikke mutasjoner ved glioblastom, for eks. IDH1 mutasjon, sier noe om prognose og behandlingsrespons. Dette har ledet til flere spesifikke undergrupper basert på molekylær-patologiske kriterier.

Tidligere var det mer vent-og-se taktikk ved radiologisk lavgradig tumores, etter publikasjon av Jakola et al. i JAMA 2013 anbefaler man nå tidlig kirurgi da det er vist å kunne gi bedre overlevelse. Dette vil si at de fleste får en histologisk diagnose å rette behandlingen etter i videre forløp.

Kjell Arne Kvistad seksjonsoverlege ved nevreradiologisk avd., St. Olavs Hospital ga oss en lærerik innføring i diagnostiske muligheter ved nyere MR teknikker. En utfordrende situasjon er å skille reell progresjon fra «pseudoprogresjon». «Pseudoprogresjon» er et tegn på behandlingseffekt og sees hos ca 30 %

av pasientene med glioblastom som har fått postoperativ radiokjemoterapi. Det oppstår vanligvis 3-4 første mnd etter fullført behandling og vil deretter gå tilbake. Tidsfaktoren er slik viktig for å skille ad de to situasjoner radiologisk.

Jon-Terje Ramm-Pettersen fra nevrokirurgisk avdeling ved Oslo Universitetssykehus gjennomgikk kirurgisk behandling ved primære og sekundære hjernetumores. Vi lærte mulige tilganger for intrakraniell kirurgi, om eloquente områder og at selv hjernestammen ikke lenger er off-limits område for kirurgi. Mulighet for å bevare funksjon veies opp mot viktigheten av radikalitet ved maligne tumores, samtidig vil man noen ganger heller bevare funksjon framfor radikalitet i en klart palliativ situasjon med begrenset forventet levetid.

Kvelden ble rundet av med professor Martin van den Bent fra nevroonkologisk avd, Erasmus Universitetssykehus i Rotterdam. Han tok oss med på en dyptpløyende reise i onkologisk behandling av hjernetumores gjennom tidene. Fra «blind» hjernebestråling før CT-inntoget sent på 70-tallet til nåtidens multimodale behandling som veiledes av molekylær diagnostiske markører. «The new shift» benevnes erfaringen om at et lavgradig gliom i mikroskopet kunne oppføre seg som et høygradig, og at dette kan bla. forklares av tumor heterogenitet og såkalt «cave sampling error» ved biopsi.

Noen utfordringer for framtiden blir å kombinere god livskvalitet med best mulig overlevelse ved å selekttere pasienter som trenger aggressiv behandling samt redusere risiko for seneffekter hos de med lav risiko sykdom. Adjuvant stråleterapi med tillegg av temozolamide (Stupp-regimet) er standardbehandling for glioblastomer siden det i 2005 ble vist å øke 5-års overlevelse fra 2 % til 10 %. MGMT promotor-metylering gir kreftcellene en sårbarhet for alkylende agens og predikerer bedre respons. Og kan man kanskje i framtiden for eksempel utelate strålebehandling hos de som er kjemosensitive?

Videre var det klart for festmiddag og mellom rettene klargjort kahoot-quiz innen tre ulike tema, særdeles fornøylig for både smaksloker og konkurranseinstinkt.

Kristen Marienhagen seksjonsoverlege ved onkologisk avdeling Universitetet Nord-Norge tok opp tråden fra kvelden før og snakket om stråleteknikk ved primære og sekundære CNS-tumores. Stereotaksi av hjernemetastaser er en vanlig rekvisisjon, og det har blitt flere indikasjoner for stereotaktisk strålebehandling, bl.a. av levermetastaser og oligometastaser fra andre karsinomer. Trygg behandling forutsetter nøyaktig inntegning av risikoorganer. Ved adjuvant bestråling er det viktig å ta hensyn til endret anatomi pga ødemutbredelse og tumorreseksjon.

Sesjonen om maligne lymfomer ble innledet av patolog Håkon Hov fra St. Olavs Hospital. Etiologiske faktorer verdt å huske på er en økende andel immunsupprimerte pasienter grunnet transplantasjoner og fremmedlegemer – inkl. kosmetiske

implantater. Klassifikasjon gjøres ut i fra det modningsstadium cellene er i når tumor oppstår, «frozen stage» modell, i tillegg til immunfenotyping og molekylærpatologiske avvik. Men entitetene er ofte ikke klart adskilt og han minnet oss derfor på viktigheten av å fylle ut patologi-remissen adekvat da klinikken kan være den siste nøkkelen for patologen til å stille diagnosen.

Alexander Fosså, overlege ved onkologisk avdeling Oslo universitetssykehus, lærte oss om Hodgkins lymfom, det klassiske eksempelet på sykdom som kan kureres med onkologisk behandling alene. Selv i tidlig stadium behandlet man før pasienten med store strålefelt slik som «kappefelt». Seneffektene av strålebehandlingen ser vi nå etter flere tiår, hvor pasientene bl.a. har en overdødelighet av hjerte-karsykdom på 5-6 % sammenliknet normalbefolkningen. Av hensyn til dette har vi nå både risiko- og responsadaptert behandlingsregimer for å kurere flest mulig, men samtidig gi minst mulig seneffekter for både tidlig og avansert stadium av Hodgkins lymfom. Responsadaptert behandling er en av årsakene til at PET-CT bruk er forventet å øke betraktelig de kommende år.

Non-Hodgkins lymfom ble forelest av Arne Kolstad, overlege ved onkologisk avdeling Oslo Universitetssykehus. En flott og oversiktlig gjennomgang av behandlingen ved typisk indolent og aggressive lymfomer, eksemplifisert av hhv follikulært lymfom og diffus storcellet B-celle lymfom (DLBCL). Rituximab var det store framskrittet de siste 15 år og forbedrer overlevelsen opptil 10 – 20 % ved DLBCL, uten økt toksisitet. Mantelcellelymfom er en undertype som skiller seg ut. Ved aggressiv og omfattende behandling

kan man oppnå langvarig effekt, det er da særlig viktig å oppnå god respons før HMAS. Men ved residiv er prognosen dårlig. En ny potent hemmer av BTK-reseptor (Ibrutinib) har vist å gi opptil 3 års forlenget levetid etter residiv, men er per nå avslått fra Beslutningsforum.

Immunterapi er stadig mer aktuell behandling av maligne lymfomer. PD-L1-hemmer er indisert ved residiv av Hodgkins lymfom og under utprøving ved follikulært lymfom. CAR-T behandling er per nå ikke godkjent av beslutningsforum enda, men forventes å bli aktuelt for pasienter med behandlingsrefraktært DLBCL. Behandlingen består av genterapi på pasientens egne T-celler hvor de transduseres med CD19 reseptor, og har potensiale for kurasjon hos ca 40 %. Her er det viktig som vaktstående å kjenne til risiko for cytokine-release syndrom, som oppstår i alvorlig form hos ca 12 %. Intensivbehandling kan bli aktuelt i forløpet og tocilizumab (IL-6 hemmer) er vist å ha god dempende effekt.

Åse Bratland, overlege ved onkologisk avdeling Oslo Universitetssykehus ga oss en oversiktlig presentasjon av ikke-melanom hudcancer. Et felt hvor en ikke har pakkeforløp og heller intet nasjonalt handlingsprogram å slå opp i. Det er en stor gruppe som ligger på 5. plass over de vanligste kreftformer både hos menn og kvinner, og median alder ved diagnose rundt 80 år. Strålebehandling blir aktuell modalitet når kirurgi er vanskelig enten pga lokalisasjon eller størrelse av tumor. Kurasjonsratene er meget gode for lokaliserte basalellekarsinom (BCC) og plateepitel-karsinom (SCC), hhv 90-95 % og 80-85 %. Palliativ behandling kan være utfordrende i en eldre og komorbid pasientgruppe. Ved avansert basalellekarsinom kan

Hedgehog-hemmeren vismodigib gi respons hos > 90 %. Immunterapi er vist å ha effekt i 2. linje for metastatisk Merkelcellekarsinom. SCC har en høy tumormutasjonsbyrde, og en studie publisert i NEJM 2018 (Migden MR et a.l) viste at PD-1 hemmer ga respons hos ca halvparten av pasienter med avansert SCC. Flere studier er nå pågående.

Siste tema for konferansen «når legelivet blir vanskelig» føltes som det viktigste. Treffende i etterkant av den tankevekkende artikkelen «Leger tar livet sitt» i Onkonytt nr. 1, 2019. Psykiater Tron Svagård fortalte oss om tilbudet ved Villa Sana, Modum Bad

«Viktig å ivareta egen helse for å kunne gi best mulig omsorg»

hvor alle leger kan henvende seg når det butter imot. Vi fikk høre to personlige historier om hvordan det er å stå i den følelsesmessige stormen det er å innse at man har gjort en behandlingsfeil med potensielt fatale følger. Som onkologer driver vi med potent behandling i stadig travlere hverdager, og er dermed kanskje ekstra utsatte for å gjøre feil.

OnkoLiS er en nødvendig arena for å bli enda bedre kjent med kollegene fra fjern og nær i sivilt. Slik kan vi tørre å dele og diskutere også de vanskelige opplevelsene som vi alle vil møte på før eller siden.

Avslutningsvis ble vi oppfordret til å huske den reviderte og utvidete Hippokrates-ed om, å ivareta ikke bare pasientens men også vår egen helse og evner for å kunne gi best mulig omsorg til våre pasienter. Vel møtt igjen til neste år!

ANNONSE

ANNONSE

Reisebrev fra American Association for Cancer Research (AACR) 2019

Atlanta, USA – 29.03.19 til 03.04.19

Blant forblåste relikvier fra de olympiske leker i Atlanta i 1996, barket tusenvis av kreftforskere fra hele verden sammen for å løse kreftgåter i slutten av mars i år.



SEBASTIAN MELTZER
Lege i spesialisering og postdoktor
Kreftavdelingen, Ahus

Arets AACR-møte gikk av stabelen i Atlanta, Georgia fra 29. mars til 3. april. Møtet hadde spesielt fokus på angiogenese i kreftsykdom, og markerte en ny rekord med 213 presentasjoner om kliniske studier. Møtet har kanskje en tendens til å stå litt i skyggen av mastodonten ASCO, men trekker årlig allikevel i overkant av 22000 deltakere fra nesten 70 land med interesse for basal, translasjonell og klinisk kreftforskning (www.aacr.org).

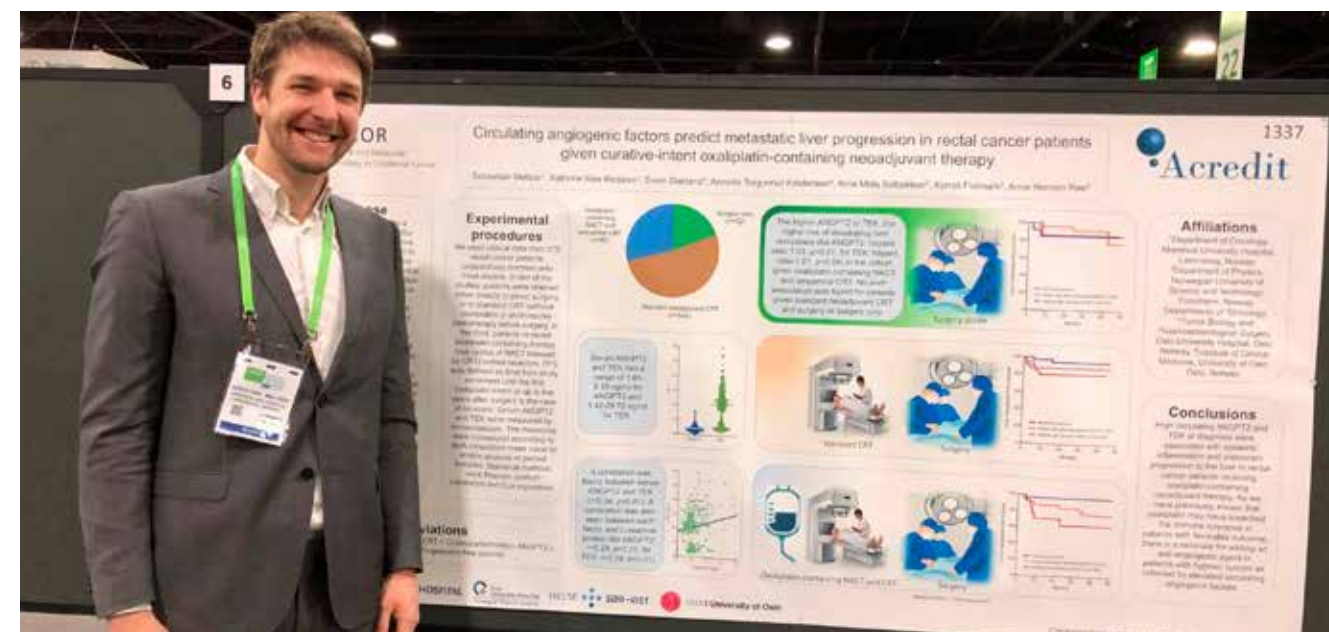
Lokalene, Georgia World Congress Center som er det fjerde største konferansesenteret i USA, med om lag 130.000 kvadratmeter var godt anpasset antall deltakere med plass til mingling, presentasjoner og fastfood i god sørstats-stil. For min egen del var det storheter i onkoimmunologi som Sandra Demaria og Silvia Formenti, eller forfatteren bak den toneangivende artikkelen om MSI-status og immunterapi, Dung Le som trakk oppmerksomheten. Det ryktes også at Tasuku Honjo, fjorårets vinner av Nobelprisen i medisin, ville kunne skimtes blant deltakerne.

ANGIOGENESE OG IMMUNTERAPI

Som de aller fleste har fått med seg, er det store temaet på de aller fleste internasjonale konferanser de siste årene immunterapi. Det diskuteres indikasjoner, effekt-mål, biomarkører, sub-grupper, og ikke minst alle de pasientene som dessverre ikke har noen effekt av immunterapi. Anslagsvis 50-80% av pasienter som faller inn under indikasjonen for behandling med immunterapi responderer ikke på denne behandlingen. Hva kan man gjøre for disse, og hvordan kan man kanskje indusere en effekt for disse pasientene? Som nevnt innledningsvis var hovedtemaet for møtet angiogenese i kreftsykdom. Som vinden blåser, ble det derfor naturligvis fokus på kombinasjonen av angiogenesehemmere og immunterapi.

HVORFOR KOMBINERE

Angiogenesehemmere er nå i daglig bruk i kreftbehandling. De ble introdusert i begynnelsen av millenniet, og bar med seg lovnader om å stabilisere og stoppe kreftutviklingen fullstendig. Gjennom å stoppe nydannelsen av blodårer og stabilisere



Presentasjon av poster med tittelen *Circulating angiogenic factors predict metastatic liver progression in rectal cancer patients given curative-intent oxaliplatin-containing neoadjuvant therapy*.

de eksisterende, ville ikke tumoren kunne vokse seg større. Dessverre har det vist seg at effekten i de aller fleste tilfeller var kortvarig. Kreftcellene begynner etter hvert å ta over kontrollen av immuncellene som befinner seg i tumoren, og skaper et immunsuppressivt miljø. På denne måten hopper kreftcellene bukk over mekanismene som blokkeres med angiogenesehemmerene, og på den måten setter hele prosessen i gang igjen. Hypotesen som ligger til grunn for å kombinere angiogenesehemmere med immunmodulerende medikamenter derfor er forlokkende enkel. Klarer man å stabilisere tumor-vaskulaturen, blir tilstrømningen av immunceller, så vel som medikamenter inn i tumor større. Samtidig vil immunceller som eksponeres for immunterapi unnlåte å la seg dempe av det immunsuppressive miljøet i tumoren, og dermed bidra til å opprettholde en effekt av angiogenesehemmerene¹. For eksempel viste en studie publisert i New England Journal of Medicine i 2010 over dobling av effekten av immunterapi for melanompasienter om man la til en angiogenesehemmer (25,1 måneder mot 10,1 måneder progresjonsfri overlevelse)². Eller IMpower150 studien, der immunterapi kombineres med angiogenesehemmere for lungekreft.

Her har midlertidige resultater vist høyere objektiv responsrate for kombinasjonen enn immunterapi alene (63 mot 48 %)³. Angiopoietin-2, et signalprotein som opererer i overgangssonen mellom neo-angiogene og inflammatoriske prosesser ble fremhevet som et potensielt alternativt mål i kombinasjon med immunterapi⁴. Til forskjell fra de første, mest etablerte angiogenesehemmerene, som virker eksklusivt på nydannelsen av blodårer, virker hemmere av angiopoietin-2 både inflammasjonsdempende og angiogenesehemmende. Dette passet svært godt med temaet for min egen presentasjon, som handlet om høye nivåer av nettopp Angiopoietin-2 og behandlingsresistens hos pasienter med endetarmskreft.

POSTER-PRESENTASJON FRA AKERSHUS UNIVERSITETS-SYKEHUS

I et materiale på 275 pasienter med ikke-metastatisk endetarmskreft fra tre kohorter fra Oslo Universitetssykehus – Radiumhospitalet og Akershus Universitetssykehus, demonstrerte vi at økende nivåer av Angiopoietin-2 og reseptoren TEK i serum korrelerer med økende CRP. Pasientene ble enten henvist direkte til operasjon av primærtumoren, eller til neoadjuvant

behandling, bestående av fem uker strålebehandling i kombinasjon med kjemoterapi med kurativ hensikt. Ettersom en av kohortene stammet fra begynnelsen av 2000-tallet, da man lurte på om det kunne være hensiktsmessig å intensivere den neoadjuvante behandlingen, for muligens å kunne redusere andelen pasienter som opplevde utvikling av metastatisk sykdom senere, mottok denne gruppen av pasienter i tillegg oxaliplatin under den neoadjuvante behandlingen. Selv om tillegg av oxaliplatin ikke har vist seg å være effektivt, var det overraskende nok her man kunne se den store forskjellen. Pasienter med lave nivåer av Angiopoietin-2 og TEK responderte svært godt på denne tilleggsbehandlingen, og hadde lavere sannsynlighet for å utvikle levermetastaser (3% mot så mye som 25-35% i gruppen med høye nivåer).

ANGIOPOIETIN-2-HEMMER

Flere andre presentasjoner handlet om kombinasjonen av anti-Angiopoietin-2 og anti-VEGF (Bevacizumab) behandling i diverse settinger⁵. Selv om anti-Angiopoietin-2 tidligere har vist seg å være mindre effektivt enn forventet i kliniske studier, for eksempel i brystkreft⁶, glioblastomer⁷



og nyrekreft⁸, har kombinasjonen med anti-VEGF, og diverse cytostatika vist lovende resultater, for eksempel i TRINOVA-1 studien, der man gir anti-angiopoietin-2 i kombinasjon med paclitaxel til pasienter med eggstokkreft⁹. I tillegg er sirkulerende angiopoietin-2 en potensielt prediktiv biomarkør for effekt av immunterapi, der høyere nivåer predikerte dårlig respons for melanompasienter som ble behandlet med immunterapi (12 måneder median overlevelse mot 28 måneder i gruppen med lave nivåer)⁴. Det siste har intensivert jakten på fungerende kombinasjonsstrategier med immunterapi og anti-angiopoietin-2.

LOSARTAN I KREFTBEHANDLING

Rakesh Jain, professoren fra Harvard Universitetet med over 1100 publikasjoner i internasjonale tidsskrift, og en av de største meningsbærende stemmene i anti-angiogenese-forskningen, holdt innlegg om kombinasjonen av noe så enkelt som losartan, en angiotensin II reseptorhemmer som brukes regelmessig i behandling av høyt blodtrykk, med standard

kjemoterapi. Losartan viser seg å ha en anti-angiogen liknende effekt, med normalisering av karveggen med økt oksygenering og tilgjengelighet av tumorrettede medikamenter¹⁰. Tillegg av losartan har vist seg å være effektivt blant annet i behandling av kreft i bukspyttkjertelen¹¹, og man har derfor gått videre med en randomisert kontrollert studie med losartan for denne kreftformen (NCT03563248).

NEUTROFILE SOM DEN STORE STYGGE ULVEN

Innleggene som til slutt viste seg å trekke mest oppmerksomhet, i hvert fall min, handlet om neutrofile granulocytter, eller som Alberto Mantovani kalte dem i sin takkeforelesning for Pezcoller prisen for 2019, «failed macrophages». Neutrofile granulocytter har fått sin renessanse de siste årene, blant annet som prognostisk biomarkør for solide kreftsykdommer¹². Neutrofile granulocytter i sirkulasjonen har vist seg å være en indikator på immunsuppresjon i kreftsykdom, og kan være et slags uttrykk for utmattelse av immunreaksjonen mot kreftceller¹³. I det sukkerfattige, hypoksiske tumormiljøet blir de

neutrofile granulocytterne utdannet til å klare seg på fettsyremetabolisme, og tillegges en immunsupprimerende rolle i tumoren¹⁴.

TILBAKE TIL OSLO

Etter møtet, der man ofte må prioritere hardt mellom de store stjernene, og egen ivaretagelse med pauser, mat og tid til søvn, står jeg igjen med en følelse av utmattelse og tilfredshet, som etter å ha gjennomført et maratonløp. Tankene svirrer i alle retninger, mellom nye potensielle forskningsprosjekter, internasjonale samarbeidsmuligheter eller formuleringer og referanser til artikler på den ene siden, og familie, stabilitet og bakeriet på hjørnet på Adamstuen på den andre siden. Entydige resultater etter en intens uke på konferanse er ofte litt uholdbar til å begynne med, men de små gavene til familien var i det minste en ubetinget suksess.

Referanser:

Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.

ANNONSE

OnkoLiS 2020

30. - 31. Januar

Scandic Oslo Airport

Gardermoen



Norsk onkologisk forening arrangerer OnkoLiS 2020

Mammacancer

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

Rapport fra hospitering ved Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) 21.01.19-25.01.19

UMCG i Nederland (17 millioner innbyggere) startet å behandle pasienter med protonterapi januar 2018. De var det første senteret i Nederland, som per i dag har tre protonsentere som er operasjonelle (de to andre er HollandPTC i Delft med et behandlingsrom og Maastricht kliniken i Maastricht med to behandlingsrom). UMCG er et av de aller første sykehusene i Europa der valget mellom fotonterapi og protonterapi ikke er styrt av pasientens betalingsevne. Derimot er målsetningen å tilby protonterapi til dem som trenger det mest. Motstykket er protonsentre i USA der pasientenes betalingsevne (eller helseforsikring) avgjør om de kan få protonterapi.



EINAR DALE
Overlege

Avdeling for kreftbehandling,
Oslo Universitetssykehus,
Radiumhospitalet



Figur 1. Universitair Medisch Centrum Groningens protonterapisenter.

I Groningen har man to behandlingsrom, og utstyret er levert av belgiske IBA (Ion Beam Applications SA). Vanlig behandlingstid inkludert feltkontrollbilder var 30 minutter (sammenliknet med 15 minutter ved fotonbehandling). De hadde foreløpig ikke tatt i bruk et eget rom for opplegging av pasientene pga god kapasitet (opptrapping av virksomheten). Det vil si at all opplegging av pasientene foregikk inne i behandlingsrommet.

Selve protonterapibygningen var lokalisert ca 300 m fra selve sykehuset der de hadde 8 konvensjonelle lineærakselatorer til fotonterapi. Selv denne relativt korte avstanden gjorde det litt vanskeligere for personell på protonsentret å være med på møteaktivitet på selve sykehuset og vice versa. For øvrig misunte jeg dem et samlet sykehus som er en fjern drøm for oss på Oslo Universitetssykehus.

De hadde behandlet ca 100 pasienter det første året hvorav 50 barn. Målet var å komme opp i 500-600 pasienter i året. For å få refusjon fra forsikringsselskapene til protonterapi i Nederland må det enten foreligge en 1) standardindikasjon eller 2) modellbasert indikasjon. Barn med

kreft og en del voksne med svulster i eller nær sentralnervesystemet, kommer inn under standardindikasjoner. Modellbasert indikasjon vil si at man tar bruk i såkalte NTCP (Normal Tissue Complication Probability) modeller i for å avgjøre om en pasient skal ha protonterapi. Som et eksempel vil man for en hode- halskreftpasient regne ut NTCP for munntørrehet fra både protonterapiplanen og fotonterapiplanen. Hvis forskjellen i NTCP (DNTCP) er større enn 10%, tilbys pasienten protonterapi. Hvis DNTCP er mindre enn 10%, har man vurdert at dette ikke er nok til at pasienten skal behandles med protonterapi. Med NTCP-metoden ligger det an til at 30-40% av hode- halskreftpasienter er kandidater for protonterapi. Foreløpig godkjente modellbaserte indikasjoner i Nederland er hode- halskreft og brystkreft. Man jobber videre for å inkludere andre diagnosegrupper som lungekreft, spiserørskreft, bekkensvulster og lymfom.

UMCG hadde et opptaksområdet på ca 3 millioner innbyggere. De er avhengige av henvisninger fra lokale stråleterapisentere i området. På UMCG opplevde man det som en utfordring å bre ut kunnskap om



Figur 2. Universitair Medisch Centrum Groningen - hovedinngang.

protonterapi og øke viljen til å henvise fra de lokale stråleterapisentrene. Det hadde blitt etablert en egen sikker web-portal der man kunne henvise pasienter. For pasienter med hode- halskreft sjekket lokalsykehuset i en enkel tabell (ut fra diagnose og stadium) om pasienten kvalifiserte for protonterapi. Deretter ble fotonplanen som de ville behandlet pasienten med på lokalsykehuset, sendt til UMCG. På UMCG hadde de tidsfrist til kl 12 neste ettermiddag for å lage en foreløpig protonplan og regne ut DNTCP. Hvis pasienten kvalifiserte for protonterapi, ble vedkommende sendt til UMCG for ny CT planlegging i en spesiell fikseringsmaske. Det geniale her var at de kunne bruke denne fikseringsmasken uavhengig av om det ble protonterapi eller fotonterapi. Dermed var det nok med én CT planlegging på egne pasienter (som ikke ble henvist fra andre steder). I tillegg hadde man et sømløst system for behandling på en fotonterapi maskin i tilfelle nedetid på protonterapiplanlegget.

Ved UMCG hadde man innhentet bivirkningsdata på tilnærmet alle hode- halskreftpasienter siden 2007. Denne databasen har vært verdifull i arbeidet med å utarbeide gode

NTCP modeller. Ved innføringen av protonterapi fortsetter selsagt bivirkningsregistreringen. Så kan man kontrollere at modellene stemmer med virkeligheten. På åpningssymposiet for det danske protonterapisenteret i Aarhus 21. mai 2019 presenterte professor Langendijk fra UMCG deres første data på akutte bivirkninger for hode- halskreftpasienter. Forekomsten av bivirkninger ligger lavere enn predikert fra NTCP modellene for denne kohorten av pasienter. Dette kan tyde på at protonterapi gir en tilleggsgevinst av generelt lave doser til normalvevet utover det NTCP modeller basert på fotonterapi skulle tilsi. Det blir spennende å se mer data fra Nederland på senbivirkninger etter protonterapi.

Alt arbeidet med bivirkningsregistrering og utvikling av NTCP modeller var i tillegg til mye annen forskningsaktivitet. Da det ble bestemt at UMCG skulle få protonterapi, krevde man ledsagende forskningsmidler. Argumentasjonen var at man ikke kunne utnytte potensialet i protonterapi på en kostnadseffektiv måte hvis det ikke ble investert i forskning. Dette er til ettertanke når man ser på utviklingen i Norge.

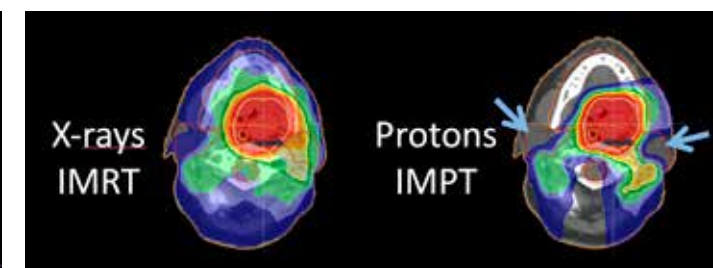
Et annet moment er deres syn på protonterapi og randomiserte studier. I utgangspunktet ser man ikke behovet for randomiserte studier unntatt ved dose-eskaleringsstudier der hensikten er å kurere flere pasienter [2]. I studier der man ønsker å se på reduksjon av bivirkninger, anser man det som avgjørende at det faktisk er signifikante forskjeller mellom proton- og fotonterapiplanen for hver enkelt pasient før randomisering. Hvis ikke ville man risikere å få negative resultater som i en mye omtalt lungekreftstudie [3].

Bruk av NTCP modeller til å finne fram til nederlandske pasienter som har mest nytte av protonterapi, ser ut til å fungere i praksis. Det er godt mulig at framgangsmåten vil komme til nytte også her i Norge.

Takk til professor Johannes A. Langendijk og alle andre ved UMCG, for et meget lærerikt hospiteringsbesøk. Takk til Regionalt forskningsnettverk i stråleterapi (NIRO) for økonomisk støtte til reisen.

Referanser:

Red.anm.: På grunn av tidsskriftets omfang har vi besluttet om å ikke trykke referanselisten i papirutgaven. Den finner du i den elektroniske versjonen av artikkelen på www.onkonytt.no.



Figur 3. Sammenlikning av doseplanbilder (aksiale CT snitt) for fotonterapi (x-rays IMRT) og protonterapi (Protons IMPT) for en pasient med venstresidig tonsille-cancer. Varme farger indikerer høyere doser. Protonterapiplanen gir lavere doser til glandula parotis bilateralt (piler), munnhule, mandibula og områder i nakken i midtlinjen inkludert ryggmargen.



Nasjonalt møte om Malignt Melanom

Trondheim 13. September 2019



ANNONSE

Malignt melanom er blant de kreftsykdommene som øker mest i Norge. Tidlig diagnostikk og behandling er viktig da overlevelse er sterkt knyttet til stadium. Dybdevekst (Breslow tykkelse) og spredning til lymfeknuter er de viktigste prognostiske markører. Norsk melanomgruppe arbeider for å redusere en økende insidens. Her er både informasjons- og holdingskampanjer om solhygiene, bruk av solfaktor og tidlig kontakt ved mistanke om ondartet sykdom viktig. Samtidig er vi opptatt av at nasjonale retningslinjer for behandling av malignt melanom holder høy internasjonal standard.

Norsk melanomgruppe inviterer derfor til et nasjonalt møte om malignt melanom. Målgruppen er blant annet allmennleger, onkologer, kirurger, plastikkirurger, hudleger og radiologer. Målet er å lære om epidemiologi, diagnostikk, primærbehandling, behandling av utbredt sykdom og follow-up. Sentrale aktører i Norge og Danmark er med som foredragsholdere. Kurset holdes i historiske omgivelser i Erkebispegården med Nidarosdomen som nærmeste nabo. Kurset er lagt til en fredag slik at man har mulighet til å kombinere faglig påfyll med å utforske Trondheim som tilbyr historiske bygninger, museer og et utall av overnattingsteder, spisesteder og forretninger i gangavstand fra konferansestedet. Endelig program med foredragsholdere vil bli sendt ut i god tid før kursstart.

Velkommen til en utbytterik dag i Trondheim.

Nasjonalt møte om malignt melanom

Arrangør: Norsk Melanomgruppe
Sted: Erkebispegården, Trondheim
Tid: 13. september 2019 Fra kl 10-17
Pris: 2600,- inkl. lunsj, kaffe/te og frukt

Det er søkt godkjenning for valgfritt kurs og etterutdanningskurs i allmennmedisin, kirurgi, dermatologi og venerologi, radiologi, nukleærmedisin, samfunnsmedisin, ØNH, plastikkirurgi og onkologi. Kurs DNLF nr:

Program:

- Forebygging /epidemiologi melanom/solingsvaner
- «Bruk av en modifisert Health Beliefmodell for å undersøke faktorer som påvirker nordmenns solingsatferd»
- Tidlig diagnostikk av melanom
- Vaktpostlymfeknutediagnostikk og bruk av MDT i klinisk beslutning
- Hva er optimal bruk av immunterapi?
- Metastasekirurgi
- Bruk av PET-CT i staging og kontroll melanom
- Stråleterapi ved hjernemetastaser
- Follow-up av melanom

For mer informasjon og påmelding, ta kontakt med Jarle.karlson@stolav.no eller Ragnhild.Telnes@stolav.no

Påmeldingsfrist 4. september 2019

Onkologi: godkjennes med 6 timer som valgfritt kurs for leger i spesialisering og for spesialistenes etterutdanning.

Kurs DNLF nr: 33569

Nytt fra NGICG

I dette nummeret av Onkonytt kan dere lese om NGICGs historie, og om hvordan ildsjeler i det gastro-onkologiske/kirurgiske fagmiljøet i Norge har bidratt til at vi i dag har en oppegående faggruppe for gastrointestinal cancer som helsemyndighetene forholder seg til.



EVA HOFSLID
Leder NGICG

N GICG (Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe; Norwegian Gastrointestinal Cancer Group) arbeider for å utbre kunnskap om og interesse for gastrointestinal cancer, herunder å bidra til forskning og forbedring av diagnostikk, utredning, behandling og oppfølging av pasienter med slik kreftsykdom. NGICG er organisert med et styre og tre faggrupper: NGICG-ØV (øsofagus og ventrikkel), NGICG- HPB (lever, galleveier, pankreas) og NGICG-CR (colon og rektum). Styret består av representanter fra gastrokirurgi og gastroonkologi fra de fire helseregionene samt lederne av de tre faggruppene, og en representant fra Kreftregisteret.

Styret arbeider med offentlige myndigheter og andre organisasjoner for å fremme sine synspunkter ifølge organisasjonens målsetting. Av aktuelle saker kan nevnes:

Pasientforening for tarmkreft: Styret jobber nå sterkt for å få opprettet en pasientforening for tarmkreft. Det er et tankekors at denne store pasientgruppen (tarmkreft er nest hyppigst av alle kreftformer) ikke har sin egen pasientforening. Tarmkreft er nok litt mer tabubelagt enn andre kreftformer, og pasientgruppen fortjener en oppegående interesseforening. Økt fokus kan på sikt også bidra til mer forskning og kunnskap.

Bekymring rundt operasjonsteknikken taTME: En annen viktig sak inneværende år har vært NGICGs bekymring rundt operasjonsteknikken taTME (transanal

total mesorektal excisjon) ved kirurgisk behandling av pasienter med rectumcancer ved norske sykehus. Dette på bakgrunn av foreløpige rapporter om bruk av denne teknikken på noen norske sykehus som gir grunn til bekymring når det gjelder komplikasjoner og onkologisk resultat. Prosedyren ansees som svært kompleks og krever strukturert opplæring og god kvalitetssikring. Hensikten med teknikken er å unngå permanente kolostomier ved å muliggjøre en lav anastomose til analkanalen. NGICG-CR har etter grundig diskusjon kommet frem til at vi vil fraråde bruk av taTME i Norge inntil følgende forutsetninger er etablert: 1) et nasjonalt program for systematisk opplæring og trening av kirurger i denne teknikken. 2) en nasjonal prospektiv studie som inkluderer alle pasienter som skal behandles med denne teknikken.

Imunterapi (sjekkpunkthemmere) for MSI mCRC: NGICG-CR jobber aktivt for at den lille gruppen (om lag 5%) av metastatisk CRC pasienter som har en MSI svulst skal få tilgang til immunterapi.

Handlingsprogrammer: En viktig oppgave for NGICG er selvsagt å bidra til at Helsedirektoratets handlingsprogrammer for kreftsykdommer innen fordøyelses-systemet er oppdaterte og korrekte. NGICG har ansvaret for mange handlingsprogram, og vi tilstreber jevnlig (vanligvis årlig) oppdatering av disse. Vi opplever dessverre at tida Helsedirektoratet bruker på godkjenning av den reviderte utgaven tar lang tid. Faget er i stadig endring, så

hvis retningslinjer skal ha en funksjon er det selvsagt en forutsetning at handlingsprogrammene er oppdaterte. I dag er det 6 handlingsprogram som er offisielle og som er publisert på Helsedirektoratets hjemmeside: spiserør, magesekk, tynntarm, tykk-og endetarm, anal og bukspyttkjertel. Foreløpig har direktoratet ikke prioritert å opprette offisielt handlingsprogram for lever og galle, men NGICG-HPB har utarbeidet retningslinjer og disse er publisert på NGICGs hjemmeside.

Fagmøter: NGICGs styret har i mage år arrangert et nasjonalt fagmøte om våren (Vår møte). De siste årene har møtet vært arrangert i samarbeid med Norsk forening for gastrointestinal kirurgi (NFGK), og oppslutningen om

møtene har vært stor. Hovedtanken er å gjenspeile den multidisiplinære tankegangen vi jobber etter. Dessverre måtte møte i 2019 avlyses pga. for få påmeldte. Årsaken til lav oppslutning dette året vet vi ikke. Tema for årets møte var øvre GI med fokus på lever, galle, pankreas. I tillegg til Vår møte er styret ansvarlig for det faglige innholdet ved NGICGs parallellsesjon under Onkologisk Forum der vi det siste året har jobbet under fanene: «What do we need to know, what do we want to change, what do we want to find out».

Forskning: NGICG-HPB har initiert studien Norwegian Pancreatic Cancer Trial (NorPACT) - 1 der det randomiseres mellom neoadjuvant kjemoterapi før pankreaskirurgi

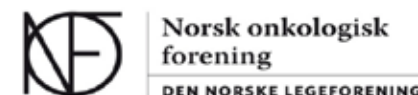
eller kun kirurgi. Inklusjon startet i november 2016. NGICG-CR har initiert NORWAIT studien: «Watch and Wait» After Neo-adjuvant Chemoradiotherapy for Primary Locally Advanced Rectal Cancer. Studie på rectumcancer som får neoadjuvant kjemoterapi og som går i komplett remisjon. Inklusjon startet i januar 2018.

Nasjonale kvalitetsregistre: dette er en viktig oppgave NGICG jobber kontinuerlig med.

For mer informasjon og Oversikt over styremedlemmer og medlemmer i faggruppene: vises det til vår hjemmeside: <https://ngicg.no/>

«Helsedirektoratet bruker for lang tid på godkjenning av reviderte handlingsprogram»

Årets Onkolog 2019



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

Ekspertpanelet

Nasjonalt organ for rådgiving ved alvorlig livsforkortende sykdom



HALFDAN SØRBYE
Leder Ekspertpanelet

STATUS ETTER 6 MÅNEDER

Ekspertpanelet kan gi pasienter med alvorlig livsforkortende sykdom en vurdering om det finnes etablert behandling, studier eller utprøvende behandling utenom studier (såkalt off-label) som er aktuell for pasienten i Norge eller i utlandet. Ekspertpanelet er tenkt som et ledd i et pasientorientert helsevesen. Det er helseforetaket i samråd med pasienten som avgjør om behandlingsrådet skal følges. Panelet kan ikke gi råd om behandling som er under vurdering hos Nye Metoder eller har fått avslag i Beslutningsforum. Panelet består av 8 medlemmer og har knyttet til seg 24 faste eksterne eksperter. Panelet har nå vært i drift i 6 måneder og begynner å få noen erfaringer.

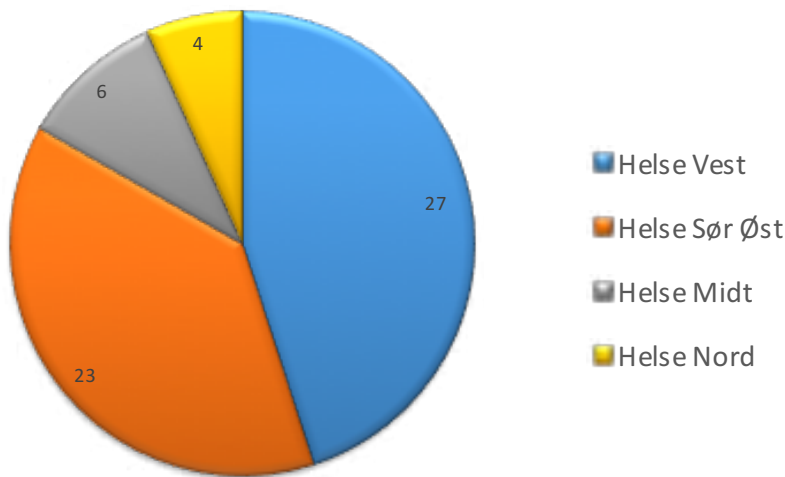
Ekspertpanelet har behandlet 60 saker, i hovedsak fra Helse Vest og Helse Sør Øst. Pasientene har vært unge, median

alder har vært 51. Median svartid har vært 6 dager. 59 av sakene omhandlet kreftpasienter. Pasienter med kreft innenfor Gastrointestinal traktus har vært den største gruppen.

I 21 saker ble råd gitt at der ikke var ytterligere behandling å tilby. I 19 saker ble ytterligere behandling anbefalt, ofte var dette er planlagt behandling. Det har vært vanskelig å finne studier som er aktuelle for pasientene. Generelt sett er det få studier i Norge, noen flere i Norden spesielt Danmark. Et problem har vært at mange studier er basert på genmutasjon eller molekylære endringer som krever at det er gjort en NGS testing i forkant, noe som ikke gjøres i det offentlige norske helsevesenet.

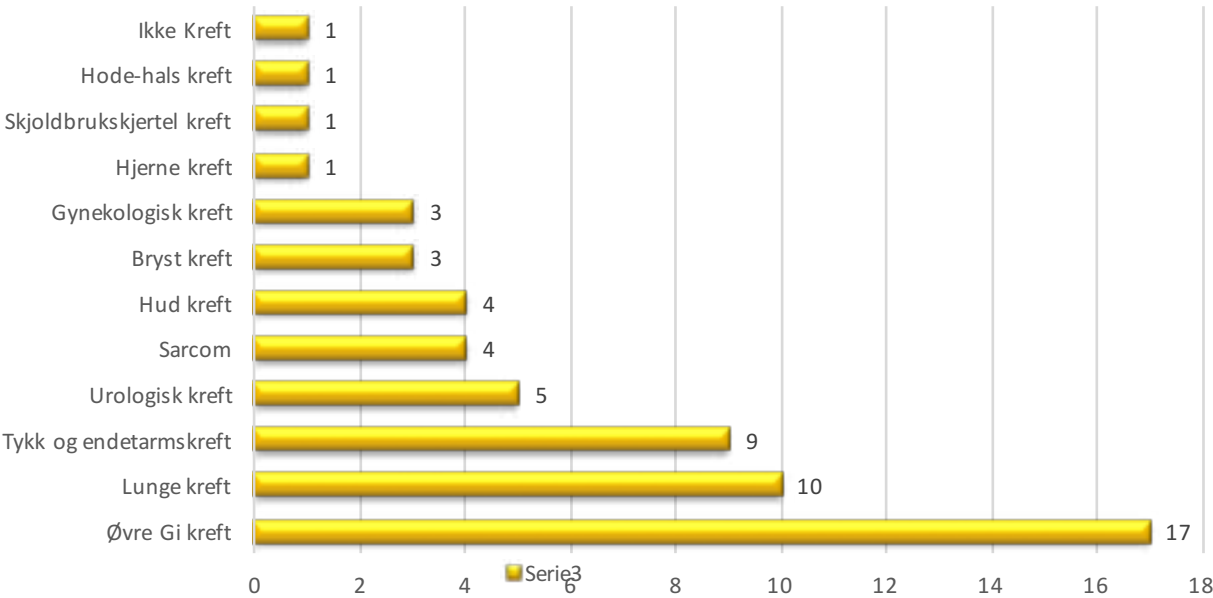
Henvvisning til studier i utlandet er problematisk, da mange sentra ønsker kun deltakelse fra deres egne

HENVISENDE FORETAK



«Vi ser et stort behov for å legge bedre til rette for studier i Norge og tilgang til studier i utlandet»

DIAGNOSER 60 SAKER



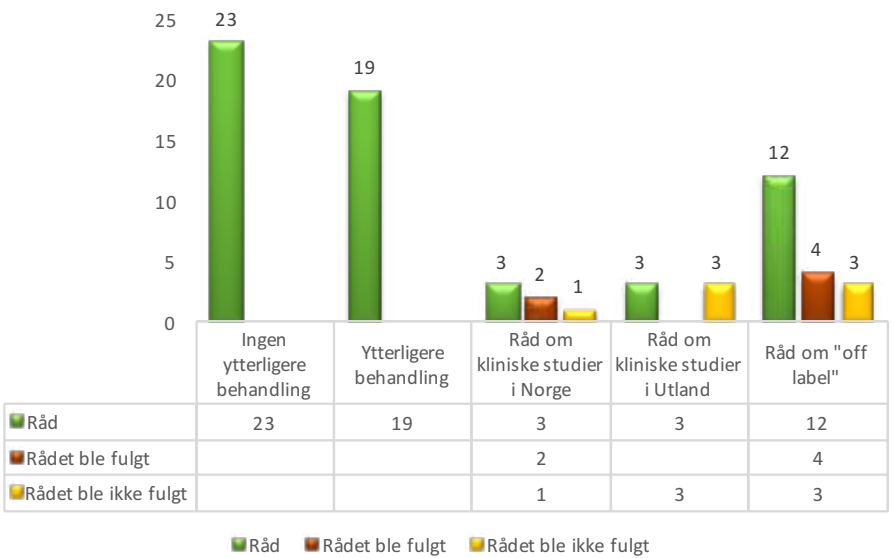
innbyggere. Alle aktuelle studier utenfor Norden har avslått å ta inn norske pasienter pga sponsor kun vil ha pasienter fra eget land (Britiske og Franske stat sponsor i 2 tilfeller). Noen av studiene ville ha medført evnt betydelig kostnader for foretaket, noe som kan være problematisk da det ikke følger økonomiske midler med rådene. De fleste råd om utprøvende behandling i Norge utenom studier (såkalt off-label behandling) har vært

fulgt. De to avslagene om off-label behandling har vært pasienter som har påbegynt behandling privat med dokumentert effekt, men hvor foretakene grunnet likhetsprinsippet ikke vil påta seg å gi behandlingen videre.

Ekspertpanelet har foreløpig rimelig god kapasitet for nye søknader (helse-bergen.no/ekspertpanelet). Det jobbes med å gjøre den elektroniske

henvisingen mindre arbeidskrevende for henviseende lege, og man har bedt RHF om IKT avdelingene kan bistå i dette arbeidet. Man har også bedt RHF om utenlandskontorene kan bistå henviseende lege med logistikken ved en studiedeltakelse i utlandet. Ekspertpanelet ser et klart behov for å legge bedre til rette for flere studier i Norge og om mulig bedre studietilgangen til studier i utlandet.

RÅDENE SOM BLE GITT OG BLE DE FULGT?



Intervju med Grethe Aasved

Onkonytt har møtt administrerende direktør Grethe Aasved ved St. Olavs hospital. Hun har ledet universitetssykehuset siden september 2018 og har tidligere uttalt at hun liker utfordringer. Med andre ord, en dame på rett plass.

VED EVA HOFSLI



Grethe Aasved (64) startet opp som administrerende direktør ved St. Olavs hospital i september 2018.

Hun kom fra stillingen som administrerende direktør i Aleris Helse, hvor hun var i 11 år. Aasved har også vært direktør for samfunnskontakt i Pfizer, generalsekretær for den Europeiske legeforening, vise-president Legeforeningen og leder i Yngre legers forening.

Hun er utdannet fysioterapeut, er spesialist i psykiatri og har erfaring fra indremedisin.

Aasved er gift og har tre barn.

Endringstakten. Det er svaret når vi spør om hva som er den største utfordringen som dagens helsevesen står overfor. Det mest utfordrende for St. Olavs hospital, som for resten av helsetjenesten, er hvordan vi klarer å tilpasse oss endringene like fort som de faktisk skjer. Tenk på de demografiske endringene og den medisinske og teknologiske utviklingen. Det er en forutsetning for å takle dette at vi rigger oss på nye måter.

Går det tregere i det offentlige helsevesenet?

– Jeg synes ikke det er så stor forskjell. Det er kanskje lettere å ta raske beslutninger i det private, men det tror jeg handler mer om størrelsen enn de faktiske mulighetene. Private sykehus er mindre. Det er kortere vei fra idé til beslutning. Likevel erfarer jeg så langt at det er mulig å få til ting raskt i et stort offentlig sykehus hvis det er godt begrunnet og godt forankret. Et eksempel er budsjettbehandlingen vi hadde før jul der vi fikk på plass til en del omfattende endringer begrunnet i omstillingsbehov i driften, sier Grethe Aasved. – Investeringer som disse er veldig viktige for en mer kostnadseffektiv og tilpasset drift i årene som kommer.

Samtidig peker hun på økonomistyringen, med trykk på styringen.

– Vi er mer kortsiktige i det offentlige. Private bedrifter kan tenke mye mer langsiktig. Hvis det er investeringer som åpenbart er lønnsomme på sikt, så er det ikke økonomiske stoppere på samme måten.

Pakkeforløpene bidrar til raskere behandling, men fungerer de etter hensikten?

– Jeg har stor tro på effekten av pakkeforløpene. De er viktige for pasientene, og pasienttilfredshet har vært min ledetråd gjennom hele karrieren. Som direktør i Aleris Helse var jeg med å bygge opp Aleris Kreftsenter etter pakkeforløpsmodellen. Vi var tidlig ute, og før det offentlige. På St Olav er vi i snitt bedre enn kravene, men dukker vi ned i tallene, ser vi at vi ikke er gode nok på alle områder. Det varierer for mye. Da går alarmen hos meg. Slik skal vi ikke ha det, og jeg setter mye inn på at vi skal organisere driften slik at vi leverer innenfor det som kreves, sier sykehusdirektøren. Hun bruker kapasitetsproblemene på CT og MR som eksempler. Vi må finne løsninger på kort og lang sikt for at dette ikke skal være flaksehalen.

Klarer vi å ta ansvar for pasienten gjennom hele forløpet?

– Ja, det mener jeg, men det blir veldig viktig at vi sørger for å ha rett kompetanse på rett plass. Det store bildet forteller oss at det for eksempel blir mangel på sykepleiere i årene som kommer. Det betyr at vi må være i forkant å se på hvordan vi for eksempel kan ta inn flere helsefagarbeidere. Støtte til høyt utdannet helsepersonell er viktig for pasientflyt og kvaliteten i de tjenester vi leverer, mener Aasved.

Pakkeforløp hjem er under planlegging. Hva mener du om det?

– På samme måte som for andre diagnosegrupper, blir det viktig å

finne gode samarbeidsformer med kommunehelsetjenesten. Vi får flere og flere langtidssyke kreftpasienter som skal leve med sykdommen. Det krever et godt samspill mellom nivåene, mener Grethe Aasved, og peker på at Helseplattformen gir nye muligheter her.

Helseplattformen er en storsatsing i Helse Midt-Norge. Hva blir den største gevinsten?

– Å være med å utvikle og ta i bruk en helt ny og moderne journalløsning gir stor mening. Vi skal innføre et system som gjør det enklere og bedre; både for pasienter og for helsepersonell. Å lykkes med dette er ikke bare viktig for regionen, men for hele det norske helsevesen, mener Aasved. Hun er engasjert i den nye pasientjournalen og sier at Helseplattformen var en av de viktigste grunnene til at hun ønsket seg til direktørjobben i Trondheim.

– I dag er det vanskelig for pasienter og helsepersonell å få rask tilgang til all informasjon de trenger. Nå skal vi over på en plattform der kommunehelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten bruker samme journalløsning. Det er åpenbart at dette er viktig, både hva angår pasientsikkerhet og ressursbruk. I tillegg skal løsningen tilby en egen pasientportal. At det nå legges til rette for at pasientene kan bli mer involvert i egen helse er noe av det aller viktigste og i tråd med forventningene og samfunnsutviklingen.

Private sykehus har også en plass i kreftbehandlingen. Hvilke tanker har du om det?

– Jeg mener det er viktig med et privat innslag i helsevesenet, men det er viktig at samhandlingen mellom offentlig og privat sektor skal være faglig

«Endringstakten den største utfordringen i dagens helsevesen»

forankret og ikke bare en økonomisk avtale. Derfor mener jeg det er viktig at de offentlige sykehusene er med på å definere hva som trengs av tjenester utenfor det offentlige. I tillegg har private sykehus en rolle utenfor det offentlige systemet; tilbudet om nye kreftmedisiner et eksempel på hvordan de private sykehusene bidrar til å utvikle tjenesten ved å utfordre systemet.

Beslutningsforum bestemmer hvem som skal få de nye kreftmedisinene. Har vi en optimal ordning?

– Prinsipielt er det en bra ordning. Beslutningsforum har tilgang til den siste kunnskap og kan gjøre kost-nytte-vurderinger. Utfordringen er imidlertid at ordningen er basert på tradisjonell tenking i medisinen, bygget på at alle pasienter har lik effekt av et medikament; at vi behandler diagnoser og ikke pasienter. Men slik er det jo ikke, og det blir stadig tydeligere at hver pasient i prinsippet bør ha sin individuelle kost-nytt-vurdering, hvis jeg skal sette det på spissen. Og dette er ikke beslutningsforum rigget for. Det betyr at en livsviktig behandling som vil redde livet for noen pasienter, aldri vil bli vurdert som god nok i en kost-nytte-sammenheng. Det er dette som er dilemmaet. Vi trenger med andre ord nye tilnærminger.

Er du bekymret for et todelt helsevesen?

– Vi har – og har lenge hatt – et todelt helsevesen hvis man definerer det i forhold til lik tilgang til helsetjenester, uavhengig av bosted, nettverk og økonomi. Men jeg tror det er en avsporing å diskutere dette; utfordringen er liten. Man bør heller ha fokus på hvilken nytte det kan ha. Det er for eksempel viktig at det settes

dagsorden knyttet til urimeligheter. Men det må aldri være tvil om at vi skal ha en stor og kompetent offentlig helsetjeneste.

Hvordan skal flere kreftpasienter inkluderes i kliniske studier?

– Jeg ønsker meg mange flere kliniske studier. Det gir kunnskap og muligheter, og vi må snu trenden med færre deltakere i slike studier. Her kan vi samarbeide tettere med helsenæringen. Vi må synliggjøre vår interesse og være et attraktivt sted å starte studier.

Men onkologene opplever at de er på et presset fagområde. Flere pasienter og nye krav. Bør det ikke tilføres mer ressurser?

– Det er lett å forstå denne bekymringen. Jeg ser det også. Men jeg ser også tilsvarende utfordringer innen andre fagområder. Det er mulig å oppbemanne, men med den ressursituasjonen vi har i sykehusene må vi se vår samlede kapasitet i forhold til de samlede behov. Vår felles oppgave er å se på hvordan vi kan finne de beste måtene å bruke den totale kompetansen på. Jeg tror blant annet at vi kan få mer ut av legers og sykepleieres kompetanse og arbeidstid ved å ansette flere helsesekretærer og helsefagarbeidere. Vi må også hele tiden spørre oss om bemanningen kontinuerlig tilpasses endrede pasientstrømmer og pasientforløp.

Her kommer også integrasjonen med NTNU inn. Vi har unike muligheter i Trondheim. Vi bor side om side i det nye sykehuset og mye ligger til rette for at vi kan dra enda mer nytte av dette «samboerskapet». Her skjer det mye spennende, men vi har nok ikke tatt ut det fulle potensialet enda.

Til våre annonsører og støttespillere

Takk for at dere annonserer i Onkonytt.
Deres bidrag er en forutsetning for at
bladet kan gis ut i sin nåværende form.

Onkonytt har med årene gjennomgått betydelige forbedringer, både layout- og innholdsmessig. Opplaget er nå på 800 og vi sender 2 utgaver, hver på rundt 100 sider, per nr til alle norske onkologer.

Redaksjonen får mange positive tilbakemeldinger fra våre lesere og registrerer også en stadig økende trafikk på nettutgaven (onkonytt.no).

Bladet har også blitt oppfattet som interessant for de offentlige organer NOF samarbeider med.

Vi håper på fortsatt godt samarbeid i tiden som kommer!

Mvh Redaksjonen



ANNONSE