

Nytt om behandling av lungekreft

s. 16–24

Helseøkonomi

s. 62–71

Reisebrev fra Australia og CERN

s. 74–81

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening | • 2014

Årgang 12



Annonce

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening

REDAKTØR

Stephanie B. Geisler,

Spesialist i onkologi,

T: 48045098 / stephanie.b.geisler@gmail.com

René van Helvoirt

Spesialist i onkologi, Sørlandet sykehus

rene.helvoirt@sshf.no

Eva Hofsli

Spesialist i onkologi, overlege St. Olavs Hospital,

førstemanuensis NTNU

eva.hofsli@stolav.no / eva.hofsli@ntnu.no

STYRET I NORSK ONKOLOGISK FORENING

Stein Sundstrøm, leder St. Olavs hospital (Helse Midt)

Anne Turid Bjørnevik, Haukeland, HUS (Helse Vest)

Arne Berg, Drammen (Helse Sørøst)

Stein Sundstrøm, St. Olavs hospital (Helse Midt)

Thomas Kilvær, UNN (Helse Nord)

Andreas Stensvold, OUS (Helse Sørøst)

SPESIALITETSKOMITÉEN I ONKOLOGI

Ingvald Mjaaland, SUS

Jarle Karlsen, St. Olavs hospital

Stein Kvaløy, OUS

Olav Yri, AHUS

Line Sagerup Bjordal, (YLF representant) SUS

Innlegg bes sendt elektronisk i word-format
til Stephanie Geisler

Forsidebildet er tatt av Conny van Helvoirt.

Innhold

Redaktørens spalte	5
Lederen har ordet	7
Diagnostikk	
MR scanning, del I: Historie, virkningsprinsipp, T1 og T2 weighted imaging, signallokalisasjon og kontrast FACBC PET/CT ved cancer prostata	8 14
Klinikk	
Nytt om systemisk lungekreftbehandling	16
Strålebehandling ved lungekreft, en god historie likevel	21
Vurdering og behandling av gamle kreftpasienter	26
Helsetjenester for kreftoverlevende – trenger vi det?	28
Adaptiv stråleterapi	32
Forskning og disputaser	
Doktorgrader	36
PI3K-Akt-mTOR signalering og anthracyclinresistens	42
CCBIO satser på biomarkører	46
AXL – et potensielt mål innen kreftbehandling?	48
Utdanning, møter og konferanser	
Spesialitetskomiteene	50
OnkoLiS 2014 med CNS-tumores og lymfomer på agendaen	52
Annual meeting of the Scandinavian Society for Head and Neck Oncology (SSHNO) Stockholm 20.–21. mars 2014	54
Folkehelse, helseøkonomi og politikk	
Global helse og onkologi	56
Norge på føflekketoppen	60
Bør ny kreftbehandling tas i bruk?	
- Helseøkonomiske analyser i prioriteringsdebatten	62
Politikk kamuflert som vitenskap	66
Vurdering av kostnadseffektivitet av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten	70
Reisebrev	
Reisebrev fra Down Under	74
En "pilegrimsferd" til partikkelfysikkens Mekka: CERN	78
Intervjuer	
Kjell Magne Tveit	82
Gunnar Tanum	84
Kurs, nominasjoner og stipender	86

Annonce

Redaktørenes spalte

I disse dager har de første vurderingene fra det nye systemet for metodevurdering blitt sendt ut, og innen dere holder dette nummeret i hendene har også fagdirektørene ved RHFene tatt stilling til hvilke av de nye kreftmedisinene onkologene skal kunne bruke. Dette er en ny realitet å forholde seg til, og ikke noe vi har lært gjennom vår spesialistutdanning. Helseøkonomiske vurderinger blir en del av vår hverdag, og onkologene vil være de som må forklare pasientene hvorfor en behandling brukes eller ikke brukes. Redaksjonen i Onkonytt har derfor bedt forskjellige aktører med kunnskap på feltet om å bidra i dette nummeret av Onkonytt. Vi i redaksjonen er sikker på at dere synes dette er nyttig lesing.

Også i dette nummeret av Onkonytt har vi fått inn mange

flotte bidrag av fagpersoner, og vi i redaksjonen vil gjerne takke alle forfatterne for innsatsen. Vi har aldri hatt en Onkonytt utgave tykkere enn denne. Hvis vi fortsetter på denne måten, går vårt tidsskrift en lys fremtid i møte! Fra høsten av kommer vi oss også på nett med Onkonytt med link via onkologi.no, slik at artiklene vil være lettere og varig tilgjengelig. Dette gjøres i tett dialog med NOF styret og vi kommer med mer informasjon i neste nummer.

På vegne av NOF vil vi gjerne reklamere for muligheten til å få fagstipend og ESTRO kurs stipend for individuelle medlemmer og til å få faggruppe stipend for onkologiske faggrupper. Annonsene finner du i dette bladet. Og 20.09 er fristen for innmelding av nominasjoner for Årets onkolog 2014.

Snart står sommeren for døren og vi ønsker alle en riktig god og velfortjent sommerferie.

Så håper vi på et fortsatt godt samarbeid og at vi kanskje sees på Onkologisk Forum?

Stephanie, René og Eva

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

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

Eva Hofslis
Spesialist i onkologi,
overlege St. Olavs Hospital,
førstemanuensis NTNU
eva.hofsli@stolav.no,
eva.hofsli@ntnu.no



Stephanie Geisler



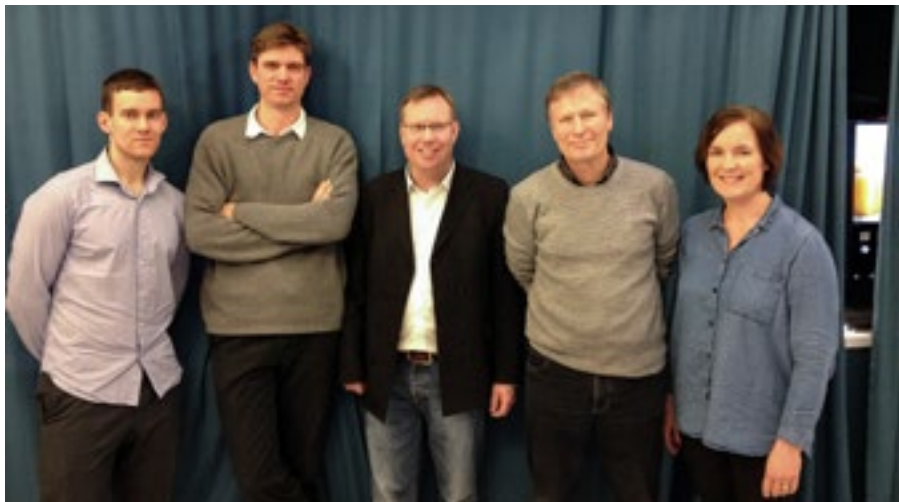
René van Helvoirt



Eva Hofslis

Annonse

Annonce



NOF styret fra v.: Thomas Kilvær (LiS PhD, UiT), Arne Stenrud Berg (overlege PhD, Vestre Viken HF, Drammen), Andreas Stensvold (overlege PhD, OUS-Radiumhospitalet), Stein Sundstrøm (overlege dr. med, St Olavs Hospital), Anne Turid Bjørnevik (overlege Haukeland Sykehus).

Kjære kollega!

Et nytt nummer av Onkonytt foreligger. Stor takk til redaksjonen Stephanie Geisler, René van Helvoirt og Eva Hofslis som gjør at bladet kommer ut. Styret får tilbakemeldinger på at NOF sine medlemmer setter pris på bladet. Et eget tidsskrift for en liten forening som NOF er ingen selvfølge. Av andre fagmedisinske foreninger i Dnlf er det kun de "store" som evner å ha et eget medlemsblad. Utgivelse av Onkonytt gjør seg ikke selv. Det er viktig at vi alle bidrar. Fagartikler, fagmedisinske artikler eller hverdagsartikler relatert mot onkologenes arbeidssituasjon er alle velkommen.

Endringen i LMI per 01.01.12 ved at leger ikke lenger inviteres av farmasøytiske firmaer til kongress reiser har medført en reduksjon i antall deltagende norske onkologer på onkologiske kongresser. NOF har derfor tatt initiativ til å forenkle påmelding og organisering av kongress deltagelse og har inngått en avtale med "Congress Partner" (roar@congresspartner.no) som er et norsk firma som tilrettelegger dette. Fra NOF er det i vinter gått ut mail til medlemmer om årets ASCO og muligheter for påmelding gjennom dette firmaet. Firmaet tar sikte på å tilrettelegge påmelding til både generelle onkologiske kongresser og mer fagspesifikke onkologiske kongresser. Ut fra

kvalitetssikring av stipulerte utgifter til årets ASCO via firmaet, tar de ingen ublu pris. Fordelen med påmelding gjennom Congress Partner er forenkling for den enkelte samt at norske deltagere blir innkvartert på samme hotell. Det sosiale aspektet blir trolig på denne måten bedre ivaretatt.

Klinisk onkologi har vært gjennom en utrolig utvikling de siste 10 år ved at persontilpasset kreftbehandling nå ikke lenger er kun for de få. Anbefaling om molekyllær testing av tumorvev fra den enkelte pasient inkorporeres i mange handlingsprogrammer og gjør at spesifikk behandling blir aktuelt for flere. Nye medikamenter blir registrert i stadig økende antall, med høy pris. Majoriteten har indikasjon ved avansert sykdom og kan gi pasienten noen måneders forlenget levetid. Det er ikke til å undres at pasienter i en utfordrende situasjon vil ha tilgang på de mest effektive medikamenter. Dagens system som medfører opp til flere måneder, evt år før godkjenning foreligger, er utfordrende for den legen som sitter overfor pasienten. Bruk av nye medikamenter før godkjenning og inkorporering i et nasjonalt handlingsprogram vil ha økonomisk konsekvenser for avdelingen og tilhørende HF. Dagens Medisin er kanskje den aktør som best har satt fokus på disse

problemene i helse-Norge. Verken HOD eller Legeforeningen har evnet å formidle kompleksiteten på en forståelig måte. Om det nye systemet for metodevurdering med mer beslutningsmyndighet delegert til RHF-ene vil gi en raskere avklaring gjenstår å se. Det er et overordnet mål om likebehandling i alle helseregioner. Selv om man som kliniker blir utfordret i forhold til bruk versus ikke-bruk av nye medikamenter, er det likevel et privilegium å ta del i utviklingen. Det gjelder å ha tunga rett i munnen for å ha oversikt over alle nib'er og mab'er som kommer, og gjør at vi må være faglig oppdatert. Et mål bør være at flere deltar på internasjonale kongresser. Behovet for onkologer er stort. Unge leger som begynner i onkologi i dag bør neppe bekymre seg for fremtidig jobb. Ha en fortreffelig sommer.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk Onkologisk Forening*

MR scanning, del I:

Historie, virkningsprinsipp, T1 og T2 weighted imaging, signallokalisasjon og kontrast

Av René van Helvoirt, Spesialist i onkologi
Sørlandet sykehus

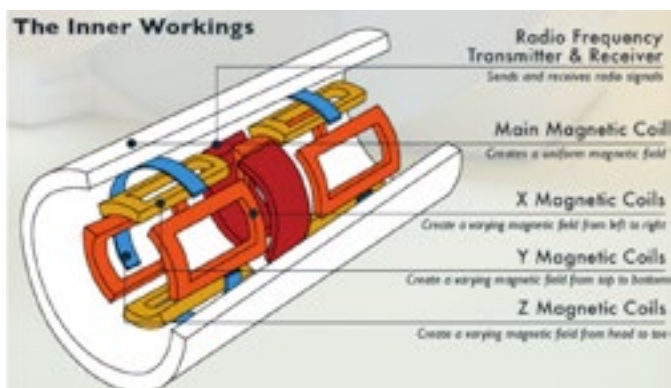
Magnetic resonance imaging (MRI / MR) spiller en stadig økende rolle i kreftdiagnostikk, stråleterapianlegging og i oppfølging av behandlede pasienter. Kunnskap om teknikken er dermed meget viktig for alle leger som behandler kreftpasienter. I denne første delen om MR forklares virkningsprinsippet og det omtales standard billedfremstilling med T1 weighted imaging og T2 weighted imaging, pulsskvenser, hvordan MR signalet lokaliseres og bruk av MR kontrastmidler. Del 2 som kommer i desemberutgaven av Onkonytt, vil ha fokus på avanserte MR teknikker: diffusion weighted imaging (DWI) og diffusion tensor imaging (DTI) (i samarbeid med Prof Thierry Huisman, Johns Hopkins), perfusion imaging og functional imaging.

Historie

MR historien begynner tilbake i 1946 da magnetisk resonans (se neste avsnitt, virkningsprinsipp) ble oppdaget av Felix Bloch (Stanford University) og Edward Purcell (Harvard University). De fikk tildelt Nobelprisen i fysikk i 1952. I 1952 produserte Herman Carr ved Harvard University det første dimensjonale MR bildet. I årene fram til 1970 ble magnetisk resonans scanning brukt for kjemisk og fysisk undersøkelse av molekylstrukturer. I 1971 fikk Raymond Damadian, en armensk-amerikansk matematiker og lege som var professor ved Downstate Medical Center, University of New York, en artikkel publisert i Science om eksperimenter som viste at resonans egenskaper fra tumores var ulike resonans egenskaper fra friskt vev. Den første MR undersøkelsen av et menneske ble utført av han i 1977, og det tok nesten 5 timer å produsere ett bilde. Hans imaging teknikk viste seg å være vanskelig å bruke i praksis og det var Paul Lauterbur ved University of Illinois og Peter Mansfield ved University

of Nottingham som utviklet teknikken som fremdeles brukes den dag i dag. Lauterbur og Mansfield fikk tildelt Nobelprisen i fysiologi og medisin i 2003. Damadian protesterte for øvrig kraftig mot tildelingen og påsto at det var han som hadde funnet opp MR og at Lauterbur og Mansfield bare hadde finpusset teknikken.

En MR maskin (figur 1) består av en hovedmagnet spol, tre orthogonal orienterte såkalte gradient spoler (x, y og z) og en radiofrekvens (RF) spol. Ved å slå på strømmen i hovedspolen, dannes det tilnærmet homogent magnetiske hovedfeltet. Dette feltet står på kontinuerlig. Gradientspolene befinner seg innenfor hovedspolen og slås på intermitterende for å danne spesifikke endringer i hovedfeltet. Disse endringene er nødvendige for å kunne lokalisere MR signalet. RF spolen brukes for å eksitere kroppsområdet som ønskes undersøkt og for å fange opp MR signalet.



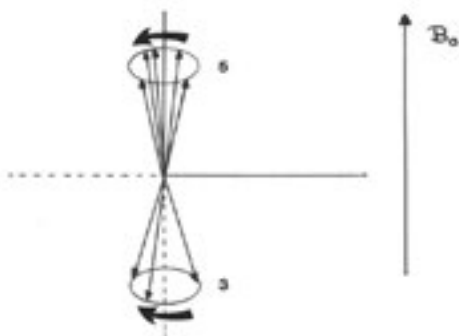
Figur 1: MR, konstruksjonsprinsipp



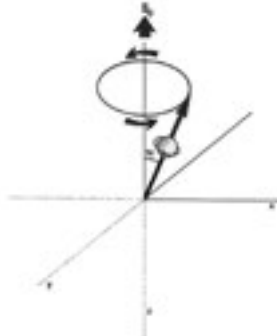
Figur 2: Proton i spin som genererer et lite magnetisk felt



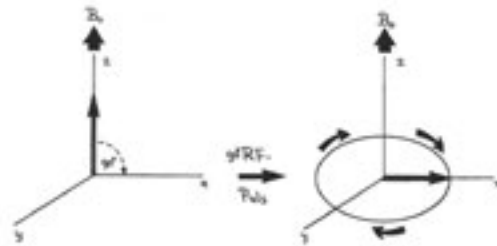
Figur 3: Protoner utenfor et magnetisk felt (til venstre) og innenfor (til høyre). Det blir flere parallelle enn anti-parallelle protoner.



Figur 4: Overskuddet av parallelle protoner (i denne tegning er det 2) genererer et lite innvendig magnetisk felt M som har samme retning som B0.



Figur 5: Protonens presesjon.



Figur 6: En 90 grader RF puls endrer longitudinal magnetisering til transversal magnetisering

Virkningsprinsipp

Spin og longitudinal magnetisering

Hovedbestanddelen av kroppen er vann og fett, og kroppen er dermed rik på hydrogen atomer. Hydrogen atomets kjerne består av ett proton. Protoner roterer kontinuerlig om sin egen akse og det kalles for "spin". Dette "spin" gir en liten elektrisk strøm og genererer dermed et lite magnetisk felt (figur 2). Når protoner plasseres i det utvendige magnetfeltet av MR maskinen (som er karakterisert av en feltstyrke og en feltretning, vektor B0), vil de rette seg etter feltet og kommer til å ligge enten parallelt med magnetfeltretningen eller anti-parallelt, d.v.s. 180 grader motvendt. Protoner trives bedre i den parallelle retningen som har et lavere energinivå enn den anti-parallele retningen. Som netto resultat vil det være flere parallelle protoner enn anti-parallele protoner (figur 3). De små spin-genererte magnetfeltene fra parallelle og anti-parallele protoner opphever hverandre, men magnetfeltene til overskuddet av de parallelle protonene blir ikke opphevet.

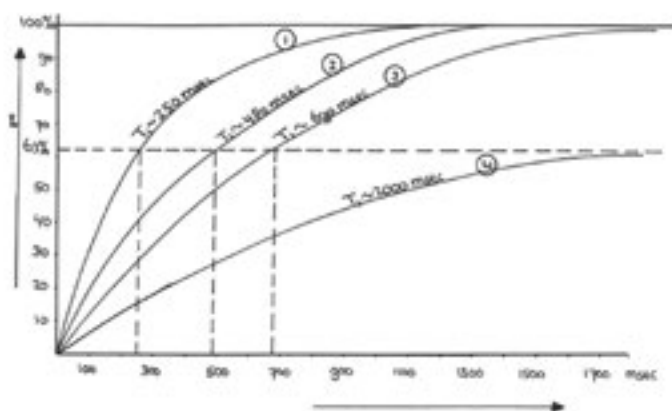
Disse små magnetfeltene virker sammen og genererer et innvendig magnetisk felt M i kroppen som har samme retning som det utvendige feltet B0 (figur 4). Dette kalles for longitudinal magnetisering av kroppen.

Presesjon og Larmor frekvens

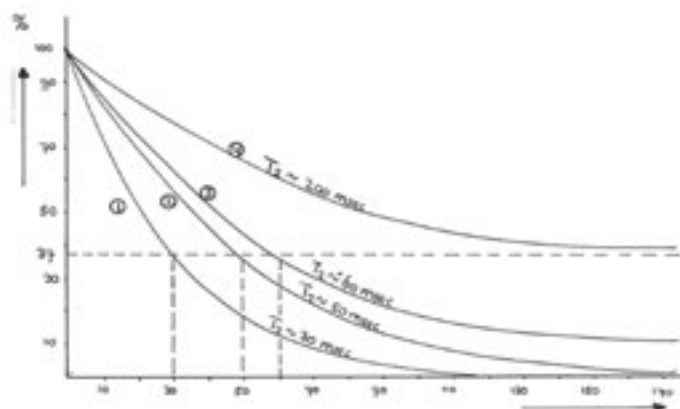
Når protoner plasseres i et utvendig magnetisk felt, vil de ikke bare rette seg parallelt eller anti-parallelt etter feltet, men protonenes magnetiske moment vil også få en kjegleformet rotasjon rundt aksens til det utvendige magnetfeltet (figur 5). Denne rotasjonen kalles for presesjon og har en frekvens som er lineær avhengig av magnetfeltstyrke B0 (styrken uttrykkes i Tesla): presisjonsfrekvens = $\gamma \cdot B_0$, hvor γ for protoner er 42,56 MHz/Tesla. Ligningen ble oppnevnt etter den Irske fysikeren og matematikeren Joseph Larmor (1857-1942) og frekvensen kalles for Larmor frekvens.

Resonans og transversal magnetisering

Den longitudinale magnetiseringen som kroppen får når den befinner seg i et utvendig magnetfelt, kan ikke måles siden den er svært liten i forhold til det utvendige feltet og har samme retning. Men man kan forstyrre denne longitudinale magnetiseringen gjennom å utsette kroppen for en elektromagnetisk energipuls (RadioFrequency puls, RF puls). Hvis frekvensen til denne RF pulsen er tilnærmet lik Larmor frekvensen, vil protonene absorbere energien fra pulsen og rette seg etter pulsens retning. Denne energioverføringen kalles for resonans. Resonerende protoner får et høyere energinivå. Ved for eksempel en 90 grader RF puls vil den longitudinale magnetiseringen i kroppen endres til en transversal magnetisering (figur 6). I tillegg til at protonene retter seg etter pulsens retning, vil også deres presesjon settes i fase. Det vil si at alle protonene starter med sin nye kjegleformete rotasjon samtidig og fra samme



Figur 7: T1 relaksasjonskurver (1=fettvev, 2=hvit substans, 3=grå substans, 4=liqor). T1 kurver viser signal som kommer tilbake.



Figur 8: T2 relaksasjonskurver (1=fettvev, 2=hvit substans, 3=grå substans, 4=liqor). T2 kurver viser signal som forsvinner.

startposisjon. De to pulsene som brukes oftest er 90 grader RF puls og 180 grader RF puls.

Relaksasjon

Når RF pulsen er over, vil protonene gå tilbake til sin opprinnelige posisjon. Dette kalles for relaksasjon. I denne prosessen avgir protonene den ekstra energien som de har absorbert fra RF pulsen. Hastigheten av relaksasjonen varierer fra proton til proton og er avhengig av materietype / vevstype protonet befinner seg i og av magnetfeltstyrken. Relaksasjonsprosessen avgir et elektromagnetisk signal. Signalene fanges opp og kan matematisk gjengis som funksjon av tid. Det finnes to typer relaksasjon, den longitudinale relaksasjonen og den transversale relaksasjonen:

1. Longitudinal relaksasjon. Dette er prosessen hvor protonene etter RF pulsen posisjonerer seg igjen etter det utvendige magnetfeltet og gjenoppretter dermed kroppens longitudinale magnetisering. Den ekstra energien avgis til protonens omgivelse. Et annet ord for longitudinal relaksasjon er spin-lattice relaksasjon (lattice=omgivelse). Kurven som viser gjenopprettelsen av den longitudinale magnetiseringen som funksjon av tid, kalles for en T1 kurve (figur 7). Så T1 kurver viser signal som kommer tilbake.
2. Transversal relaksasjon. Dette er litt mer kompleks og det er to ting som er viktig å vite for å kunne forstå dette. For det første er det utvendige magnetfeltet aldri helt homogent og det vil si at det er små variasjoner i feltstyrken innenfor vevsområdet som undersøkes. Dessuten vil hvert proton bli affisert av de små kjernespin-relaterte magnetfeltene til nabokjerner. På grunn av disse to faktorene (ekstern inhomogenitet og nabo-effekter), vil presesjonsfrekvensen til de individuelle protonene begynne å variere like etter at RF pulsen er over og protonene ikke lenger er "tvunget" til å

presesere i fase. Det påfølgende tapet av den transversale magnetiseringen kan registreres som funksjon av tid og det kalles for en T2 kurve (figur 8). Så T2 kurver viser signal som forsvinner.

T1 og T2 weighted imaging

Avhengig av vevssammensetningen og magnetfeltstyrken, vil de forskjellige fysiologiske og eventuelle patologiske vevstypene ha forskjellige relaksasjonstider.

I vannlignende væsker (for eksempel cerebrospinalvæske) er presesjonsfrekvensen av vannmolekyler høyere enn presesjonsfrekvensen av protoner. Det er dermed vanskeligere for protonene å gi sin ekstra energi til omgivelsen. Derfor vil det ta lengre tid før protonene er tilbake i sin opprinnelige posisjon. Det vil si at vannlignende væsker har en lang T1 tid og blir fremstilt som svart på T1 weighted imaging. Er det derimot store molekyler i omgivelsen, som tilfellet er f.eks. i fettvev, er det lett for protonene å kvitte seg med sin ekstra energi. Fett har derfor en kort T1 tid og blir fremstilt som hvitt på T1 weighted imaging (figur 7 og figur 9).

For T2 relaksasjon, er både inhomogeniteter i det eksterne magnetfeltet og inhomogeniteter som følge av de lokale små kjernespin-relaterte magnetfeltene relevante. Når det gjelder det siste, er det slik at jo mindre og mer ensartet molekylsammensetningen i vevet er (som for eksempel i cerebrospinalvæske), jo lengre protonene forblir i fase etter RF pulsen. I slikt vev er det nemlig ingen store forskjeller i lokal magnetfeltstyrke rundt nabomolekylene. Vannlignende væsker har derfor en lang T2 tid og blir fremstilt som hvitt på T2 weighted imaging. Er vevet derimot inhomogent / inneholder mange og forskjellige store molekyler, går protonene raskt ut av fase og T2 tiden blir kort. Kort T2 tid blir fremstilt som svart på T2 weighted imaging (figur 8 og 10).

For å lage MR bilder må det sendes flere RF pulser inn i kroppen med et visst intervall. En rekke av pulser kalles for en pulssekvens. Avhengig av hva man er ute etter å fremstille, anvendes forskjellige pulssekvenser. Tidsintervallet mellom to 90 grader pulser kalles for TR, Time to Repeat.

T2 spin echo

For å lage T2 weighted imaging uten at det er påvirket av inhomogeniteter i det eksterne magnetfeltet, anvender man en

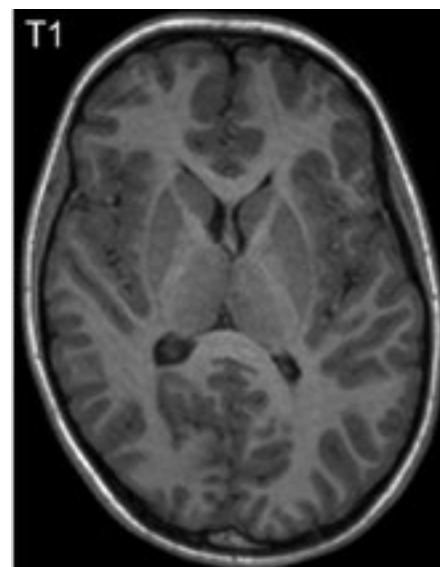


Figure 9: T1-weighted image of a 10-year-old male showing normal anatomy at the level of the basal ganglia.

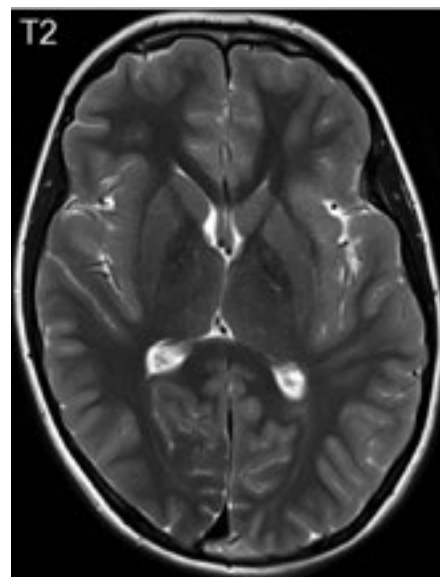
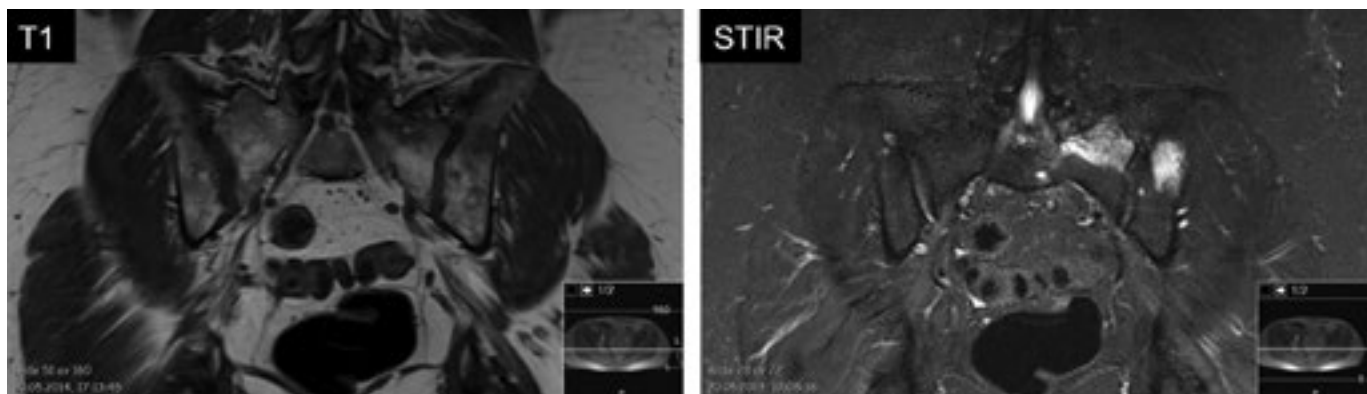


Figure 10: T2-weighted image of a 10-year-old male showing normal anatomy at the level of the basal ganglia.

Vev	T1 weighted imaging	T2 weighted imaging
corticalis skjelett (få protoner)	svart	svart
luft (få protoner)	svart	svart
fett	hvit	mørk grå - svart
vann / cerebrospinalvæske	svart	hvit
hjerne, cortex	mørk grå	grå
hjerne, hvit stoff	lys grå	mørk grå



Figur 11: T1-weighted og STIR bekkenbilde av en 51 år gammel kvinne med metastasert mammacancer. STIR bildet hvor benmargens fettssignal er suppressert viser metastasene i venstre del av sacrum og venstre dorsale del av os ilium tydeligere.

180 grader RF puls kort tid etter den 90 grader RF pulsen. Protonene blir som følge av den nye pulsen tippet over 180 grader i det transversale planet. Effekter av inhomogeniteter i det eksterne magnetfeltet opphever hverandre på denne måten. Det transversale relaksjonssignalet som leses ut etter den 180 grader pulsen kalles for spin echo signal og man får en T2 spin echo image. Tidsintervallet mellom den 90 grader pulsen og spin echo signalet kalles for TE, Time to Echo.

STIR (Short TI Inversion Recovery)

Ved STIR sekvens startes med en 180 grader RF puls (inversion) og etter en viss tid gis en 90 grader RF puls. Med denne teknikken kan man få vekk signalet fra bl.a. fettvev og man får bilder uten synlig fett. Dette er nyttig ved for eksempel undersøkelse av benmargspatologi (figur 11).

FLAIR (FLuid Attenuation Inversion Recovery)

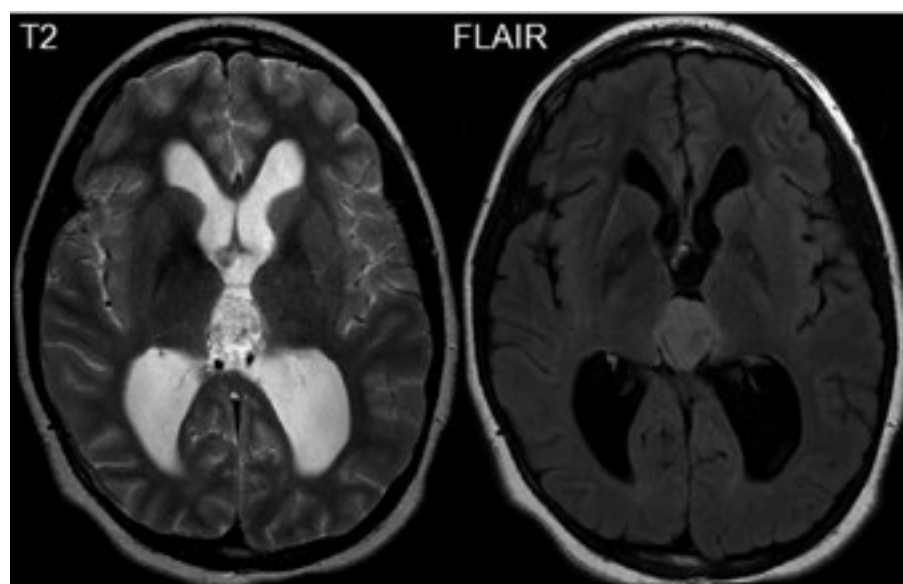
Ved T2 Flair sekvens startes med en 180 grader RF puls (inversion) og etter en viss tid gis en 90 grader RF puls. Med denne teknikken kan man få vekk signalet fra vann og man får bilder uten synlig vann. Dette er nyttig ved for eksempel undersøkelse av lesjoner relatert til hjerneventriklene eller meningene (figur 12).

Signallokalisasjon

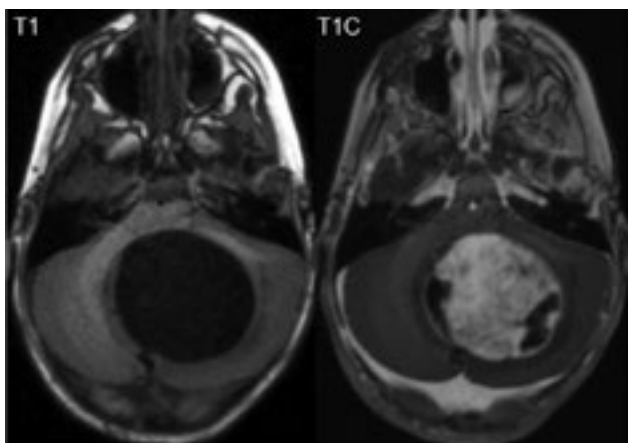
Når kroppen befinner seg i et (tilnærmet) homogent magnetfelt, er samtlige protoner rettet etter feltet og roterer med en tilnærmet lik presesjonsfrekvens. Det vil si at alle protoner vil resonere etter en passende RF puls, og signalene som kommer som

følge av relaksasjonen etter pulsen vil ikke kunne lokaliseres i kroppen. For å kunne lokalisere, dannes en situasjon hvor presesjonsfrekvensene og/eller presesjonsfasene til protonene varierer fra området til området. På denne måte vil det bare være visse protoner som vil resonere og deretter gi signal. I tillegg kan man få protonene som har samme presesjonsfrekvens til å gå kontrollert litt ut av fase, slik at de gir signalet på et litt annet tidspunkt. Man får dette til med hjelp av de 3 gradient magnet spolene som er orientert i x, y og z retningen (z er for øvrig retningen som hovedmagnet spolen har). Gradienten i en av disse retningene brukes for slice selection,

det vil si at man med denne gradienten bestemmer hvilket transversalt, sagittalt eller coronalt snitt vil bli framstillt. Denne såkalte slice selection gradient er bare på når RF pulsen sendes inn. Neste gradient brukes for å lese ut langs hvilken akse i snittet signalet oppstår, d.v.s. at man får informasjon om retning nr 2. Denne såkalte frequency encoding gradient står vinkelrett mot den slice selection gradienten og slås på like før man leser ut signalet. Protonene langs de forskjellige aksene i snittet påvirkes nå av litt forskjellige feltstyrker og får dermed litt forskjellige presesjonsfrekvenser og gir dermed litt forskjellige signaler. Den tredje og gjenstående gradienten brukes for den



Figur 12: T2-weighted and FLAIR image of a 12-year-old male with intraventricular meningioma; the intraventricular tumor shows a T2- and FLAIR-hyperintense signal. The hyperintense intraventricular tumor is easy to see on the FLAIR image because of the suppression of CSF signal.



Figur 13: T1-weighted images before and after intravenous injection of contrast agent of a 2-year-old girl with a cerebellar pilocytic astrocytoma. The tumor shows a strong contrast enhancement.

endelige punktlokaliseringen og kalles for phase encoding gradient. Den slås på veldig kort og fører til at protoner mot den ene siden av akselen blir akselerert litt i forhold til protoner mot den andre siden av akselen, før alle faller tilbake til hastigheten som de hadde like før denne tredje gradienten ble slått på. Sluttresultatet blir at protonene langs akselen presiserer nå litt ut av fase. De gir deretter samme signal, men på et litt annet tidspunkt. På denne måten har man lokalisert i tre dimensjoner. Hele prosessen er tidskrevende siden signalet fra hver fase må leses ut separat. De sterke dunkende lydene som MR maskinen produserer, stammer fra disse gradient magnet spolene som slås av og på kontinuerlig. Lydnivået kan være opp til hele 120 desibel og det er derfor at ørebeskyttelse er absolutt nødvendig.

Kontrast

Kontrastmidler som anvendes ved MR undersøkelse har paramagnetiske egenskaper. Er kontrasten i nærheten av resonerende protoner, vil det føre til en forkortelse av både T1 og T2 relaksasjonstiden. Dette gir en økt signal i T1 weighted imaging (raskere gjenopprettelse

av den longitudinale magnetiseringen) og nedsatt signal i T2 weighted imaging (raskere tap av den transversale magnetiseringen). Man bruker derfor T1 weighted imaging for kontrast evaluering. Viktigste indikasjon for bruk av kontrast er ved diagnostikk av CNS lesjoner. Normalt vil kontrastvæsken ikke passere blod-hjerne barrieren og økningen i signalet vil dermed være begrenset til blodkarsystemet. Men ved skade i blod-hjerne barrieren som for eksempel kan være tilfelle ved en malign tumor, vil det patologiske hjernevevet ta opp kontrastvæsken og få en økt T1 signal (figur 13). Gadolinium er den mest brukte MR kontrastvæsken.

Figurkilder

Figur 1: Google pictures

Figur 2 – 8: Tegnet og fremskaffet av dr Thierry Huisman, Professor of Radiology, Pediatrics, and Neurology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA

Figur 9,10,12, 13: Fremskaffet av dr Andrea Poretti, Section of Pediatric Neuroradiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA

Figur 11: Fremskaffet av dr Jeroen Reijnen, Radiologisk Avd., Sørlandet sykehus Kristiansand

Annonse

Annonce

FACBC PET/CT ved cancer prostata

Av Marius Normann, fagansvarlig onkolog ved Aleris Kreftsenter.

Prof. Frode Willoch, leder for Aleris Kreftsenter og fagansvarlig radiolog og nukleærmedisiner ved Radiologisk avdeling, professor ved Universitetet i Oslo.

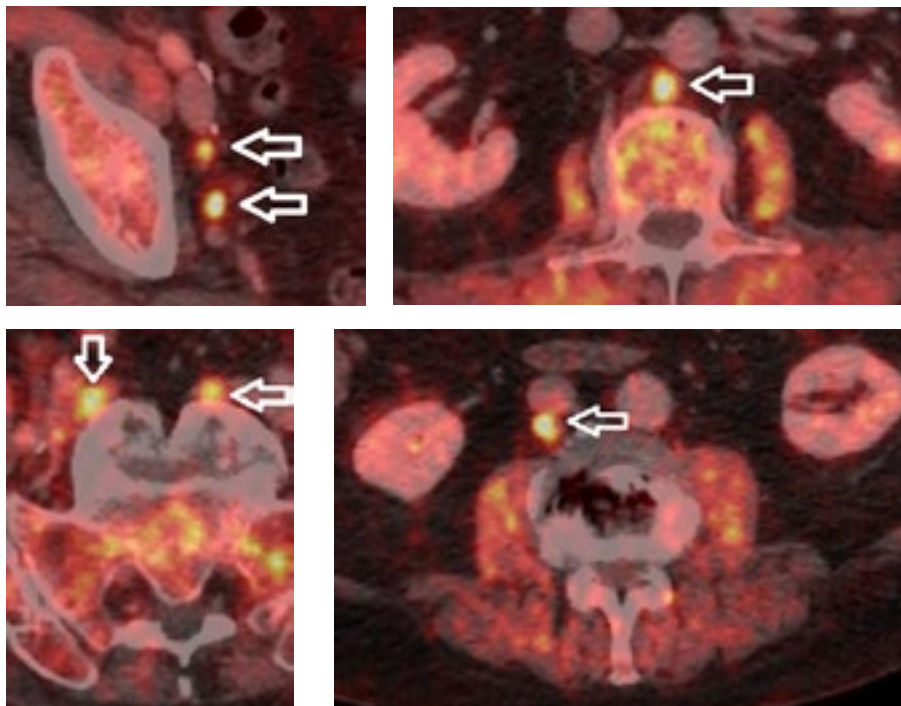
Wolfgang Picker, fagansvarlig radiolog for prostatadiagnostikk ved Aleris Kreftsenter.

For få år tilbake var palliativ hormonbehandling det eneste tilbudet til pasienter med PSA stigning etter strålebehandling for cancer prostata. I dag finnes det i Norge forskningsprotokoller med kurativ intensjon for mange av disse pasientene. Ved lokalt residiv etter strålebehandling kan både salvage brachyterapi (Radiumhospitalet), prostatektomi og høy energi ultralyd (HiFU) behandling (Aker sykehus) være aktuelt. Tilsvarende kan man ved lokalt residiv etter prostatektomi gi salvage ekstern strålebehandling. I tilfeller der man kun påviser spredning til lymfeknuter i bekkenregionen, inkluderes nå pasienter til protokoll for ekstern strålebehandling med integrert boost, blant annet ved Haukeland Universitetssykehus. Felles for disse behandlingene er risikoen for nye bivirkninger, eller forsterkning av eksisterende bivirkninger etter tidligere behandling. Man bør derfor tilstrebe nøyaktig utredning før potensielt skadelig behandling iverksettes. Påvises det fjernmetastaser bør man nøye vurdere nytteverdien av behandling ut over kirurgisk eller kjemisk kastrasjon.

I takt med et økende behandlingstilbud til denne pasientgruppen, øker også behovet for en presis utredning av residiv eller metastaser. De siste tre årene har vi i Norge fått et nytt verktøy innenfor prostatadiagnostikk. FACBC PET/CT har hos oss vist seg å gi nyttig tilleggsinformasjon om utbredelsen av



Prof. Frode Willoch, Marius Normann og Wolfgang Picker.



Lymfeknutemetastaser ca. prostata FACBC PET I.

prostatacancer. Dette gjelder både i vurderingen av pasienter med biokjemisk tilbakefall (PSA stigning) etter kurativ behandling, og ved primærutredning av morfologisk usikre eller normale lymfeknuder ved MR hos pasienter med høyrisiko sykdom. MR prostata staging bør gjøres med iv kontrast og diffusjonsserier for å selektare pasienter som kan ha nytte av PET. Tilgangen på optimal MR prostata diagnostikk varierer, etter vår vurdering, relativt mye fra sykehus til sykehus. PET/CT kan bidra til å sikre sensitiviteten på lymfeknudediagnostikken.

Internasjonale retningslinjer (bla NCCN) omtaler Choline PET ved metastaseutredning av prostatacancer. Choline PET anbefales fra NCCN ved PSA>1,0. Dette er en eldre tracer med lavere sensitivitet en FACBC. Vår erfaring er at PSA bør være større enn 0,5 for å ha en rimelig mulighet til å kunne detektere metastaser. FACBC PET/CT bør suppleres med MR skjelett for å oppnå best mulig sensitivitet og spesifisitet i skjelettet. FACBC PET/CT i kombinasjon med MR gir etter vår mening den mest nøyaktige utredningen ved tilbakefall av prostatacancer.

FACBC

FACBC er en forkortelse for Anti-l-amino-3-^[18F]fluorocyclobutane-l-carboxylic acid og omtales også som fluciclovine. Den er en kunstig aminosyre analog av typen Leucin brukt som tracer for PET. Den tas opp i kroppcellene som leucin (via hovedsaklig Na-avhengige aminosyretransportere og til en viss grad av Na-uavhengige L-transportere). På grunn av dens kunstige struktur metaboliseres den ikke, men resirkuleres og utskilles gradvis. Det betyr at de ulike organene lader opp traceren for så å skille den ut igjen. Utskillelsen skjer med ulik kinetikk mellom de ulike organene og resulterer i best kontrast de første 30 minuttene etter intravenøs injeksjon. PET undersøkelse med FACBC gjennomføres derfor helst mellom 0 og 30 minutter etter at traceren er gitt.

Biodistribusjon: FACBC fordeler seg annerledes enn den klinisk mer kjente traceren FDG.

- Det er lav bakgrunnsaktivitet i hjernen og glandula thyroidea, mild til moderat oppladning i lymfoid vev i oropharynx, mens det kan være moderat til kraftigere aktivitet i spyttkjertlene.

- Muskulatur (hjerne, skjelettmuskulatur og glatt muskulatur) viser mild til moderat aktivitet. I benmargen er det en moderat oppladning.

- Brystvev har minimalt til moderat oppladning.

- I mageregionen er det en kraftig oppladning i lever og pancreas, lavt i milten, mens det er varierende i binyrer og tarm. Innenfor undersøkelsestidsrommet er det stort sett lav utskillelse via urinen, men graden av utskillelse bør taes hensyn til ved undersøkelse av f.eks. prostata og sædblære. Prostata har etter injeksjon av FACBC en moderat aktivitet i overgangssonen, mens perifer sone har lav aktivitet

- Lymfeknuder har vanligvis lav oppladning, men reaktive lymfeknuder (typisk umiddelbart ovenfor og nedenfor lyskebåndet) viser moderat og noen ganger kraftigere oppladning.

Først og fremst er FACBC evaluert for bruk ved prostatakreft. I tillegg er det pågående studier for bruk av FACBC ved gliomer, brystkreft, parathyreoidea adenomer, nyrekreft, tykktarmskreft og hode-hals tumores.

De fleste lungekreftpasienter vil før eller siden få tilbud om systemisk behandling. I denne artikkelen gjennomgår jeg noen eksempler på nyvinninger innen dette feltet, men for en detaljert oversikt over behandlingsanbefalingene må man gå til handlingsprogrammet for lungekreft. Dette blir regelmessig oppdatert, og ligger både på Helsedirektoratets sider, og på Norsk lungekreftgruppes hjemmeside www.nlcc.no (Fig 1).

Nytt om systemisk lungekreftbehandling



Av Odd Terje Brustugun, overlege dr med, OUS

Småcellet lungekreft (SCLC)

For de ca 15% som har småcellet lungekreft (SCLC) har det dessverre ikke skjedd mye på kjemoterapifronten de siste år. Ved begrenset sykdom benyttes PV-kurer (cisplatin og etoposid) kombinert med stråleterapi, mens det gjerne er karboplatin i kombinasjon med etoposid som gis ved utbredt sykdom. Ved annenlinjes behandling brukes oftest kombinasjonen antracyklin/cyklofosamid/vinkristin (ACO-kur), alternativet er topotekan. Flere sentra i Norge deltok nylig i en studie der topotekan ble sammenliknet med cabazitaxel i andrelinje SCLC, men konklusjonen var at cabazitaxel ikke gav

forlenget PFS sammenliknet med topotekan [1]. Bendamustin er også nylig forsøkt i andrelinje ved SCLC, men responsene er ikke bedre enn hva man ser med de andre alternativene som er tilgjengelige [2]. Måltrettet behandling har foreløpig ikke funnet noen plass ved småcellet lungekreft. Imidlertid er det påvist potensielt «druggable targets» også ved denne sykdommen, bl.a. i en studie hvor det norske miljøet deltok [3].

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), derimot, har det vært store endringer innen systemisk behandling de siste årene. Dette gjelder i mindre grad konvensjonell cellegift, men også her har det vært en viss utvikling, ikke minst innen såkalt vedlikeholdsbehandling som blir nærmere beskrevet nedenfor.

Adjuvant kjemoterapi, i form av fire kurer cisplatin og vinorelbin, gir økt overlevelse for opererte pasienter i stadium II og III, mens for pasienter i stadium I er det ikke evidens for nytte av adjuvant cellegift [4].

Ikke operable potensielt kurable pasienter i stadium II/III får radikal kjemoradioterapi i form av 2-3 kurer cisplatin og etoposid (alt cisplatin og vinorelbin) kombinert med strålebehandling opptil en dose på minst 60Gy (se artikkel Strålebehandling ved lungekreft).

Dessverre har de fleste lungekreftpasientene langtkommet sykdom på

diagnosetidspunktet, og også omtrent halvparten av de som har gjennomgått behandling med kurativ intensjon får tilbakefall. For disse har det heldigvis skjedd mye nytt i det siste, og mer er under utvikling.

Alle NSCLC-pasienter som ikke har platepitelkarsinom-varianten, blir nå rutinemessig testet for mutasjoner i EGFR-genet, og fra høsten 2013 er anbefalingen at disse også testes for translokasjon i ALK-genet, da begge disse genforandringene predikerer god effekt av måltrettet behandling [5, 6]. Utvidet testing kan også gjøres, som ved vurdering av inklusjon i kliniske studier.

For palliative pasienter hvor man ikke påviser spesifikke genforandringer er standard kjemoterapi 3-4 kurer karboplatin/vinorelbin, og eventuelt vedlikeholdsbehandling. Norsk lungekreftgruppe har nå satt i gang en nasjonal studie der pasienter med stabil sykdom eller respons etter førstlinje-behandlingen blir tilbudt randomisering mellom enten aktiv behandling med pemetrexed (Alimta) hver tredje uke til progresjon, eller tette kontrollerer og pemetrexed ved påvist progresjon. Denne studien er igangsatt på bakgrunn av lovende data fra flere studier som har sett på denne problemstillingen [7]. Det som fortsatt ikke er avklart er i hvor stor grad de gode resultatene fra vedlikeholdsbehandling var betinget i at en ganske stor andel av pasienter i placebogruppen ikke fikk andrelinjes kjemoterapi ved progresjon. Poenget med



Figur 1: Når man på en iPhone/iPad åpner pdf-filen med handlingsprogrammet for lungekreft fra nlcg.no, kan det legges inn i iBook-app'en, og er der enkelt navigerbart.



Figur 2: Går man fra nettleseren på en smart-telefon inn på <http://www.icgi.no/studieApp>, får man mulighet til å finne aktuelle lungekreft-studier via enkle tastetrykk. Denne lenken kan så legges som et fast symbol på hjem-skjermen.

den norske studien er derfor nettopp å studere effekten av vedlikeholdsbehandling i en setting der flest mulig får andrelinjes kjemoterapi, enten det er umiddelbart etter førstelinje, eller «forsinket». Dermed studiens navn: Immediate or Delayed Alimta – IDA-studien.

EGFR

Ved påvist aktiverende mutasjon i EGFR-genet (epidermal vekstfaktor reseptor) er det nå klart at tyrosin kinase-hemmende behandling med ett av de tre godkjente preparatene bør benyttes i førstelinje [8-10]. Erlotinib og gefitinib har vært tilgjengelig lenge, men nå i vinter fikk også andregenerasjonspreparatet afatinib godkjenning. Inntil data fra sammenliknende studier foreligger er det ikke klart hvilket av disse tre som er å foretrekke. Det pågår studier også med tredjegerasjons EGFR-hemmere, som i motsetning til 1.- og

2.-generasjonspreparatene kun binder seg til mutert EGFR, og dermed gir langt mindre bivirkninger betinget av hemming av normal EGFR som finnes f.eks. i hud og tarmslimhinner. I tillegg ser det ut til at disse medikamentene også har effekt ved progresjon etter behandling med et av de tre nevnte godkjente preparatene. Vi håper at også norske sentra får tilgang til slike studier i løpet av året.

ALK

Translokasjoner som involverer ALK-genet (anaplastisk lymfom kinase) forekommer trolig hos opp mot 5% av alle med NSCLC-adenokarsinom. Det er nå tilgjengelig en ALK-spesifikk medisin, kalt crizotinib, som har betydelig bedre effekt hos ALK-positive enn kjemoterapi [6]. Foreløpig er dette vist i andrelinje, men studier pågår i førstelinje, hvor også Norge har inkludert pasienter. Også for denne gruppen er det en rivende

utvikling, og andregenerasjonspreparater er kommet langt i klinisk utprøving. Ett av disse, ceritinib (også kjent som LDK378) vil bli tilgjengelig i en førstelinje-studie ved DNR i disse dager.

BRAF

Noen NSCLC er også BRAF-positive; av en stor kohort vi har analysert fant vi ca 2% positivitet hos adenokarsinomer [11]. På samme måte som ved BRAF-mutert malignt melanom er disse aktuelle å behandle med spesifikke BRAF-hemmere, evt. i kombinasjon med MEK-hemmer. Det pågår kliniske studier, og Norge deltar. Som for ALK og EGFR er sannsynligheten for å finne BRAF-mutasjoner svært liten ved plateepitelkarsinom, men det pågår mye forskning for å avdekke mulige terapeutiske mål også ved plateepitelkarsinom. En mulighet er mutasjoner i genet PIK3CA som forekommer hos drøye 10% av

plateepitelkarsionomer, men som ikke er tilstede ved adenokarsinomer. En rekke andre genetiske og epigenetiske forandringer studeres, og det er grunn til å tro at flere nye terapiformer vil bli tilgjengelige i den nærmeste framtid.

Immunterapi

Immunterapi er en lovende behandlingsstrategi også ved lungekreft, og det pågår studier både for SCLC og NSCLC med såkalte immunsjekkpunkt-hemmere som anti-CTLA4 og anti-PD1/-PD-L1-antistoff [12]. Foreløpige data fra studier på NSCLC gir, tross små tall, grunn for optimisme. Dessverre synes ikke responsratene å være svært høye, men det kan se ut til at responsene til dels langvarige, slik som man også ser ved malignt melanom. Bivirkningene er hovedsakelig håndterbare. Interessant nok ser det ut til at også plateepitelkarsinomer har effekt, og at røykeanamnese heller ikke reduserer sannsynlighet for effekt. Flere immunterapi-studier ved NSCLC er i gang i Norge, og dette er et felt hvor man vil se mange nye studiekombinasjoner over de nærmeste år.

PARP

Responsratene ved standard kjemoterapi ved NSCLC er generelt lave - ved førstelinje kan man forvente objektiv respons hos ca 30-40%, mens kun ca 10% har objektiv respons i andrelinje. For å forsøke å løfte dette forsøkes ulike strategier. Man vet at DNA-reparasjonsmekanismer motvirker cellegift (og stråleterapi), og hemmere av disse mekanismene kan dermed tenkes å øke sannsynligheten for effekt. Det er utviklet hemmere mot et av de sentrale reparasjonsenzymene, PARP (poly ADP-ribose polymerase), og disse testes i studier både sammen med cellegift og med strålebehandling [13]. Det startes nå en studie i Norge for ubehandlet plateepitelkarsinom, hvor det randomiseres mellom standard kjemoterapi med eller uten PARP-hemmeren veliparib. I tillegg pågår det en studie for pasienter som mottar hjernebestråling mot multiple hjernemetastaser, hvor halvparten får veliparib, mens de andre får placebo

Konklusjon

Totalt sett skjer det mer innen lungekreft-området enn på lenge, og det er grunn til å håpe at stadig flere pasienter får behandling

som gir dem lengre forventet levetid enn det som har vært mulig hittil. Både for å bringe feltet videre, men også for å gi den enkelte pasient den mest framtidsrettede behandling, er inklusjon i kliniske studier ønskelig. Det pågår allerede i dag en rekke studier ved norske sentra, og flere vil komme. Det er ved Radiumhospitalet utviklet en egen «app», som er tilgjengelig via nettsiden www.icgi.no/studieapp, og som gir rask oversikt om en pasient kan være aktuell for en pågående studie (Fig 2). Denne app'en kan være nyttig å ha installert f.eks. på ens egen smart-telefon. For øvrig vil det være mye informasjon også å finne på Norsk lungekreftgruppes nettside www.nlcg.no.

Referanser:

1. Evans T, Cho B, Udud K, Fischer J, Shepherd F, Martinez P, Ramlau R, Syrigos K, Chadja M, Wolf M: Cabazitaxel (Cbz) vs topotecan (Tpt) in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) with progressive disease during/after first-line (1L) treatment with platinum-based chemotherapy (ctx). In: *European Lung Cancer Conference*. Geneva, CH; 2014.
2. Lammers PE, YuLi, Chung-I, Hutchison AS, Sandler A, David PaulJohnson, David H., Keedy VL, Horn L: Phase II Study of Bendamustine in Relapsed Chemotherapy Sensitive or Resistant Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2014, 9(4):559-562.
3. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, Plenker D, Leenders F, Sun R, Zander T et al: Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012, 44(10):1104-1110.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L et al: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008, 26(21):3552-3559.
5. Brustugun OT, Helland Å, Fjellbirkeland L, Kleinberg L, Ariansen S, Jebsen P, Scott H, Dønnem T, Bremnes R, Berg T et al: Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012, 132(8):952-955.
6. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solo-

mon BJ, Blackhall F et al: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013, 368(25):2385-2394.

7. Polo V, Besse B: Maintenance strategies in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): in which patients, with which drugs? *Ann Oncol* 2013.

8. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009, 361(10):947-957.

9. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Cardenal F, Garcia Gomez R, Palares C, Sanchez JM, Porta R et al: Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EORTC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2011, 29 (suppl):abstr 7503.

10. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M et al: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013, 31(27):3327-3334.

11. Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, Helland A: BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014, 84(1):36-38.

12. Zielinski C, Knapp S, Mascaux C, Hirsch F: Rationale for targeting the immune system through checkpoint molecule blockade in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013, 24(5):1170-1179.

13. Spigel DR: PARP inhibitors in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012, 7(16 Suppl 5):S392-393.

Annonce

Annonce

Strålebehandling ved lungekreft, en god historie likevel

Av René van Helvoirt, Spesialist i onkologi
Sørlandet sykehus

Leder arbeidsgruppen Nasjonale retningslinjer
for strålebehandling av lungekreft

Introduksjon

I motsetning til de fleste andre tumorgruppene, var det lite endring i lungekreftoverlevelsen fram til cirka år 2000. Mange lungeleger og de aller fleste thoraxkirurgene betraktet kirurgi som den eneste potensielt kurative behandling for ikke-småcellet lungekreft og det hadde som konsekvens at mange pasienter som ikke kunne opereres, nesten automatisk havnet i et palliasjonløp. Stråleonkologene prøvde seg fram med høydosert strålebehandling for inoperable pasienter, men kunne i den tiden ikke skryte av særlig gode resultater. Men husk at totaldosene oftest bare var 50-60 Gy. For stadium I-svulster som fikk primær strålebehandling var 5-års residivfri overlevelse ikke høyere enn 20-30 %. Isolerte lokale residiver ble sett i cirka 40 % av pasientene. Kirurgiske tall var absolutt bedre med 5-års residivfri overlevelse rundt 60-70 % og isolerte lokale residiver i cirka 5 % av pasientene. Men som ved andre tumorer var det en tydelig dose-respons sammenheng og man konkluderte med at den dårlige lokale kontrollen mest sannsynlig hadde sin årsak i for lavt dosert strålebehandling. I mellomtiden hadde moderne behandlingsteknikker med 3D konformasjonsbehandling og senere intensitetsmodulert strålebehandling (Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT) og Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) blitt innført i daglig rutine og det åpnet opp for dose-eskalering uten at det førte til uakseptabel toksisitet. Totaldoser opp til 80-90 Gy med konvensjonell ekstern behandling ble brukt innenfor fase II-studier og ga en cirka 10 % absolutt

forbedring i lokal kontroll. Men den store endringen i lokal kontroll og sekundært også i overlevelsen for stadium I tumorer kom med introduksjonen av stereotaktisk ekstern strålebehandling, en teknikk hvor man gir enkelte veldig høyt doserte svært fokuserte strålefraksjoner, for eksempel 3 fraksjoner på 18 Gy i 1 uke (som strålebiologisk tilsvarer en dose på rundt 100 Gy gitt på tradisjonell måte med 2 Gy fraksjonsstørrelse og 5 fraksjoner per uke). Dette er en høypresisjonsteknikk og behandling gis under bildeveiledning (såkalt image guided). Bare strålemaskiner og planleggingssystemer av de nyere generasjonene kan levere dette og bruk av teknikken har vært eksponentielt økende i de siste 10 år. Stereotaktisk strålebehandling kalles feilaktig også for strålekirurgi, men det har selvfølgelig ingenting med kirurgi å gjøre. Den eneste parallellen er at behandlingsresultatene er like gode som ved kirurgi. Akronymer som er i bruk for denne behandlingsmodaliteten er SBRT (Stereotactic Body RadioTherapy) og SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy).

Parallelt med utviklingen av moderne stråleteknikker var det også en økende bruk av kjemoterapi. Kjemoterapi hadde fra før allerede sin plass ved småcellet lungekreft hvor det var klar at hverken kirurgi (unntatt ved eventuelle T1N0 cancere) eller strålebehandling alene kunne redde pasienter. Men ved kombinasjonsbehandling med både cellegift og strålebehandling oppnådde man en 2-års overlevelse på rundt 40 % og en 5-års overlevelse på rundt 20 %. Så begynte man på 90-tallet å gi kombinasjonsbehandling (såkalt kjemoradioterapi) også til ikke-småcellet lungekreft pasienter med stadium (II)-III sykdom. For disse pasientene var resultatene av strålebehandling alene rett og slett elendige med en 5-års overlevelse på rundt 5 %. Kjemoradioterapi har nå fått 5-års overlevelsen for disse pasientene opp i 20-30 %.

Også innenfor palliativ strålebehandling har det skjedd endringer, både for pasienter med lokoregional avansert inkurabel sykdom uten tegn til fjernspredning og for pasienter med såkalt oligometastaser, det vil si 1-3(4) metastaser. I den førstnevnte gruppen har den norske Conrad-studien nå overbevisende vist at tidlig palliativ lokoregional strålebehandling gir en overlevelsesgevinst. Og selekterte pasienter med oligometastaser kan oppnå en mer langvarig overlevelse hvis metastasene blir behandlet radikalt, enten med kirurgi eller med strålebehandling.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) stadium I

Stadium I vil si en T1-2a (<5cm) N0 M0 tumor. Fram til nå har kirurgisk behandling vært førstevalg for denne pasientgruppen, men resultatene ved stereotaktisk strålebehandling (SBRT, figur 1) er så gode at det er stadig flere handlingsprogrammer som sidestiller kirurgi og SBRT (selv om det ikke foreligger fase III-studier ennå). Konvensjonell ekstern strålebehandling med doser opp til 66-70 Gy gir så mye dårligere resultater at det bør skrinlegges som behandling for stadium I. Japan var først ute med SBRT, og basert på de gode resultatene som ble oppnådd med stereotaktisk behandling av lungemetastaser tok man steget videre til SBRT av små primære lungecancere. De første publikasjonene kom på slutten av 90-tallet. Her i Europa var Karolinska Universitetssykehuset i Stockholm [1] og VU universitetssykehuset i Amsterdam pionerene. Lokal kontroll etter SBRT er over 90 % og overlevelsen er på lik linje med kirurgiske serier med 5 års overlevelse varierende fra 50 til 85 %, avhengig av tumorstørrelse, alder og komorbiditetsindeks [2,3,4]. SBRT-relatert mortalitet (30-dagers mortalitet) er 0 %, mens den er 1-3 % for kirurgi.

I den første tiden behandlet man med SBRT stort sett bare pasienter som hadde en histologisk bekreftet NSCLC. Men siden behandlingen er meget godt tolerert og ikke har mortalitet og siden det er svært sjelden at patologen finner en benign lesjon i pasienter operert for en klinisk-radiologisk mistenkt lungekreft, har man etter hvert også behandlet mange pasienter på basis av en klinisk-radiologisk diagnose (d.v.s. en voksende tumorsuspekt lesjon på CT som er positiv på PET). Dette gjaldt for eksempel pasienter som ville få problemer ved en eventuell pneumothorax, som er en potensiell bivirkning av CT-veiledet biopsi. Og ser man på data som er publisert, er både lokal kontroll og overlevelse uavhengig om det er tatt biopsi eller ikke. Ved VU universitetssykehuset får langt over halvparten av SBRT-pasientene sin behandling basert på en klinisk-radiologisk diagnose [5]. Hadde man behandlet mange falsk positivt-diagnostiserte pasienter med SBRT (d.v.s. pasienter med en benign lesjon), ville resultatene ved ikke-biopserte pasienter vært bedre enn ved histologisk bekreftede pasienter. Og det er de som sagt ikke.

Det pågår fase III-studier som randomiserer mellom kirurgi og SBRT for å gi det endelige svaret på antatt likeverdighet, men inklusjonen går tregt. En studie i Nederland ble nylig lukket prematurt grunnet for dårlig rekruttering. Årsaken var at thoraxkirurgiske avdelinger må operere et minimum antall pasienter per år for å beholde lisensen til å utføre lungekreftoperasjoner. Og ved å være med på studien, mistet avdelingen halvparten av pasientene.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) stadium II-III

Stadium II-III omfatter det brede spekteret fra alt som er like forbi stadium I (for eksempel en T2b N0 M0) opp til en T4 N3 M0 tumor. Prognosene er selvfølgelig tilsvarende sterk varierende. En god del av stadium III-pasienter vil ikke være kandidater for radikal behandling fordi sykdommen er for avansert og pasienten er i for dårlig form. Disse går videre i et palliativt løp. Før kombinasjonsbehandling med både kjemoterapi og strålebehandling ble innført, hadde pasientene med potensielt kurabel sykdom, og i hvert fall de i stadium III, bare en reell overlevelsesmulighet hvis de kunne opereres. For de som var enten medisinsk eller

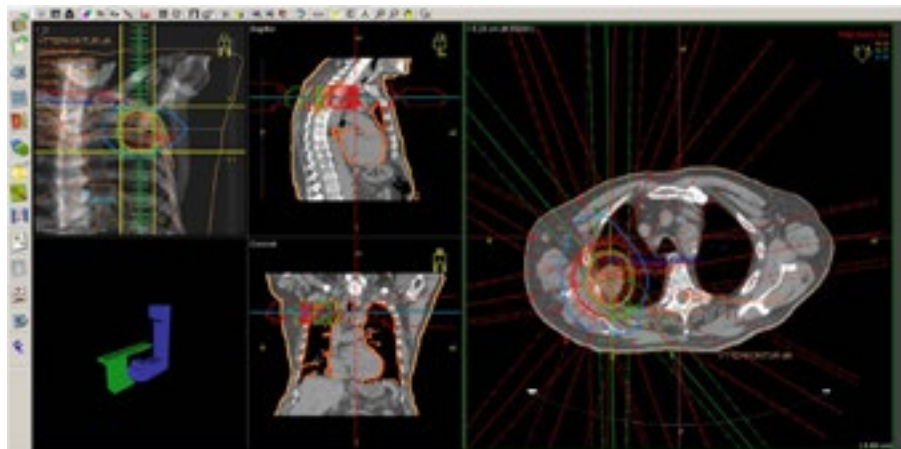


Fig 1: SBRT (Stereotactic Body RadioTherapy) for stadium I NSCLC.

teknisk inoperable, ga primær konvensjonell strålebehandling alene som sagt ikke mer enn cirka 5 % 5-års overlevelse. Ved å legge til kjemoterapi, ble resultatene signifikant bedre og kjemoradioterapi er nå standard. 5-års overlevelse er i størrelsesorden 20-30 %.

Når det gjelder kjemoterapi er forskjellige platina- eller taksan-baserte regimer i bruk omkring i verden, men uten at man kan si at det ene er signifikant bedre enn det andre. Men timingen har vist seg å være viktig og konkomitant behandling, det vil si kjemoterapi i strålebehandlingsperioden, er signifikant bedre enn sekvensiell behandling, det vil si kjemoterapi enten før eller etter strålebehandling. Mest brukt her i Norge er cisplatin-etoposid-kurer, alternativt cisplatin-vinorelbin. Det gis 2 kurer i strålebehandlingsperioden med første kur i den første strålebehandlingsuken og den andre 3 uker senere, det vil si i uke 4.

Det er meget viktig at utredningen for de mer avanserte tumorene (d.v.s. forbi antatt stadium I) skjer fort, siden det er vist at signifikant progresjon kan skje allerede i løpet av 4 uker. Etter 4 uker har 13 % progrediert i T og/eller N stadium og etter 8 uker hele 31 % [6]. Det vil si at alle brikkene må være på plass og pasienten må være ferdig diskutert på multidisiplinært møte senest 4 uker etter den første radiologiske undersøkelsen som gir kreftmistanke. Vitende at det ofte tar 2-3 uker fra øyeblikket pasienten blir henvist til radikal kjemoradioterapi til strålebehandlingen starter, gir man ofte en kjemokur som induksjonsbehandling omkring henvisnings-tidspunktet. Det vil si at de fleste pasientene

får tre kurer totalt. Flere kurer før strålestart (neoadjuvant) eller videre kurer etter at strålebehandlingen er ferdig (adjuvant) gir ikke ytterligere gevinst og anbefales ikke.

Det er fortsatt ikke avgjort hvilken stråledose som er optimal. Minimumsdosen er avklart og det skal gis minst 60Gy i 2Gy's fraksjonsstørrelse over maksimalt 6 uker (eller en strålebiologisk ekvivalent av dette). Spørsmålet er om resultatene kan forbedres ved å gi høyere doser enn 60Gy. I tidligere fase II-studier er det sett en dose-respons-effekt for lokal kontroll med bedre lokal kontroll ved doser over 60Gy. Maastricht klinikk i Maastricht, Nederland, som er en topp forskningsavdeling innen strålebehandling av avansert lungekreft, har siden 2008 brukt en individualisert dose-eskalert strålebehandling i sin rutinepraksis (INDAR, Individualised isotoxic Accelerated Radiotherapy). Hver pasient får en startserie med fraksjonering 1,5Gy 2 ganger daglig i 3 uker (45Gy) og fortsetter deretter med daglige fraksjoner på 2Gy opp til en så høy totaldose som mulig, hvor begrensningen er den totale lungedosen (derfor kalles det for isotoksisk strålebehandling). Grensen går ved en gjennomsnittlig (mean) lungedose på 19Gy. Gjennomsnittsdose til PTV i deres populasjon er 65Gy gitt i 5,5 uke, noe som tilsvarer 72Gy gitt med 2Gy fraksjonsstørrelse, 5 fraksjoner per uke. I den første tiden ble behandlingen kombinert med sekvensiell kjemoterapi med cisplatin og vinorelbin og i de siste årene med konkomitant kjemoterapi med samme stoffer. De har publisert sine populasjonsbaserte

resultater for stadium III og de er meget gode. I gruppen som fikk sekvensiell kjemoterapi var 2-års overlevelse 50 % og 5-års overlevelse 31 %. I gruppen som fikk konkomitant kjemoterapi var 2-års overlevelse hele 67 % [7]. Resultatene var ikke signifikant forskjellig for stadium IIIB sammenlignet med IIIA og det vil si at pasienter med kontralaterale mediastinale eller supraklavikulære glandelmetastaser også bør vurderes for radikalbehandling og ikke automatisk havner i palliasjonsgruppen. Det samme gjelder pasienter med store tumores, det vil si over 8-10 cm, som før ofte ble bedømt til å være for store til å kunne få radikalbehandling. Også disse bør radikalbehandles hvis pasienten ellers er egnet for det. Ved anvendelse av moderne stråleteknikker som IMRT og VMAT (figur 2) kan man nå til dagen konformere behandlingen enda bedre, det vil si at også store målvolum kan få en adekvat dose uten at det blir en uakseptabel dosebelastning til risikovevet omkring (frisk lungevev, øsofagus, medulla spinalis).

Til overraskelse for mange viser de preliminare resultatene av RTOG 0617 studien som randomiserte mellom 60Gy og 74Gy kjemoradioterapi en dårligere overlevelse etter 74Gy (så langt bare som ASCO abstrakt). En av kritikkene mot studien var den dårlige kvalitetskontrollen på de brukte stråleterapi teknikkene i et studieoppsett med deltagelse av mange til dels små avdelinger. Den endelige publikasjonen og subgruppe-analysene avventes. Minimumsdosen på 60Gy forblir stående, men mange avdelinger både i Norge og på kontinentet gir 66-70Gy i sin rutinepraksis.

I tiden før PET-CT ble tilgjengelig var det praksis å inkludere de første drenerende regionale lymfeglandler i strålefeltene selv om de ikke var patologisk forstørret på CT (såkalt elektiv glandelbestråling). Dette fordi CT alene har en sensitivitet for å påvise glandelmetastaser på bare 50-60 %. Etter at sensitiviteten med PET-CT hadde vist seg å være 80-90 %, ble praksisen gradvis endret og man gikk over til å behandle bare de PET positive glandlene, noe som førte til mindre strålefelt og lavere strålerelatert toksisitet. Det er nå klart fra flere publiserte studier, inklusiv prospektiv randomiserte, at en slik involved field irradiation er trygg [8,9]. Risikoen for isolerte glandelresidiver i ikke strålebehandlet område er under

5 %. Dessuten har det også vært en markant utvikling av endobroktial ultralyd-undersøkelse (EBUS) med muligheten for å ta punksjonscytologi. Kombinert utredning med PET-CT og EBUS øker sensitiviteten for identifisering av glandelmetastaser til over 90 %. PET-CT er derfor en obligatorisk del av primærutredningen av alle stadium II-III NSCLC pasienter som vurderes for radikalbehandling.

Småcellet lungekreft (SCLC), begrenset sykdom

Kombinasjonsbehandling med både kjemoterapi og strålebehandling ble introdusert allerede på 70-tallet. Man hadde sett gode kortvarige responser på cellegift hos pasienter med hematogent metastasert SCLC og man var også klar over at torakal strålebehandling alene hos pasienter med begrenset sykdom (d.v.s. lymfogen spredning ikke forbi mediastinum og evt fossa supraclavicularis og ingen hematogen spredning) tilnærmet aldri ga varig kontroll. Så det logiske neste steget var å kombinere de to modalitetene og 5-års overlevelse for begrenset sykdom gikk opp fra 2-3 % til 7-8 %. Polykjemoterapi viste seg å være bedre enn monokjemoterapi og platina-baserte regimer bedre enn andre kjemoregimer. Også timing av strålebehandling ble funnet til å være viktig. Bedre resultater ble oppnådd ved å ikke vente med strålebehandling til kjemoterapien (ofte 4-5 kurer) var ferdig men ved å gi det interponert tidlig i kjemobehandlingsperioden, typisk omkring tidspunktet av kur nr 2. Frasjoneringsregimet 2,8Gy*15 (42Gy) var etter hvert blant de mest brukte. Med små steg om gangen bedret 5-års overlevelse seg fra 7-8 % til 13-14 %.

Forholdsvis mange behandlete pasienter fikk etter hvert intracerebrale residiver, også uten tegn til andre hematogene metastaser. Hjernen så ut til å være et slags fristed for metastaser hvor cellegift åpenbart ikke hadde god nok penetrasjon. Fra 80-tallet begynte man med å legge til profylaktisk strålebehandling mot total hjerne etter (tilnærmet) komplett lokoregional respons. 5-års overlevelse bedret seg ytterligere noe til 16-20 % (senere ble effekten av profylaktisk hjernebestråling også undersøkt hos SCLC med utbredt sykdom og ga en dobling i 1 års overlevelse fra 13 % til 27 %).

Effekten av hyperfraksjonering ble undersøkt på 90-tallet. Behandling med 1 fraksjon per dag opp til 45Gy ble sammenlignet med behandling med 2 fraksjoner på 1,5Gy per dag, også opp til 45Gy. Sistnevnte regime var overlegent [10]. Også andre har publisert sine 5-års overlevelsestall og rapporterer om 21-23 %. I den norske HAST studien ga hyperfraksjonert behandling en 12 % forbedring i 2 års overlevelsen fra 41 % til 53 % (5 års tall foreligger ikke ennå). Med andre ord, det har vært en 20 % absolutt forbedring i 5-års overlevelse i løpet av de siste 4 decennier.

Bruk av PET-CT har ikke vært standard praksis for utredning av SCLC og fram til nå har de fleste pasienter med begrenset sykdom fått store strålefelt fordi man elektivt inkluderte de mediastinale lymfeglandelområdene og eventuelt også de ipsilaterale supraclavikulære lymfeglandelområdene i målvolumet. Men i det siste har flere store avdelinger i utlandet gått over til å bruke PET-CT basert diagnostikk også i SCLC. Man strålebehandler bare PET-positive glandler, i analogi med situasjonen i NSCLC. De første publikasjonene har kommet og viser at dette er en forsvarlig strategi. Isolerete glandelresidiver i ikke strålebehandlet område ble sett i bare opptil 3 % av pasientene.

Norsk lungecancergruppe (NLCCG) starter nå en studie som undersøker effekten av dose-eskalert hyperfraksjonert strålebehandling hos PET-CT-utredete SCLC pasienter (THORA studien). 45Gy involved field-behandling blir sammenlignet med 60Gy involved field-behandling.

Palliativ strålebehandling i NSCLC uten fjernspredning

Siden strålebehandling gir både akutte bivirkninger og langtidsbivirkninger, har man lenge vært i tvil om man burde tilby tidlig strålebehandling til asymptomatiske inkurable pasienter eller om man heller burde vente til de ble symptomatiske. Forskningsaktiviteten på denne fronten har vært svært begrenset. En av de første randomiserte studier som sammenlignet umiddelbar strålebehandling med forsinket strålebehandling når symptomene hadde kommet, fant ingen forskjell når det gjaldt symptomkontroll, livskvalitet eller overlevelse [11]. Men spørsmålet er om forklaringen lå i den lave stråledosen. Pasientene i denne studien fikk 8,5Gy*2 eller

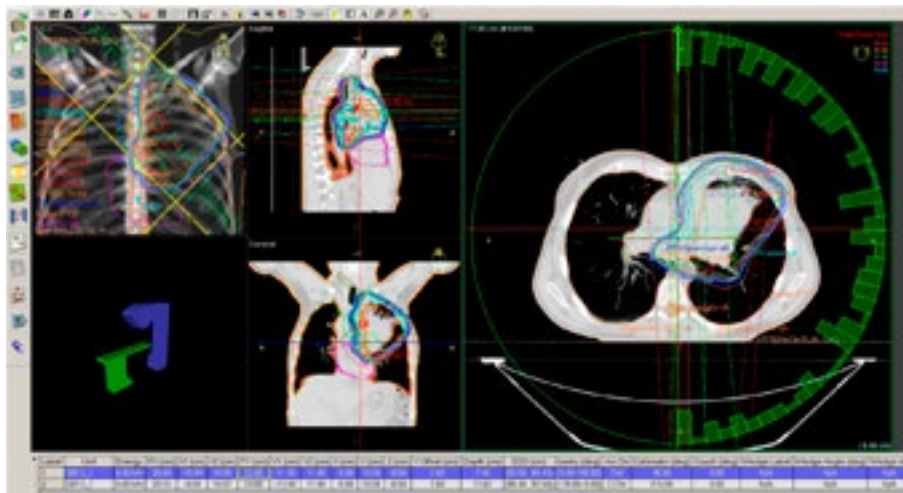


Fig 2: VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) for stadium III NSCLC.

10Gy*1. Doseringsspørsmålet ble adressert i en nederlandsk studie som randomiserte mellom 3Gy*10 og 8Gy*2 [12]. Det var ingen forskjell i symptomkontroll, men 1-års overlevelsen var signifikant bedre ved den høyere dosen, 19,6 % versus 10,9 %. Også i NLCCG's 3-armete randomiserte palliasjonsstudie (8,5Gy*2 versus 2,8Gy*15 versus 2Gy*25) var det en lengre overlevelse ved høyere dose hos pasientene som hadde minimal symptombyrde ved baseline, selv om studien ikke var designet for å undersøke dette [13].

I mellomtiden hadde palliativ kjemoterapi kommet inn for fullt i NSCLC og gjorde tilleggs effekten av strålebehandling igjen mer usikker. En polsk randomisert studie som sammenlignet 3Gy*10 strålebehandling alene med strålebehandling pluss kjemoterapi (3 kurer cisplatin - vinorelbin) viste lik symptomkontroll, men en 4 måneder lengre median overlevelse (12,9 mnd vs 9 mnd) i kjemoterapi armen [14]. Og da kunne man lure på om stråleterapi i det hele tatt bidrar noe til overlevelse hos pasienter som får palliativ kjemoterapi eller annen tumorrettet systembehandling. Og det får de fleste for tiden.

Men nå foreligger det data fra en lenge etterlenget studie som har undersøkt dette, den norske Conrad-studien [15]. Stadium III-pasienter som ikke var aktuelle for radikalbehandling ble randomisert mellom kjemoterapi alene (4 kurer karboplatin - vinorelbin) og kjemoterapi pluss 2,8Gy*15 strålebehandling med strålestart like etter kur nr 2. Totalt 191 pasienter ble inkludert hvorav 79 % hadde ingen eller minimale sykdomssymptomer.

1-års-overlevelsen var signifikant bedre i den strålebehandlede gruppen, 53,2 % versus 34,0 %. Og livskvalitet forble stabil i den strålebehandlede gruppen i løpet av observasjonstiden, mens den forverret seg i gruppen som hadde fått kjemoterapi alene. Kombinasjonsbehandling bør derfor tilbys som standard til stadium (II)-III NSCLC pasienter som ikke er aktuelle for radikalbehandling, også i fravær av symptomer.

Palliativ strålebehandling ved oligometastatisk NSCLC sykdom

Av og til er det pasienter hvor man enten ved primærdiagnostikk (synkron) eller senere i sykdomsforløpet (metakron) finner en svært begrenset hematogen metastasering med bare 1-3(4) metastatiske lokalisasjoner. Hvis de er i utmerket allmenntilstand, kan man vurdere å tilby radikal behandling i form av kirurgi og/eller (kjemo)radioterapi og/eller radiofrekvensablasjon (RFA) mot all makroskopisk tumor. I en fase II-studie ble 40 NSCLC-pasienter med maksimalt 4 synkrone metastaser radikalbehandlet og oppnådde en 1-års og 3-års overlevelse på 56,4 % og 17,5 % og en 1-års og 3-års progresjonsfri overlevelse på 51,3 % og 13,6 %. Bare 5 % fikk et lokalt residiv i radikalbehandlet område [16]. I en retrospektiv analyse av 61 NSCLC-pasienter med 1-3 synkrone metastaser var median progresjonsfri overlevelse 6,6 måneder og 1-års og 2-års overlevelse 54 % og 38 % [17]. Når det gjelder strålebehandling blir disse oligometastatiske lesjonene oftest behandlet med SBRT eller gammakniv (hjerne) og lokal kontroll ligger i størrelsesorden 80 %

og toksisiteten er minimal [18]. Men vanlig høydosert ekstern strålebehandling kan eventuelt også anvendes.

Referanser

1. Blomgren et al, *Acta Oncol* 1995, 34(6): 861-70
2. Haasbeek et al, *J Thor Oncol* 2011, 6(12): 2036-43
3. Lagerwaard et al, *IJROBP* 2012, 83(1): 348-53
4. Versteegen et al, *Ann Oncology* 2013, 24(6): 1543-8
5. Versteegen et al, *Radioth Oncol* 2011, 101(2): 250-4
6. Mohammed et al, *IJROBP* 2011, 79(2): 466-72
7. De Ruysscher et al, *Radioth Oncol* 2012, 102(2): 228-33
8. Yuan et al, *Am J Clin Oncol* 2007, 30(3): 239-44
9. Chen et al, *Biomed Res Int* 2013, 2013: 371819
10. Turrisi et al, *NEJM* 1999, 340(4): 265-71
11. Falk et al, *BMJ* 2002, 325(7362): 465
12. Kramer et al, *J Clin Oncol* 2005, 23(13): 2962-70
13. Sundstrøm et al, *J Thor Oncol* 2006, 1(8): 816-24
14. Nawrocki et al, *J Thor Oncol* 2010, 5(8): 1255-62
15. Strøm et al, *Br J Cancer* 2013, 109(6): 1467-75
16. De Ruysscher et al, *J Thor Oncol* 2012, 7(10): 1547-55
17. Griffioen et al, *Lung Cancer* 2013, 82(1): 95-102
18. Tree et al, *Lancet Oncol* 2013, 14(1): 28-37

Annonce

De fleste kreftpasientene er over 65 år, og grunnet økende levealder er andelen eldre pasienter med kreft økende. I følge en norsk studie fra 2012 har det absolutte antallet kreftpasienter over 80 år tredoblet seg siden 1975¹. Videre vil antallet krefttilfeller hos pasienter 80 år eller eldre øke med omtrent 70% inntil 2030 (anslagsvis 11 450 tilfeller årlig), og med 140% inntil 2040.

Vurdering og behandling av gamle kreftpasienter



Av Siri Rostoft,
geriatrisk avdeling,
medisinsk klinikk,
OUS

De unike spørsmålene hos gamle kreftpasienter:

Hva er dødeligheten av kreftsykdommen i forhold til pasientens komorbiditet?

Vil pasienten leve lenge nok til å oppleve komplikasjoner fra sykdommen?

Vil pasienten tolerere behandling?

Vil behandlingen endre pasientens autonomi slik at det blir behov for økt hjelp og eventuelt sykehjem?

Balducci, Ershler. *Cancer and ageing: a nexus at several levels. Nature reviews cancer.* 2005;5:655-662.

Det er flere grunner til at valg av kreftbehandling hos en gammel pasient kan være utfordrende. Hovedgrunnen er kanskje at det finnes få studier der eldre kreftpasienter er inkludert, og enda færre studier der skrøpelige eldre pasienter er inkludert. Eldre pasienter har begrenset gjenstående levetid i forhold til yngre pasienter, de har oftere komorbiditet, redusert funksjonsnivå og redusert kognitiv funksjon. Onkologer og

kirurger som behandler gamle kreftpasienter ønsker seg derfor enkle kliniske verktøy som kan gi svar på om pasienten tåler kjemoterapi, kirurgi og annen tumorrettet behandling, eller om behandlingen fører til mer skade enn nytte. Slike enkle sjekklister finnes dessverre ikke, men de siste årene har vi fått økende kunnskap om verktøy som kan være en viktig del av beslutningsgrunnlaget hos gamle kreftpasienter.

Heterogenitet

Økende alder er forbundet med redusert funksjon av kroppens organer, men det er store individuelle forskjeller i hvor raskt dette skjer. Den eldre populasjonen er derfor karakterisert av en betydelig heterogenitet. Fordi aldring er en prosess som styres av biologiske hendelser og ikke av kalenderen, er kronologisk alder et lite eksakt mål på funksjonelle reserver og forventet gjenstående levetid. I stedet er det relevant å forsøke å identifisere en persons *biologiske* alder. Det er lite hensiktsmessig å lage retningslinjer som baserer seg på gitte aldersgrenser for valg av behandling. I en artikkel om screening for kreft hos eldre pasienter har Walter og medarbeidere beregnet forventet gjenstående levetid for amerikanske personer som har nådd en viss alder, og deretter sett på forskjellene mellom den sprekeste og skrøpeligste kvartilen av disse personene². Tallene ble nylig oppdatert³. Eksempelvis vil en kvinne som har fylt 80 år ha en median forventet gjenstående levetid på omtrent 9 år. Dersom kvinnen tilhører den sprekeste kvartilen som har fylt 80 år vil hun ha

en forventet levetid på minst 13 år, mens forventet levetid for den skrøpeligste kvartilen ligger på under 5 år. Det er utarbeidet en elektronisk kalkulator for å beregne forventet gjenstående levetid for ulike grupper av gamle pasienter (eprognosis.ucsf.edu). Funksjonsnivå og komorbiditet er de viktigste faktorene.

Geriatrisk vurdering – geriatric assessment (GA)

Innen geriatri har man god erfaring med å vurdere eldre pasienter på et bredt grunnlag som inkluderer funksjonsnivå, komorbiditet, polyfarmasi, kognitiv funksjon, ernæringsstatus, depresjon og sosialt nettverk. Robust klinisk evidens basert på randomiserte studier viser at GA kan predikere mortalitet og redusert funksjon i mange kliniske situasjoner⁴. Dersom den geriatriske vurderingen etterfølges av en behandlingsplan inkludert intervensjon kalles metoden for CGA (comprehensive geriatric assessment). Fra onkologisk hold er det anbefalt at alle eldre kreftpasienter bør gjennomgå en form for GA for å velge riktig behandling i forhold til forventet gjenstående levetid, toleranse for behandling og praktisk tilrettelegging av behandling og oppfølging⁵. Det er publisert flere oversiktsartikler de senere årene som ser på bruk av geriatrisk vurdering hos gamle kreftpasienter^{6,7}. De fleste studiene er gjort innen kjemoterapi, men enkelte studier har sett på bruk av GA hos kirurgiske pasienter⁸. Et hovedproblem med studiene er at det er brukt ulike verktøy for å utføre GA, og resultatene blir derfor vanskelige å sammenligne.

Frailty

Begrepet frailty, eller skrøpeligheit, benyttes stadig oftere innen geriatriisk forskning og i klinisk praksis. Frailty hos en pasient er definert som økt sårbarhet på grunn av reduserte reserver i flere organsystemer og dermed økt risiko for hospitalisering, død og fall i funksjonsnivå⁹. Det kan være nyttig å vite at det ikke er enighet om hvordan frailty skal identifiseres hos den enkelte pasient. De to hoveddefinisjonene er relativt forskjellige. The frailty phenotype ser bort fra komorbiditet og definerer frailty dersom man har minst tre av følgende fem kriterier: vekttap, langsom gange, utslitthet, lav fysisk aktivitetsnivå og svakhet (reduert gripestyrke)¹⁰. I den andre definisjonen er frailty bestemt ut fra hvor mange problemer pasienten har basert på en geriatriisk vurdering som beskrevet over (deficit accumulation)¹¹. Det er viktig å være klar over denne forskjellen når man leser litteratur eller uttaler seg om begrepet frailty. Innen geriatriisk onkologi forsøker man å utvikle enkle screeninger som kan plukke ut pasienter som er skrøpelige og dermed kan ha nytte av GA. Foreløpig er det ikke noen enighet om hvilken screening som er mest nyttig¹², men G8 ser ut til å være et brukbart alternativ¹³.

Kognitiv svikt og demens

Andelen pasienter med demens øker med økende alder, og prevalensen hos personer over 90 år nærmer seg 40% (Engedal og Haugen. Demens: fakta og utfordringer. 2009). For onkologer og kirurger er det svært viktig å kartlegge om en pasient med kreftsykdom har kognitiv svikt. For å avdekke dette må det ofte gjøres objektiv testing, for eksempel Mini Mental Status Evaluering (MMSE) og klokketest. Testene kan utføres av en trent sykepleier, men legen må kunne tolke resultatene. Kognitiv svikt eller demens hos en kreftpasient vil ha betydning for prognose, hvordan legen informerer, samtykkekompetanse, compliance og gjennomføring av behandling.

Norsk aktivitet innen geriatriisk onkologi
Aktiviteten innenfor fagområdet geriatriisk onkologi har økt i Norge de siste årene. På OUS er det dannet en egen forskningsgruppe for geriatriisk onkologi (leder er onkolog Marit Jordhøy), og det pågår nå en multisenterstudie på Sykehuset Innlandet, Ahus og Ullevål der det gjøres en geriatriisk

vurdering av gamle pasienter som henvises til onkolog. På Ullevål og Ahus pågår en studie som randomiserer skrøpelige pasienter med kolorektal kreft til CGA eller standard behandling før kirurgi, og endepunktet er postoperative komplikasjoner. De siste årene har norsk onkologisk forening og norsk geriatriisk forening samarbeidet om å arrangere to nasjonale møter om geriatriisk onkologi, og deltagelsen har vært god fra begge fagmiljøer. Onkologisk forum 2014 planlegger dessuten et eget symposium om geriatriisk onkologi.

Oppsummering

Antallet pasienter over 80 år med kreft kommer til å øke betraktelig de nærmeste tiårene. Gamle pasienter vil oftere ha redusert funksjonsnivå, komorbiditet, polyfarmasi, underernæring og redusert kognitiv funksjon. Geriatriisk vurdering er et nyttig verktøy for å individualisere kreftbehandlingen hos disse pasientene. GA gir en idé om forventet gjestående levetid, avdekker problemer som kan optimaliseres, ser ut til å predikere toleranse for behandling og identifiserer pasienter med kognitiv svikt. Enkle screeninger som kan avdekke frailty hos eldre kreftpasienter er under utvikling.

Referanser:

1. Syse A, Veenstra M, Aagnes B, Tretli S. Cancer incidence, prevalence and survival in an aging Norwegian population. *Norsk epidemiologi*. 2012;22(2):109–120.
2. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA*. 2001;285(21):2750–2756.
3. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA*. 2014;311(13):1336–1347.
4. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d6553.
5. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(14):1824–1831.

6. Puts MTE, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SMH. Use of Geriatric Assessment for Older Adults in the Oncology Setting: A Systematic Review. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(15):1134–1164.

7. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The Value of Geriatric Assessments in Predicting Treatment Tolerance and All-Cause Mortality in Older Patients With Cancer. *The Oncologist*. 2012;17(11):1439–1449. doi:10.1634/theoncologist.2012-0186.

8. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: A prospective observational cohort study. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2010;76(3):208–217.

9. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433–441.

10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146–56.

11. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;173(5):489–495.

12. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e437–44.

13. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of Oncology*. 2012;23(8):2166–2172.

Antallet kreftoverlevende øker raskt, og betydelig raskere enn økningen av nye krefttilfelle. Det er anslått at 10-15% av kreftoverlevende har så alvorlige helseproblemer som følge av sykdommen og/eller behandlingen at de trenger oppfølging i spesialisthelsetjenesten. I tillegg har langt flere mildere helseplager. Hvordan kan så helsevesenet møte dette nye behovet for overvåking og behandling? Denne utfordringen diskuteres internasjonalt og til dels også nasjonalt. I det følgende presenteres noen hovedtrekk av denne problematikken med spesiell relevans for norske forhold.

Helsetjenester for kreftoverlevende – trenger vi det?



Av Jon Håvard Loge,
Leder Nasjonal
kompetansetjeneste
for seneffekter etter
kreftbehandling,
OUS/Professor II,
Avdeling for medisinsk
atferdsvitenskap, UiO

Hvem trenger spesiell oppfølging etter gjennomgått kreftbehandling?

I 2012 levde mer enn 224 000 norske kvinner og menn som hadde hatt en kreftsykdom en eller flere ganger i livet (<http://www.kreftregisteret.no>). Nesten 138 000 av disse hadde levd i mer enn 5 år etter at de fikk kreftdiagnosen (langtidsoverlevende). At prevalensen øker raskere enn insidensen skyldes økende levealder, bedret diagnostikk og bedret kreftbehandling. Blant langtidsoverlevende er sammensetningen av kreftdiagnoser annerledes enn blant de nye krefttilfellene. Det reflekterer prognosen men også forventet levetid fra sykdommen er kurert. Kreftsykdommer som rammer tidlig i livet og som har god prognose, vil derfor være overrepresentert blant kreftoverlevende sammenliknet med de nye krefttilfellene.

I tillegg til tilbakefall av den primære kreftsykdommen er kreftoverlevende i risiko for nye helseplager (seneffekter) som følge av behandlingen. Disse kan være en fortsettelse av helseplager som oppstod under behandlingen, eller de kan være nye helseplager som debutterer mange år etter avsluttet behandling. De mest alvorlige av de siste er en ny og

annen kreftsykdom og hjertesykdom. I tillegg innbefatter seneffekter et bredt spekter av helseplager fra rent medisinske til psykososiale som kronisk trøtthet eller vansker med å gjenoppta yrkesaktivitet.

De fleste kreftoverlevende vil trolig ikke utvikle seneffekter, til dels på grunn av begrenset levetid etter kreftbehandlingen fordi kreft oftest rammer i høy alder.

Forekomsten av seneffekter varierer vesentlig mellom diagnosegrupper og i forhold til hva slags behandling som er gitt. Stråleterapi og høydosebehandling er de behandlingsformene som oftest er forbundet med utvikling av seneffekter. På individnivå er det vanskelig å forutse hvem som vil rammes av hvilke seneffekter. Disse oppstår i et komplekst samspill mellom sykdom, behandling og pasientkarakteristika som alder, kjønn, genetisk utrustning, livsstil og helseatferd som voksen.

Overlevende av kreft i barndom og ungdom er best studert med hensyn på seneffekter. Disse rammes av kreft i en periode av livet karakterisert av vekst og utvikling, og det gjør dem ekstra sårbare for å utvikle seneffekter. Videre vil redusert helse ved inngangen til voksent liv representere en egen utfordring fordi den da kan begrense individets mulighet til å delta i studier, arbeid, stifte familie eller få egne barn. Voksne som har blitt behandlet for kreft i barn- og ungdom har en stor overhyppighet av en rekke sykdommer og subjektive helseplager. En stor amerikansk

studie fra 2013 påviste at hele 95 % av barnekreftoverlevende hadde en kronisk helseplage ved 45-års alder. Tilsvarende norske studier som innbefatter all sykkelighet er ikke publisert, men en studie under bearbeiding på Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter etter kreftbehandling av norske voksne overlevende av lymfomer i barn- og ungdom, fant en tilsvarende forekomst.

Vi har begrenset kunnskap om dagens overlevende av kreft i barn- og ungdom eller kreftoverlevende i det hele, får informasjon om risiko for seneffekter. I et arbeid påviste vi at majoriteten av voksne overlevende av lymfomer i barn- og ungdom ikke var kjent med sin egen risiko for seneffekter, og bare en minoritet deltok i organisert oppfølging i voksen alder.

Samlet sett vet vi et vesentlig antall av dagens kreftoverlevende har eller vil utvikle seneffekter av til dels alvorlig karakter. Det eksakte antallet er ukjent, men et «best guess» for alvorlige seneffekter er 10-15%. En viktig lærdom fra studiene av overlevende av kreft i barn- og ungdom er at risikoen for nye helseproblemer ikke avtar med årene etter at behandlingen ble avsluttet. Videre tyder både nasjonale og internasjonale studier på at overlevende selv ikke er klar over sin økte risiko for helseproblemer som skyldes kreftsykdommen de hadde eller behandlingen de fikk. I tillegg til det etisk diskuterte ved det siste forholdet, hindrer også manglende kunnskap overlevende i å ta egne valg om

helse og livsstil som kan bidra til å redusere risikoen for nye helseplager.

Modeller for helsetjenester til kreftoverlevende

Mot denne bakgrunn er det ikke overraskende at helsetjenester for kreftoverlevende er omdiskutert. Spesielt den internasjonale litteraturen har fokusert denne utfordringen de senere årene. Slike helsetjenester må tilpasses strukturen i det øvrige helsevesenet. Derfor er ikke en modell utviklet i et land nødvendigvis overførbar til et annet land.

Det finnes ulike modeller for oppfølging av kreftoverlevende. På flere institusjoner i andre land (for eksempel U.S.A., Sverige og Nederland) er det opprettet egne klinikker for seneffekter («late-effects clinics»). Mer enn halvparten av amerikanske barnekreftsentra har slike klinikker. Likevel hadde mindre enn 1/5 av overlevende i den omfattende amerikanske Childhood Cancer Survivorship Study (N=10 000) et helsetilbud som inkluderte oppfølging for risiko for seneffekter. Egne klinikker kan synes som et eksklusivt tilbud til noen få samtidig som de trekker ressurser fra en allerede belastet kreftomsorg. Et alternativ til spesielle klinikker er å overlate oppfølgingen til primærhelsetjenesten (fastlegen). Problemet med denne ordningen er at fastleger per i dag trolig ikke har tilstrekkelig kunnskap om seneffekter. En tredje modell er et samarbeid mellom den behandlende avdelingen og fastlegen. En siste modell er å informere pasienten ved den behandlende kreftavdelingen så godt som mulig og overlate det fulle ansvaret for oppfølgingen til han/henne. Ett problem med alle de ovenstående modellene er de i liten grad har inkludert brukerperspektivet da de ble utviklet.

I flere land er det utarbeidet retningslinjer for oppfølging av unge kreftpasienter, men det

finnes ingen internasjonal konsensus for hva en oppfølgingskonsultasjon skal inneholde, og der det finnes retningslinjer, er det ikke dokumentert i hvilken grad de følges eller om det å følge dem gir helsegevinst. Såkalte «Survivorship passports» som inneholder sentral informasjon om kreftsykdom, behandling og fremtidig helse etter gjennomgått kreftbehandling, er utviklet blant annet for å sette kreftoverlevende bedre i stand til å ivareta egen helse, såkalt empowerment (<http://www.pancare.eu/documents/meetings/genova-2013/pancare-genova-presentations/session-2/haupt-riccardo-ortotali-maurizio-pancare-genova-survivorship-passport.pdf>). På tross av mange eksperters tro på dette tiltaket har forsøk på å vise effekt til nå vært negative. I Norge inneholder de nasjonale handlingsprogrammene varierende mengde informasjon om seneffekter, men i hovedsak er ikke seneffekter omtalt. I Norge finnes det per i dag ikke egne helsetilbud for kreftoverlevende med risiko for eller manifeste alvorlige seneffekter. Slike kreftoverlevende blir møtt i helsevesenet der de dukker opp og blir ivare tatt på best mulig vis der de møter helsevesenet. Utfordringer ved en slik praksis er at kunnskapen om seneffekter blir for spredt og at oppbygging av systematisk kunnskap og klinisk erfaring kan være vanskelig.

Det er foreslått at helsetjenester for kreftoverlevende i hovedsak må tillegges primærhelsetjenesten. Samtidig vet vi ikke i hvilken grad denne er rustet opp, verken faglig eller bemanningsmessig, til å møte kreftoverlevende med spesielle medisinske behov. Opprustningen av kommunehelsetjenesten med kreftsykepleiere kan være et skritt i riktig retning hvis disse innehar nødvendig kompetanse. Vi vet ikke om primærlegene ser seg i stand til å gi et adekvat helsetilbud til kreftoverlevende med behov for legetjenester rettet mot seneffekter og risiko for slike. For tiden

forskes det på dette, og det er viktig at ikke primærhelsetjenesten blir tildelt ytterligere oppgaver uten at den faglige forutsetningen for å løse oppgavene er avklart.

For undertegnede synes det klart at modellen for organisering av helsetjenester for kreftoverlevende må være annerledes enn organiseringen av akutt onkologi med kurativt siktemål. Kreftomsorgen har et akutt fokus og er i liten grad rettet mot å drive «kronikeromsorg». Den akutte onkologien er i prinsippet legestyr, og pasientens mulighet til å påvirke behandlingsvalg og forløp er begrenset. Med få unntak er det lite pasienten selv kan velge hvis han eller hun vil ha maksimal mulighet til å bli sykdomsfri.

Den kurerte kreftpasienten har derimot flere muligheter til selv å påvirke sin helsesituasjon. Dette inkluderer å skaffe informasjon om helse- og livsstil og velge helseatferd og livsstil som er tilpasset dette. En utfordring for helsetjenester for kreftoverlevende er derfor å dyktiggjøre pasientene slik at de selv kan ta best mulig kvalifiserte valg om helsemessige forhold. En slik modell ligger mye tettere opp til modellen som anvendes i for eksempel rehabilitering, og passer godt inn under Verdens helseorganisasjons rammeverk International Classification of Functioning (ICF) (<http://www.who.int/classifications/icf/en/>).

Et siste forhold er at mange kreftpasienter får behandling over så lang tid eller utvikler seneffekter, slik at kreftsykdommen går fra å være en akutt livstruende sykdom til å bli en kronisk sykdom med de utfordringene det kan gi med hensyn til arbeid, å opprettholde relasjoner og mestre en ny situasjon. Mange kreftpasienter som har utviklet seneffekter, forteller at de var uforberedt på et slikt utfall, og mange uttrykker et stekt ønske om å komme tilbake til der de var da kreftsykdommen startet. Opplevelsene de

har vært gjennom og de fysiske konsekvensene av behandlingen kan gjøre et slikt ønske lite produktivt. God psykologisk hjelp vil derfor ofte innebære hjelp til å integrere erfaringene og å formulere nye og realistiske mål ut fra den situasjonen pasienten har kommet i. Modeller utviklet i rehabilitering basert på den biopsykososiale modellen kan da være bedre egnet til å gi helsehjelp enn den biomedisinske modellen som dominerer i den akutte onkologien.

Videre perspektiver

Innenfor dagens onkologi kan en de senere årene spore en rekke positive utviklingstrekk med hensyn på seneffekter og kreftoverlevende. Seneffekter har kommet på læreplanen ved de medisinske fakultetene, og seneffekter skal inngå i spesialistutdannelsen i onkologi. Det arbeides med å integrere seneffekter og kontroll for disse i handlingsprogrammene. Seneffekter har blitt egen gruppe på Onkologisk Forum. Det er etablert etterbehandlingstilbud som Vardesenter, Pusterom og kurs i regi av lærings- og mestringssentrene. Samlet sett har vi god grunn til å tro at kunnskapen og bevisstheten omkring seneffekt-/kreftoverleverproblematikken har blitt vesentlig hevet i løpet av de siste 5-10 årene. En svært viktig bidragsyter i denne sammenhengen har vært professor emeritus Sophie D. Fosså. Hva angår det medisinske tilbudet til kreftoverlevende med høy risiko for/ manifeste alvorlige seneffekter har imidlertid lite skjedd.

I årene som kommer vil kreftinsidensen øke, behandlingen vil trolig bli mer komplisert og gitt til flere. Mangelen på onkologer blir sannsynligvis en faktor vi må forholde oss til i mange år fremover, og det vil trolig også være mangel på onkologisk behandlingsskapasitet. Problemet med å gi et adekvat og tilpasset helsetilbud til kreftoverlevende med spesielle medisinske behov ender da på raskt på helsepolitikernes bord. Det synes urimelig å pålegge onkologien ansvar for helt nye helseproblemer innenfor dagens budsjettammer. Penger er ikke svaret på alt, men en omfordeling av ressursene innenfor dagens onkologi for å løse de nye helseproblemene som seneffekter representerer, synes for undertegnede urimelig gitt økningen i nye krefttilfelle. Jeg tror derfor at en politisk løsning hvor seneffekter blir anerkjent som et nytt helseproblem som krever ressurser, og ressurser som vi per i dag ikke har i kreftomsorgen, er nødvendig. Et politisk engasjement for denne nye og sterkt voksende pasientgruppen er derfor, etter mitt syn, nødvendig for å løse de nye helseproblemene som alvorlige seneffekter representerer. The National Cancer Survivorship Initiative (<http://www.ncsi.org.uk/>) i Storbritannia er et godt eksempel på at en slik omforent løsning mellom fag, frivillighet og politikk faktisk er mulig.

Annonse

Annonce

Stråleterapi er et felt i stadig utvikling. Fram til begynnelsen av 90-tallet baserte man planleggingen på simulatorinnstilling, dvs inntegning av målvolum og definering av strålefelt ut fra konvensjonelle røntgenbilder. Utover 90-tallet ble CT for alvor tatt i bruk til doseplanlegging.

Adaptiv stråleterapi



Einar Dale, overlege dr. med, OUS

Denne teknologien gjorde det mulig å tegne inn målvolum og risikoorganer i CT snitt for CT snitt på en PC/arbeidsstasjon. Deretter kunne man definere strålefelt

i doseplanleggingsprogrammet og få en tredimensjonal beregning av dosefordelingen i det avbildede volumet. Dette ga en ny og nødvendig kontroll på at målvolumet fikk riktig dose – og ikke minst at toleransedoser til risikoorganer ble overholdt.

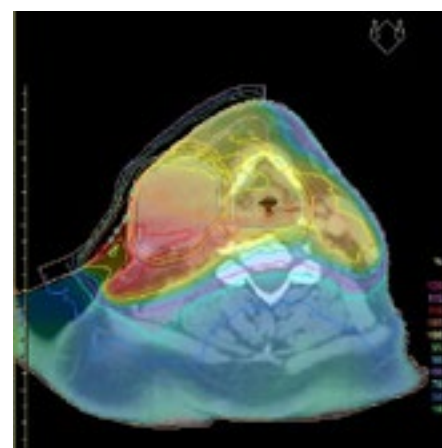
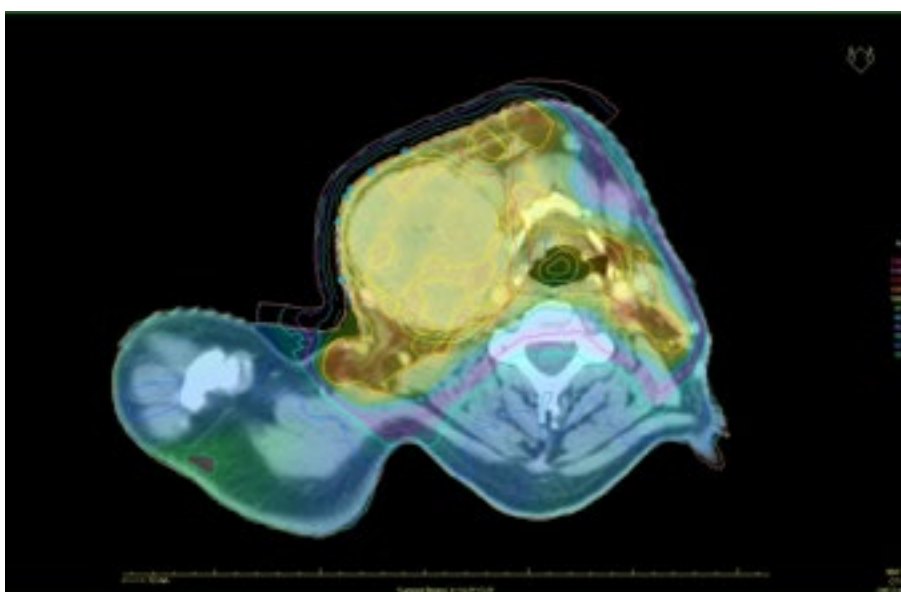
Feltkontrollbilder

Parallelt med innfasingen av CT i stråleterapi kom muligheten for feltkontrollbilder på strålebehandlingsapparatene. Et feltkontrollbilde er et røntgenbilde tatt på stråleapparatet med behandlingsstrålen og brukes til å verifisere pasientens anatomi i behandlingsposisjonen sammenlignet med den opprinnelige planleggings-CT. Tidligere hadde man basert seg kun på posisjonering etter inntegning på pasientens hud med de usikkerheter det innebar utover i et behandlingsforløp. Feltkontrollbildene reduserte en del av usikkerheten ved posisjonering av pasienten. Problemet er at slike bilder tatt med den høyenergetiske behandlingsstrålen stort sett bare kan brukes

til verifisere posisjon av skjelettstrukturer, mens bløtvevsstrukturer forblir bortgjemte. Ofte befinner tumor seg i bløtvevsstrukturer, og man mister dermed muligheten verifisere tumorposisjonen. (Et hederlig unntak er ved innsetting av røntgentett materiale i tumor, som kan avbildes med behandlingsstrålen. Man får dermed et meget bra surrogatmål på hvor tumor befinner seg. Gullkorn innsatt i prostata er et godt eksempel.)

Kun øyeblikksbilder

Man var – og er – pinlig klar over at CT-bildene kun utgjør et øyeblikksbilde. Ved langstrakt fraksjonert stråleterapi, f.eks 2 Gy x 30-35 over 6-7 uker, kan det skje nokså store endringer i bløtvevsanatomien og



Figur 1: Aksiale CT bilder av en pasient som får stråleterapi for larynxcancer med lymfeknutemetastaser på hals. a) Opprinnelig doseplan (før behandling). b) Etter 2Gy x 15 med den opprinnelige doseplanen uten å ta hensyn til endringer i pasientanatomi. c) Ny doseplan som tar hensyn til endringer i pasientanatomi.

Ramme 1

Definisjon av bildeveiledet stråleterapi hentet fra en.wikipedia.org/wiki/Image-guided_radiation_therapy

Image-guided radiation therapy (IGRT) is the process of frequent two and three-dimensional imaging, during a course of radiation treatment, used to direct radiation therapy utilizing the imaging coordinates of the actual radiation treatment plan.[1] The patient is localized in the treatment room in the same position as planned from the reference imaging dataset. An example of IGRT would include localization of a cone-beam computed tomography (CBCT) dataset with the planning computed tomography (CT) dataset from planning. IGRT would also include matching planar kilovoltage (kV) radiographs or megavoltage (MV) images with digital reconstructed radiographs (DRRs) from the planning CT. These two methods comprise the bulk of IGRT strategies currently employed circa 2013.

tumorstørrelsen (Figur 1). De siste 10 årene har det derimot kommet en ny teknologi på banen, nemlig et røntgenrør montert på strålebehandlings-apparatet, som bl.a. kan benyttes til å ta Cone beam CT (CBCT). Dette er et enkelt røntgenapparat montert på behandlingsapparatet som gjør at man kan få både 2D røntgenbilder og CT avbildning i behandlingssituasjonen (Figur 2). Til tross for noe dårligere bildekvalitet, kan man sammenlikne bildene med CT tatt for doseplanlegging og vurdere om man bestråler bløtvevsstrukturene på planlagt måte. Bruk av feltkontrollbilder og CBCT kommer inn under begrepet bildeveiledet stråleterapi (Ramme 1).

CBCT opp mot CT er morgendagens stråleterapi

Ved hjelp av CBCT kan dosefordelingen i pasienten monitoreres over tid. Pasienten kan bli tynnere i løpet av strålebehandlingen, tumor blir mindre, og anatomen kan endre seg nokså betydelig. En løsning er såkalt deformbar registrering (DR) av CT doseplanbilder opp mot multiple CBCT tatt på behandlingsapparatet. Ved deformbar registrering, benyttes en algoritme på bildematerialet, som strekker og drar i bildene slik at de passer inn i bildene tatt på et annet tidspunkt (Figur 3). Man får da et rimelig mål på hvordan den planlagte stråledosen fordeler seg i pasienten over tid – noe som har vært en ønskedrøm i forskningsmiljøene siden

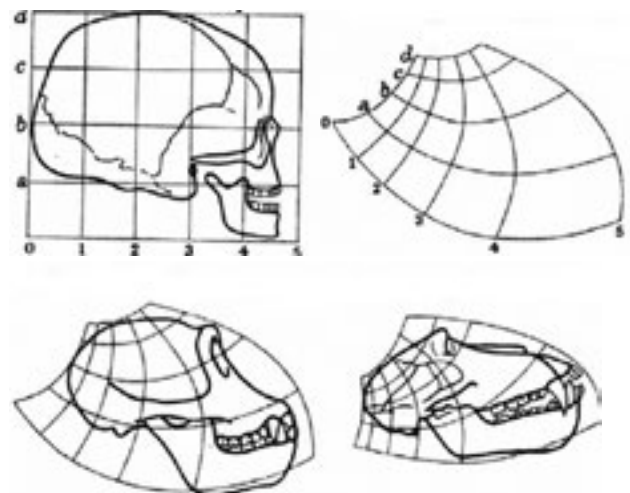
slutten av 90-tallet. Deformerbar registrering av CBCT opp mot CT bildene til planlegging er fortsatt ikke helt tatt i bruk ved dagens strålebehandling, men utgjør morgendagens stråleterapi.

CBCT gir bedre kontroll

Mange ville si seg fornøyd med å ha kunnskap om summert 3D dosefordeling inne i pasienten gjennom et fraksjonert behandlingsforløp. Men hva gjør man hvis tumor viser seg å bli underdosert - eller toleransedosen til et risikoorgan overskredet? Vi beveger oss nå inn i begrepet "adaptiv stråleterapi" (Ramme 2). Ved uakseptable avvik i dosefordelingen kan man endre på feltoppsettet underveis i



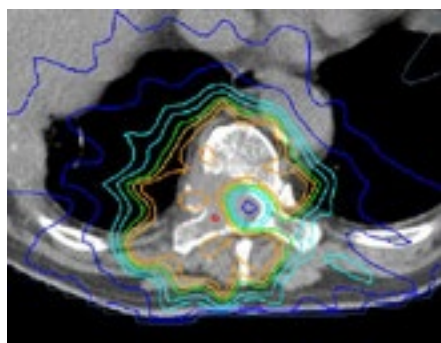
Figur 2: Aksialt Cone-beam CT (CBCT) bilde tatt på strålebehandlingsapparatet. Bildet korresponderer med figur 1b og 1c.



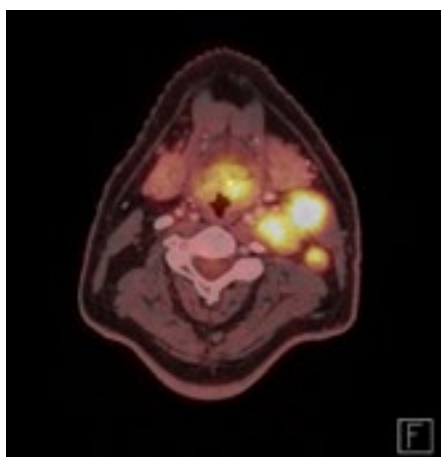
Figur 3: Skisse som illustrerer konseptet deformbar registrering (DR).



Figur 4: Mangebladskollimator (MLC).



Figur 5: Doseplan ved bestråling av skjelettmetastase i columna som viser at man ved hjelp av IMRT teknikk kan spare medulla.



Figur 6: Aksialt PET-CT bilde av pasient med høyresidig tonsilcancer med lymfeknutemetastaser på hals.

behandlingen. Idealet er å bruke CT bilder sammen med CBCT og raskt lage en ny doseplan som gir en dosefordeling i dagens pasientanatomi som likner mer på den opprinnelig planlagte dosefordelingen. Ved utstrakt bruk av CBCT kan man sikre at faktisk avlevert dosefordeling gjennom et langt behandlingsforløp blir mest mulig lik den planlagte dosefordeling. Dette kan resultere i økt tumorkontroll, redusert normalvevstoksitet og kan også gjøre doseeskalerer mulig.

Morgendagens behandling

Ved konvensjonell 3D konformal stråleterapi (3D-CRT) bruker man CT til å doseplanlegge kryssende felt med lik "stråleintensitet" i hvert feltareal. (Dette kan sammenliknes med å lyse med en lommelykt på veggen der lyset er like sterkt over hele flaten.) Formen på feltet kan endres ved hjelp av mangebladskollimatorer (multi-leaf collimator – MLC) som er bevegelige metallblader (wolfram) montert i stråleapparathodet (Figur 4). En videreutvikling av 3D-CRT er IMRT (intensitetsmodulert stråleterapi), som kom for alvor i praktisk bruk i stråleterapien på begynnelsen av 2000-tallet. Ved IMRT lar man intensiteten i strålefeltene variere (lyset fra lommelykten på veggen er ikke lenger like sterkt over hele arealet). Ved å la intensiteten i strålefeltene variere, får man langt større frihet til å utforme dosefordelingen inne i pasienten. Dette er spesielt fordelaktig når tumor ligger i nærhet av risikoorganer (Figur 5). Etter hvert innså man at IMRT kan brukes atskillig mer raffinert – i kombinasjon med avansert bildeteknologi som PET-CT og/eller avanserte MR sekvenser. PET-CT og MR kan i større grad enn CT, gi et mer differensiert bilde av en tumor – såkalt biologisk avbildning (Figur 6). Områder av tumor som lyser mer på f.eks PET-CT kan tenkes å representere tumorvev av en høyere malignitetsgrad, som trenger en høyere stråledose enn andre områder av tumor. Tanken har vært å slippe datamaskinen løs, bruke IMRT prinsippet for hva det er verdt og la stråledosen i hvert geometrisk punkt i tumor gjenspeile f.eks PET-CT intensiteten i det samme punktet. Så kan

PET-CT undersøkelsene repeteres flere ganger i behandlingsforløpet og doseplanen kan adapteres underveis – både etter PET-CT og geometriske endringer som også kommer fram på CBCT. Dette kalles "dose painting". Hvis metoden har noe for seg, burde man klare å oppnå bedre tumorkontroll sammenliknet med tradisjonell stråleterapi basert på kun en førstegangs planleggings CT. Små studier er allerede igangsatt (1, 2). Tiden vil vise hvilken plass adaptiv stråleterapi får i morgendagens behandling (3).

Takk til Einar Waldeland for konstruktiv hjelp med manuskriptet. Takk til Janani Moorthy og Marius Røthe Arnesen for hjelp med bilder.

Referanser:

1. Madani I, Duprez F, Boterberg T et al. Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Radiotherapy & Oncology* 2011; 101:351-355.
2. Berwouts D, Olteanu LA, Duprez F, Vercauteren T et al. Three-phase adaptive dose-painting-by-numbers for head-and-neck cancer: initial results of the phase I clinical trial. *Radiotherapy & Oncology* 2013; 107:310-316.
3. Wu QJ, Li T, Wu Q, Yin FF. Adaptive radiation therapy. technical components and clinical applications. *Cancer Journal* 2011; 17: 182-189.

Ramme 2

Definisjon av adaptiv stråleterapi hentet fra www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9015813

Adaptive radiation therapy is a closed-loop radiation treatment process where the treatment plan can be modified using a systematic feedback of measurements. Adaptive radiation therapy intends to improve radiation treatment by systematically monitoring treatment variations and incorporating them to re-optimize the treatment plan early on during the course of treatment. In this process, field margin and treatment dose can be routinely customized to each individual patient to achieve a safe dose escalation.

Annonce

Marte Eilertsen disputerte for PhD-graden ved Universitetet i Tromsø 14.03.14. Tittelen på avhandlingen er "Tumor hypoxia and hypoxic markers in non-small cell lung cancer".

Markører for hypoksi i lungekreftsvulster og prognose



Veileder: Professor Roy Bremnes, Biveileder professor Lill-Tove Busund, Biveileder post. doc. Sigve Andersen

Markører assosiert med hypoksi i lungekreftsvulster kan trolig brukes til å identifisere pasienter med ulik prognose etter operasjon for lungekreft.

Lungekreft er uten sammenligning den

kreftsykdommen som tar flest liv i den vestlige verden. I 2011 fikk 2842 mennesker lungekreft, 1618 menn og 1224 kvinner. De som får diagnosen i et tidlig stadium av sykdommen kan opereres med mål om å bli kurert. Likevel dør nesten halvparten av de som blir operert av lungekreft og behovet for nye behandlingsalternativer er stort.

I sin avhandling viser Marte Eilertsen at biomarkører for hypoksi kan være med på å skille mellom pasienter med bedre eller dårligere prognoser for død av lungekreft etter en slik operasjon. Slik informasjon kan sammen med eksisterende faktorer brukes til å identifisere pasienter som trenger tilleggsbehandling. I tillegg vil biomarkørene som betyr mye for overlevelse, være mulige mål for framtidig behandling av lungekreft. Sammen med andre studier bidrar denne avhandlingen til at vi nærmer oss målet om mer individualisert kreftbehandling.

Kandidaten har kunnet vise dette etter å ha studert overlevelse og uttrykket av slike biomarkører (HIF1 α , HIF2 α , GLUT1, LDH5, CAIX, MCT1-4 og mIR-210) i lungekreftsvulster fra 335 pasienter som ble operert ved Universitetssykehuset i Tromsø (UNN) og Nordlandssykehuset Bodø i perioden 1990-2004. I tillegg har kandidaten studert hvordan lungekreftscellelinjer responderer på hypoksi ved å sende ut signaler for initiering av karnydannelse.

Marte Eilertsen er 29 år og fra Tromsø. Hun gikk på forskerlinjen i medisin og avla medisinsk embetseksamen ved UiT våren 2012. Eilertsen jobber nå som turnuslege ved Universitetssykehuset i Tromsø.

Cand.med. Hanne Mari Hamre ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling: "Fatigue and Gonadal Function in Adult Long-term Survivors after Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood." for graden philosophiae doctor (PhD) ved UiO den 06.12.13.

Voksenlivet etter lymfekreft og leukemi i barneårene



Veileder: Professor emerita Sophie D. Fosså, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Informasjon om livet etter kreft er etterspurt. At kreftbehandling kan føre til alvorlige seneffekter etter man er kurert, er kjent.

I hvilken grad gjelder det for barn og ungdom kurert for kreft og som siden er blitt voksne? Lege Hanne Hamre har gjennomført en undersøkelse av 290 personer som hadde fått lymfekreft eller akutt lymfatisk leukemi som barn i gjennomsnitt 20 år etter de gjennomgikk kreftbehandlingen.

Hanne Hamre undersøkte fruktbarheten hos deltakerne som var blitt behandlet for lymfekreft. Det viste seg at 36 % av mennene som hadde prøvd å bli far ikke hadde oppnådd farskap, bl. a. på grunn av nedsatt sædcelleproduksjon. Kvinnene derimot, hadde til en stor grad lyktes i å få barn (93 %). En blodprøve som reflekterer antall egg i eggstokkene (AMH) var meget lav hos mange av de kvinnelige deltakerne (33 %). Til tross for det, hadde flere av dem nylig blitt gravide.

Øvrige forstyrrelser i kjønnsormonbalansen (lav testosteronproduksjon, tidlig overgangsalder) var lite utbredt (hhv 11 % og 4 %).

Så mange som 27 % av deltakerne i undersøkelsen hadde kronisk trøtthet (fatigue), mot 11 % i normalbefolkningen. Årsaken til den høye forekomsten kunne ikke forklares. Det ble for eksempel ikke påvist sammenheng med fysiske senbivirkninger, slik som nedsatt hjertefunksjon eller lungefunksjon. Det har vært foreslått at kronisk fatigue hos kreftoverlevende kan ha sammenheng med økt aktivitet i immunforsvaret. Derfor ble 27 markører for aktivitet i immunforsvaret ("cytokiner") målt i blodet til deltakerne. Nivåene var ikke endret hos de som hadde kronisk fatigue sammenlignet med kreftoverlevende uten fatigue. Men det er fortsatt mulig at immunologiske mekanismer spiller en rolle for fatigue hos undergrupper.

Kreftbehandling som barn kan altså prege livet som voksen. Per i dag finnes det i Norge intet organisert tilbud om oppfølging til voksne personer som har gjennomgått kreftbehandling som barn.

Stud.med. PhD Andreas Hanssønn Habberstad (Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, NTNU). Disputas fant sted i Auditoriet ved MTFs, Trondheim den 28.02.2014.

Histopatologi og overlevelse ved høygradig astrocytom

Veileder: Professor Sverre Helge Torp og professor Christina Vog, NTNU og overlege Stein Harald Sundstrøm, St. Olavs Hospital.



Høygradige astrocytomer er de vanligste og mest ondartete kreftsvulstene som oppstår i hjernen. De deles inn i anaplastiske astrocytomer (malignitetsgrad III) og glioblastomer (malignitetsgrad IV) av Verdens helseorganisasjon (WHO). I Norge rammes i overkant av 200 personer av disse krefttypene per år. Prognosen er svært dårlig og svulstene regnes som uhelbredelige. Lysmikroskopi av svulstvevet er gullstandard for å diagnostisere høygradige astrocytom. Diagnostiske kriterier er definert av WHO, men er beheftet med stor grad av subjektivitet. Nye og mer objektive markører har vist å kunne bistå den klassiske mikroskopiske diagnosen. Samtidig er det behov for kontinuerlig revidering og gjennomgang av dagens diagnostiske kriterier.

Formålet med studien var å identifisere trekk ved høygradige astrocytomer som kan predikere overlevelse. Dette kan bidra til økt forståelse, forbedret diagnostikk og potensielt bedre behandlingen av disse svulstene.

Totalt 200 glioblastomer og 27 anaplastiske astrocytomer operert ved St. Olavs hospital i Trondheim ble inkludert. Alle snitt ble revurdert og en rekke histologiske trekk ble registrert. Kliniske data ble samlet inn fra pasientjournaler fra sykehusene i Midt-Norge.

Studien presenterer den uttalt morfologiske variasjonen og kompleksiteten av svulstvevet i disse svulstene. Cellehenfall, karp proliferasjon og mitoser er typiske trekk ved glioblastomer. Studien bekrefter den dårlige prognosen for høygradige astrocytomer med gjennomsnittlig overlevelse på 2.4 år for anaplastiske astrocytom og 8 måneder for glioblastomer. Ved kobling av histologi mot overlevelse hadde glioblastomer med store nekroser kortere overlevelse enn de med små eller uten nekroser. Viktigheten av nekroser er kjent fra tidligere, men mekanismene bak og forskjellene mellom store og små nekroser har vært lite undersøkt. Videre viser studien at lav alder, høyt funksjonsnivå og intensiv behandling er faktorer som er assosiert med forlenget overlevelse i høygradige astrocytomer. Deteksjon av celledelingsproteiner hadde fortrinn sammenlignet med den klassiske mitosetellingen i noen svulster og kan supplere den histopatologiske diagnosen. Fortsatt forskning på biomarkører er nødvendig for å kunne bedre diagnostikk, prognose og behandling for denne pasientgruppen.

Cand. med. Bente Vilming Elgaaen ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling: "Gene expression in ovarian carcinoma and correlation with prognostic factors and survival - A study of mRNA and miRNA profiling and differentiality." for graden philosophiae doctor (PhD) ved UiO den 20.03.14.

Endret genuttrykk ved eggstokkreft og betydning for prognose og overlevelse

Veileder: Professor emeritus Kaare M. Gautvik, Avdeling for Medisinsk Biokjemi, Oslo universitetssykehus og Universitet i Oslo



Lege og forsker Bente Vilming Elgaaen har identifisert de genuttrykk som er mest forandret i ulike typer eggstokkreft, hvorav noen er assosiert med prognose og overlevelse.

Eggstokkreft er den fjerde hyppigste årsak til kreftdød blant kvinner i Norge. De aller fleste tilfeller oppdages i sene stadier, der færre enn 30 % av pasientene er i live etter fem år.

Det finnes flere undergrupper av eggstokkreft. Til tross for at disse gruppene adskiller seg både genetisk, biologisk og klinisk, behandles pasientene i dag stort sett likt fordi kunnskapen om disse forskjellene er mangelfull. Økt innsikt i mekanismene bak utviklingen av eggstokkreft, inklusive de gener som er involvert, er grunnleggende for å kunne utvikle en mer personilpasset behandlingsstrategi. Dette vil forhåpentligvis på sikt bedre prognosen for disse pasientene.

I sin avhandling *Gene expression in ovarian carcinoma and correlation with prognostic factors and survival - A study of mRNA and miRNA profiling and differentiality* har Bente Vilming Elgaaen og hennes medarbeidere undersøkt genuttrykket for alle kjente gener i ulike typer eggstokkreft og friske eggstokker, og funnet at det finnes klare forskjeller mellom de ulike gruppene. Ved de utførte analyser ble mengden mRNA og miRNA beregnet. Mens det fra mRNA produseres protein, har miRNA vist å regulere mRNA-nivået, noe som kan bidra til å styre proteinproduksjonen. Vilming Elgaaen har også vist at flere av de genuttrykk som er mest forandret kan ha betydning for prognose og overlevelse hos pasienter med eggstokkreft, og dessuten kartlagt samspillet mellom mange av disse genene. Mange av de identifiserte genene deltar med stor sannsynlighet i utvikling av eggstokkreft, og kan representere angrepspunkter for fremtidig målrettet behandling av pasienter med eggstokkreft.

Annonce

Mirjam Delange Kaminka Alsaker disputerte for PhD-graden ved NTNU 10.03.14.

Life-course epidemiology in breast cancer: Importance of weight change through life and reproductive history for risk and survival from breast cancer. Prospective studies of Norwegian women.

Veileder: Professor Pål Richard Romundstad og professor Lars Johan Vatten, begge NTNU.

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner på verdensbasis og en av hovedårsakene til kreftrelatert død. I Norge er risikoen for å få brystkreft ca 9 % frem til 80 års alder. Heldigvis vil de fleste norske kvinner som får en brystkreftdiagnose i 2014 bli helt friske.



Det har vært kjent i over hundre år at barnløshet og andre faktorer knyttet til hormoner, svangerskap og fødsler, påvirker risikoen for brystkreft. Det er derimot mindre kunnskap om hvorvidt disse faktorene også kan være med å påvirke overlevelsen – etter at diagnosen er stilt.

Forholdet mellom kroppsvekt og brystkreftisiko er komplisert. Det er relativt godt kjent at høy vekt øker risikoen for å få brystkreft etter overgangsalderen, mens det synes som det motsatte er tilfellet for brystkreft før overgangsalderen. Mindre er kjent om forholdet mellom endring av kroppsvekt gjennom livet og risiko for kreft etter overgangsalderen eller om vektendring i spesielle faser i livet er knyttet til endring i risiko.

I artiklene inkludert i denne avhandlingen er det brukt data fra 3 ulike kohorter av norske kvinner.

I artikkel 1 er det brukt data fra kvinner fra Nord-Trøndelag, Agder og Vestfold som i 1956-59 deltok i en studie i regi av kreftforeningen. Data ble koblet mot kreftregisteret og dødsårsaksregisteret. Blant kvinnene som deltok studien i 1956-59, utviklet 2640 brystkreft etter overgangsalderen og vi kunne studere hvorvidt reproduktive og hormonelle faktorer, inkludert amming, og kroppsvekt påvirket brystkreftoverlevelsen.

I artikkel 2 koblet vi registerdata fra medisinsk fødselsregister, kreftregisteret og dødsårsaksregisteret og studerte sammenhengen mellom tid siden svangerskap, antall barn og alder ved første svangerskap og brystkreftspesifikk overlevelse blant 16 970 kvinner.

I artikkel 3 koblet vi data fra de første store helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag (HUNT, 1984-86 og 1995-97) med høyde og vektdata (målt i 1963-75) fra en tuberkulosescreening (skjermbildeundersøkelse) som ble gjennomført i Norge etter 2.verdenskrig. Data fra HUNT ble deretter koblet mot data fra kreftregisteret. Vi fulgte 28 153 kvinner med minst to vektmålinger for å studere forekomsten av postmenopausal brystkreft relatert til endring i vekt.

For kvinner som fikk brystkreft etter overgangsalderen fant vi generelt lite sammenheng mellom hormonelle og reproduktive faktorer inkludert amming, og overlevelse av brystkreft. Vi fant at kvinner med høy vekt hadde dårligere overlevelse enn kvinner med normal vekt.

For kvinner som fikk brystkreft før 50-års alder (premenopausal) fant vi at kort tid siden siste fødsel og høyt antall barn og kanskje høy alder ved første barn, var assosiert med noe dårligere overlevelse av brystkreft.

Vi fant at kvinner som hadde gått opp i vekt gjennom livet hadde høyere risiko for brystkreft enn kvinner som hadde holdt stabil vekt. Det så også ut til at vektøkning før og rundt overgangsalderen var forbundet med noe høyere risiko enn tilsvarende vektendring senere i livet.

Annonse

Cand.med. Tora Skeidsvoll Solheim ved Institutt for kreftforskning og molekylær medisin forsvarte sin avhandling for graden philosophiae doctor (PhD) ved NTNU den 28.02.14.:

Classification, pathophysiology and treatment in Cancer Cachexia



Veileder: Stein Kaasa. Medveileder: Frank Skorpen og Pål Klepstad.

Kakeksi er en svært vanlig tilstand hos kreftpasienter og har meget alvorlige konsekvenser både for sykkelighet og overlevelse. Kakeksi er kjennetegnet ved progressivt tap av muskelmasse, med eller uten tap av fettvev. Det har ikke vært enighet om hvordan man skal definere og klassifisere tilstanden og effektiv behandling mangler. Det overordnede målet med denne avhandlingen var å bidra til forbedring av klassifikasjon og behandling av kreftrelatert kakeksi.

Kunnskap om patofysiologi er ofte vesentlig for diagnostisering og klassifikasjon. Ved å identifisere genuttrykk (polymorfismer) forbundet med utvikling av kreftkakeksi kan man å forbedre forståelsen av patofysiologien. Det første forskningsspørsmålet var derfor: *Kan kakeksiklassifiseringen bedres gjennom å identifisere genetiske polymorfismer forbundet med kakeksi eller redusert appetitt?*

I vårt store materiale var det hverken mulig å bekrefte polymorfismer tidligere rapportert assosiert med kakeksi, eller identifisere nye polymorfismer assosiert med kakeksi eller appetitt-tap. Fremtidige genetiske studier bør ha store pasientkohorter med entydige og objektive fenotyper. Det kan tenkes at kombinasjoner av gener, mer enn enkelte polymorfismer, er viktig for utviklingen av kakeksi.

Det har hersket uenighet om det er nødvendig å registrere både selvrapportert næringsinntak og appetitt hos pasienter med kakeksi, ofte blir den ene parameteren kun ekstrapolert fra den andre. Det andre forskningsspørsmålet var derfor: *Kan selvrapportert næringsinntak og appetitt-tap brukes om hverandre hos avanserte kreftpasienter eller bør begge brukes til å vurdere pasienter med fremskreden kreft?* Vi fant at både appetitt-tap og næringsinntak bør vurderes i karakterisering av kakeksi siden de to symptomene ser ut til å gi forskjellig informasjon. Spørsmålene om appetitt- tap fra instrumentene EORTC-QLQ C30 og næringsinntak fra PG-SGA er praktiske og synes å være informative. Resultatene fra denne studien bør likevel valideres i en prospektivt innsamlet pasientpopulasjon.

Ved leting etter nye behandlingsregimer er det viktig å ha oversikt over effektstørrelser, styrker og begrensninger i tidligere publisert litteratur om kakeksibehandling. Basert på kunnskap om patofysiologi kan behandling med NSAIDs potensielt påvirke kakeksi. Forskningsspørsmålet var derfor: *Er NSAIDs trygt og effektivt i behandling av kreftrelatert kakeksi?*

I et systematisk litteraturstudium fant man dokumentasjon for at NSAIDs kan øke vekten hos kreftpasienter med kakeksi. Det er også noe dokumentasjon for at NSAID kan forbedre funksjonsstatus, selvrapportert livskvalitet og inflammatoriske parametere, men dokumentasjonen for dette er begrenset og bør bare være hypotesegenererende. Studiene som så på effekt av NSAIDs på kakeksi er ofte små og noen har metodiske feil, ofte på grunn av flere endepunkt og påfølgende økt risiko for falske positive resultater. Dokumentasjonsgrunnlaget er alt i alt ikke tilstrekkelig til å anbefale NSAIDs mot kakeksi utenfor kliniske studier. Denne konklusjonen støttes av kjente bivirkninger av NSAIDs, selv om den foreliggende litteratur på kakeksi rapporterer om nesten ubetydelig toksisitet. NSAID-behandling synes imidlertid å være et interessant medikament for fremtidige kakeksi- studier. Disse studiene bør fortrinnsvis være multimodale, randomiserte, blindete og ha et begrenset antall primære og sekundære endepunkt.

Annonse

Annonce

PI3K-Akt-mTOR signalering og anthracyklinresistens



Av Synnøve Yndestad¹ og Hans Petter Eikesdal^{1,2}

¹ Brystkreftgruppen, Mohn kreftforskningslaboratorium, Klinisk institutt 2, Medisinsk-odontologisk fakultet, UiB.
² Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssjukehus

Introduksjon

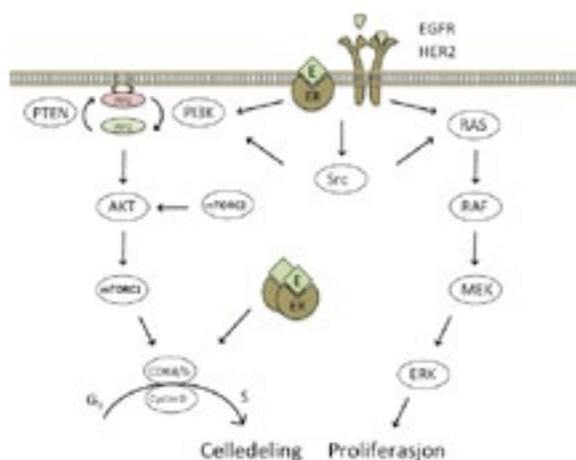
Metastatisk mammacancer er fremdeles i 2014 en inkurabel sykdom, men samtidig en sykdom man kan leve med i alt fra få måneder til mange år. Især hormonreseptor (HR) positiv (østrogenreseptor (ER) og/eller progesteronreseptor (PGR) positiv) og HER2 negativ mammacancer hos pasienter med utelukkende skjellettmetastaser er en sykdom man kan leve med i mange år før behandlingsresistens utvikler seg og der man til slutt må gå tapt for

sykdommen. Kunnskapen om årsaker til behandlingsresistens er etter hvert god, der man har identifisert mange ulike molekylære mekanismer [1]. Disse mekanismene spenner fra genmutasjoner til oppregulerte, vekstfremmende signalveier som gir behandlingssvikt (Figur 1). I 2013 kom der flere interessante artikler om mutasjoner i ESR1 genet (genet for østrogenreseptor), som årsak til endokrin resistens [2-4], og videre pågår det spennende studier på bruk av CDK4/6 hemmere og Src-hemmere (Figur 2) for å motvirke resistensutvikling under behandling med aromatasehemmere [1]. I Norge åpner i April 2014 MONALEESA-2 studien (fase 3, multisenter) der postmenopausale pasienter med metastatisk mammacancer randomiseres til aromatasehemmeren letrozole +/- CDK4/6-hemmeren LEE011A2301.

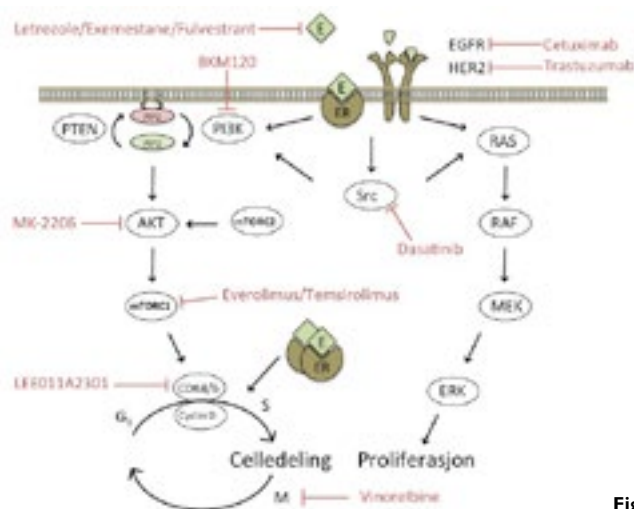
PI3K-Akt-mTOR signalering og endokrin resistens

Et av de store fremskritt i behandling av resistens mot endokrin terapi kom i 2012, da resultatet av BOLERO-2 studien ble publisert i New England Journal of Medicine [5]. Denne studien viser at hos postmenopausale pasienter med metastatisk mammacancer,

og der sykdommen er blitt resistent mot en non-steroidal aromatasehemmer (anastrozole/letrozole), kan man forlenge progresjonsfri overlevelse betydelig dersom man skifter til den steroidale aromatasehemmeren exemestane og legger til mTOR hemmeren everolimus (Figur 2). Det er videre av interesse å merke seg at en tidligere studie der man gav mTOR hemmeren temsirolimus i 1. linje hos samme pasientpopulasjon, sammen med en aromatasehemmer, gav ingen gevinst [6], hvilket indikerer at mTOR hemmeren først gir effekt i en situasjon der resistens har utviklet seg. Det er velkjent at signalveien PI3K-Akt-mTOR hyppig er oppregulert ved brystkreft, og især ved HR positiv brystkreft [7]. Videre er aktiverende PIK3CA mutasjoner (genet for PI3K) svært hyppig i HR positiv brystkreft, som vist i store, globale analyser av brystkreftgenomet [8]. Det pågår derfor et stort antall kliniske studier der ulike hemmere av PI3K, Akt eller mTOR testes hos pasienter med brystkreft som under endokrin behandling [9]. En av disse er BELLE-3 studien der vi i Bergen og Oslo tilbyr pasienter hvor exemestane + everolimus har sviktet, skifte til fulvestrant sammen med PI3K hemmeren BKM-120/placebo (Figur 2).



Figur 1.



Figur 2.

PI3K-Akt-mTOR signalering og kjemoresistens

På tross av store fremskritt hva gjelder kunnskapen om resistens mot endokrin behandling, har man i liten grad applisert denne økte viten til å forbedre cellegiftbehandlingen. Cellegiftbehandling av metastatisk mammacancer er fremdeles svært viktig, og for mange pasienter den eneste behandlingsformen som stabiliserer sykdommen. Man har vist at målrettet behandling mot HER2 signalering motvirker behandlingssvikt av kjemoterapi ved HER2 amplifisert brystkreft [10], men lite er kjent om betydningen av PI3K-Akt-mTOR signalveien ved kjemoresistens [9]. Foreløpige data fra BOLERO-3 studien ble presentert på fjorårets ASCO møte i Chicago, og her studerte man effekten av trastuzumab, vinorelbine +/- everolimus ved HER2 amplifisert metastatisk mammacancer (Figur 2). Man fant en signifikant, men klinisk lite imponerende, forlengelse av progresjonsfri overlevelse fra 5.78 til 7 mndr. når everolimus ble lagt til behandlingen, hvilket enkelte har antydnet kan skyldes for lav dose med everolimus på 5 mg daglig, men samtidig gav man også behandlingen uavhengig av om PI3K-Akt-mTOR signalveien var oppregulert eller ikke.

Tumor suppressorgenet PTEN er en viktig brems på PI3K-Akt-mTOR signalveien. Samtidig vet vi at PTEN inaktivering er svært vanlig ved mammacancer, især i de subgruppene der kjemoterapi er viktigste behandlingsmodalitet, slik som basalcelle-liknende brystkreft [8], og økt PI3K signalering, sekundært til PTEN inaktivering, kan derfor være av betydning ved kjemoresistens. Problemet for øyeblikket er å avklare hvilke pasienter som har oppregulert PI3K signalering. Aktiverende PIK3CA mutasjoner har vist seg lite brukende for å predikere hvem som har effekt av mTOR hemmeren everolimus, i hvert fall ved endokrin terapi i BOLERO-2 studien, som presentert på fjorårets ASCO møte. Det kan i stedet være at aktiveringsstatus av signalproteiner nedstrøms for mTOR har en høyere prediktiv verdi i denne sammenheng.

PI3K-Akt-mTOR signalering og anthracyklin resistens

Det er tidligere vist at PTEN inaktivering gir økt resistens mot anthracykliner ved brystkreft, og mTOR inhibisjon ser ut til å kunne reversere dette problemet i prekliniske

brystkreftmodeller [11]. Videre er det funnet økt aktivisering av Akt nedstrøms i PI3K signalveien i brystkreftceller som var doxorubicin resistente, og PI3K hemmere forsterket cytotoxiciteten av doxorubicin i disse cellelinjene [12]. Især brystkreftcellelinjen MCF-7, som er ER positiv, utviklet kraftig stigning i aktivert Akt under doxorubicinbehandling [13], hvilket kan indikere at ER positiv mammacancer er den subtypen av brystkreft der kombinasjonen av anthracykliner og PI3K hemmere har størst terapeutisk potensiale.

Vi i Brystkreftgruppen i Bergen, ledet av professor Per Eystein Lønning, har siden 1991 kjørt sammenhengende studier på ulike neoadjuvante cellegiftregimer ved lokalavansert brystkreft, og med sekvensielle biopsier tatt før, under og etter cellegiftbehandlingen. Pga. dette har vi brystkreftvev i vår biobank (RNA kvalitet) fra flere hundre pasienter med brystkreft, hvorav de fleste av dem har vært behandlet med monoterapi anthracykliner, i hele eller deler av kjemoterapiperioden. Vi har dermed et unikt materiale av brystkreftprøver hvorfra vi kan besvare hvordan PI3K-Akt-mTOR signalering påvirkes under behandlingen, og dets relasjon til respons og overlevelse.

I vårt pågående forskningsprosjekt her i Bergen studerer vi derfor i disse dager om PTEN inaktivering og PI3K-Akt-mTOR signalering er involvert i resistens mot anthracyklinene epirubicin og doxorubicin. Våre preliminnære data fra de kliniske brystkreftmaterialene viser stor variasjon i PTEN og PI3K signalering mellom pasientene, og der vi finner interessante sammenhenger mellom aktiviteten i denne signalveien og kjemoterapirespons. Eksperimentelt studerer vi dette nærmere i cellekultur og i musemodeller for å besvare hvordan kjemoterapi kan kombineres med ulike hemmere av PI3K, Akt og mTOR. Håpet er at vi skal finne fram til behandlingskombinasjoner som skal gi økt effekt av kjemoterapien i fremtiden.

Referanser:

1. Lønning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:R183-201.
2. Merenbakh-Lamin K, Ben-Baruch N, Yeheskel A, Dvir A, Soussan-Gutman L, Jeselsohn R, et al. D538G Mutation in Estrogen Receptor- α : A Novel Mechanism for Acquired

Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Res* 2013;73:6856-64.

3. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet* 2013.

4. Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet* 2013.

5. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.

6. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, Garin AM, Brinca S, Chow L, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:195-202.

7. Baselga J. Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. *Oncologist* 2011;16 Suppl 1:12-9.

8. The-Cancer-Genome-Atlas-Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.

9. Austreid E, Lønning PE, Eikesdal HP. The emergence of targeted drugs in breast cancer to prevent resistance to endocrine treatment and chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15.

10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.

11. Grunwald V, DeGraffenried L, Russel D, Friedrichs WE, Ray RB, Hidalgo M. Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2002;62:6141-5.

12. Clark AS, West K, Streicher S, Dennis PA. Constitutive and inducible Akt activity promotes resistance to chemotherapy, trastuzumab, or tamoxifen in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2002;1:707-17.

13. Wallin JJ, Guan J, Prior WW, Edgar KA, Kassees R, Sampath D, et al. Nuclear phospho-Akt increase predicts synergy of PI3K inhibition and doxorubicin in breast and ovarian cancer. *Sci Transl Med* 2010;2:48ra66.

Annonce

Annonce

Bedre og mer skreddersydd kreftbehandling er en overordnet målsetting for norsk helsevesen. Biomarkører som redskap for å identifisere pasienter til slik terapi er et satsningsfelt: det gir resultater for pasientene, mindre overbehandling, og det er kostnadseffektivt for samfunnet. Det nyopprettede CCBIO i Bergen, et Senter for Fremragende Forskning bevilget av Forskningsrådet i samarbeid med UiB, fokuserer på dette.

CCBIO satser på biomarkører



Av Lars A. Akslen, senterleder
Centre for Cancer Biomarkers CCBIO
Norwegian Centre of Excellence
University of Bergen

CCBIO ble åpnet medio 2013 og har en ambisiøs målsetting: *”å oppdage og anvende nye biologiske markører (biomarkører) for kreft, for å gjøre diagnostikk og behandling mer presis og effektiv”*.

Målsettingen inkluderer en lang rekke forskningsprosjekt. Tildelingen fra NFR var et resultat av nesten 2 års søknadsarbeid, og 9 forskningsgrupper med 90-100 tilknyttede personer står bak. Universitetet i Bergen bidrar med betydelige egenandeler, og

Kreftforeningen og andre støtter gruppene med midler. Satsningen innebærer også en betydelig samling av kreftforsknings-miljøet i Bergen og er derfor et viktig strategisk fremskritt.

CCBIO har formulert sin forskning rundt tre hovedprogrammer: ett for basale modellstudier, ett for klinisk og eksperimentell validering av nye og lovende biomarkører (målrettet diagnostikk), og ett program for klinisk implementering og utprøvende studier. Hvert program har flere prosjekter, og der er mye samarbeid på tvers av programmene. I den basale noden er Donald Gullberg, Anne Christine Johannessen, Karl Henning Kalland, og Rolf Reed sentrale, i den diagnostiske noden arbeider James Lorens og Lars A. Akslen og flere av de andre gruppelederne medvirker, og i den kliniske noden er Bjørn Tore Gjertsen, Helga Salvesen og Oddbjørn Straume sentrale.

Et viktig fokus for CCBIO er studier av svulsters mikromiljø, støttevevet som bygger opp svulster i tillegg til tumorcellene (bindevevsceller, kar, immunceller, matrix). Det har blitt klart at dette vevet spiller en mer

aktiv og spesifikk rolle enn tidligere antatt, og det åpner for flere behandlingsmuligheter dersom mekanismer blir kartlagt. Mye tyder på at moderne målrettet kreftbehandling må virke både på kreftceller og svulstene mikromiljø for å bli mer effektiv.

En hovedutfordring er å oppnå klinisk bruk av resultater. Dette er tidkrevende. Samarbeid med industrien er viktig, og CCBIO arbeider blant andre med BerGenBio, koordinert av James Lorens. Funn av nye behandlingsmål (targets), og samtidig utvikling av biomarkører, krever koordinering mellom ulike aktører for rask videreføring til kliniske forsøk og praktisk bruk. Fokus på innovasjon og samarbeid med Bergen Teknologioverføring er viktig for senteret. CCBIO er knyttet til Utprøvningsenheten ved Haukeland universitets-sykehus som ledes av Bjørn Tore Gjertsen.

CCBIO er i ferd med å etablere en ny forskerskole for kreftstudier (CCBIO Research School for Cancer Studies), en åpen forskerskole med fokus på PhD-studenter og postdoktorer. Basiskurs, seminarer og gjesteforelesninger er viktige komponenter. Kurstilbudet samordnes med det som ellers



Fra venstre: Bjørn Tore Gjertsen, James Lorens, Karl-Henning Kalland, Anne Christine Johannessen, Lars A. Akslen, Rolf Reed, Helga B. Salvesen, Oddbjørn Straume, Donald Gullberg.

foreligger for PhD-kandidater. Vi starter opp med CCBIO Junior Scientist Seminars der PhD-studenter og postdoktorer holder innlegg og diskuterer med hverandre. Forskerskolen er viktig for god rekruttering.

Ved månedlige CCBIO seminarer inviteres norske og internasjonale forskere til å diskutere ulike emner; det holdes en forelesning, etterfulgt av spørsmål og kommentarer. Disse har pågått nesten et år og har vært svært vellykket. Auditoriet er fullt og engasjementet stort.

CCBIO arrangerer ett årlig hovedsymposium. Vi har hatt to av disse, vårt åpningssymposium 2013, og et nylig avholdt symposium mars 2014 som samlet 160 internasjonale og nasjonale forskere. Over to dager ble det fokusert på tumorbiologi og målrettet behandling, med særlig fokus på biomarkører og svingsternes mikromiljø.

Internasjonalt samarbeid er svært viktig i moderne kreftforskning, og det gir økt mulighet for forskermobilitet. CCBIO's

forskere har mange samarbeids-relasjoner med ledende internasjonale universiteter, og en del forskere er direkte tilknyttet CCBIO. Dette bidrar til å utvikle prosjektenes kvalitet og er dessuten svært motiverende.

CCBIO arbeider med å kartlegge molekylære "fingeravtrykk" til svingstene. Vi håper og tror at dette arbeidet vil gi resultater i form av bedre og mer målrettet diagnostikk og behandling, til det beste for kreftpasienter.

AXL – et potensielt mål innen kreftbehandling?



Av Marius Lund-Iversen
Overlege
Avdeling for patologi
Oslo universitetssykehus

AXL er et protein som er del av TAM (tyro, axl, mer) familien innenfor tyrosin kinase reseptorer. Genet som koder for proteinet er lokalisert på kromosom 19q13.2 og består av 20 eksoner. Proteinet ble beskrevet med

navnet axl første gang i 1991 etter at det ble isolert i celler fra kronisk myelogen leukemi (1). Liganden er gas 6 (growth arrest specific 6), et vitamin K avhengig protein som har 44% homologi med protein S (2).

AXL ekspresjon er påvist i mange typer svulster, men det er ikke påvist noen kjent mutasjon i genet som årsak til overuttrykk av proteinet (3).

Både AXL og gas 6 er vist å ha viktige roller innenfor vaskulær hemostase, samt som en faktor i tumorutvikling(4).

Både in vivo og in vitro undersøkelser av AXL ekspresjonen har vist at høy ekspresjon er korrelert til dårligere overlevelse og mer avansert tumorstadium i ikke småcellede lungekarsinomer (5, 6).

I samarbeid med en gruppe på Stanford undersøkte vi (Lund-Iversen M, Helland Å og Brustugun OT) 127 ikke småcellede lungekarsinomer for uttrykk av AXL. Dette ble presentert som en poster på "American Society of Clinical Pathology, annual meeting" i Boston i november 2012.

Alle tumorene vi undersøkte var i opererte i tidlig stadium. Det ble laget TMA (tissue

micro array) av alle tumorene med tre 1mm stanser fra hver tumor. Tilstedeværelsen av AXL ble undersøkt med immunhistokjemi og fargingen ble vurdert som negativ, middels og sterk (figur 1).

Vi fant også at AXL er uttrykt i basallaget i normalt bronkialt epitel og i små karspalter (figur 2). Dette kan tolkes som at AXL har en rolle også i normal vevshemostase.

Våre funn viste at høyt uttrykk av AXL var forbundet med dårligere overlevelse, mens de svulstene som var negative for AXL hadde bedre overlevelse. Disse funnene er i overensstemmelse med det en finner ved litteratursøk (4-7).

AXL er et aktuelt terapeutisk mål i flere typer maligniteter, og det er vist i in vitro og in vivo forsøk at målrettet hemming bremser tumorutviklingen (7-9).

Per i dag er det ikke kommersielt tilgjengelige anti-Axl medisiner til humant bruk, men AXL hemmes trolig til dels av de tyrosinkinasehemmerene som per i dag brukes, samtidig er det vist at aktivering av AXL er forbundet med resistens mot EGFR hemmere (10). Tyrosinkinasehemmere som brukes i dag er således ikke tilstrekkelige for

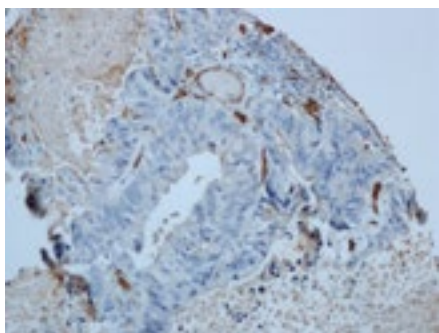


Figure 1 A: Negativt tumorvev. De positive strukturerne er små karspalter.

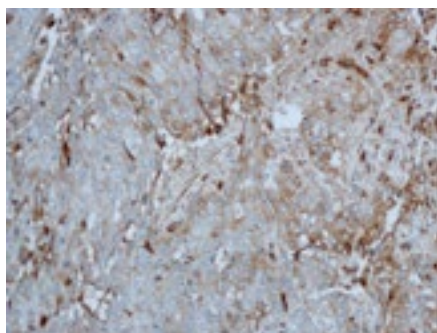


Figure 1 B: Tumorvev med middels uttrykk av AXL.

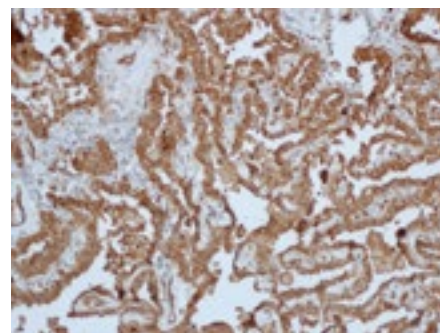
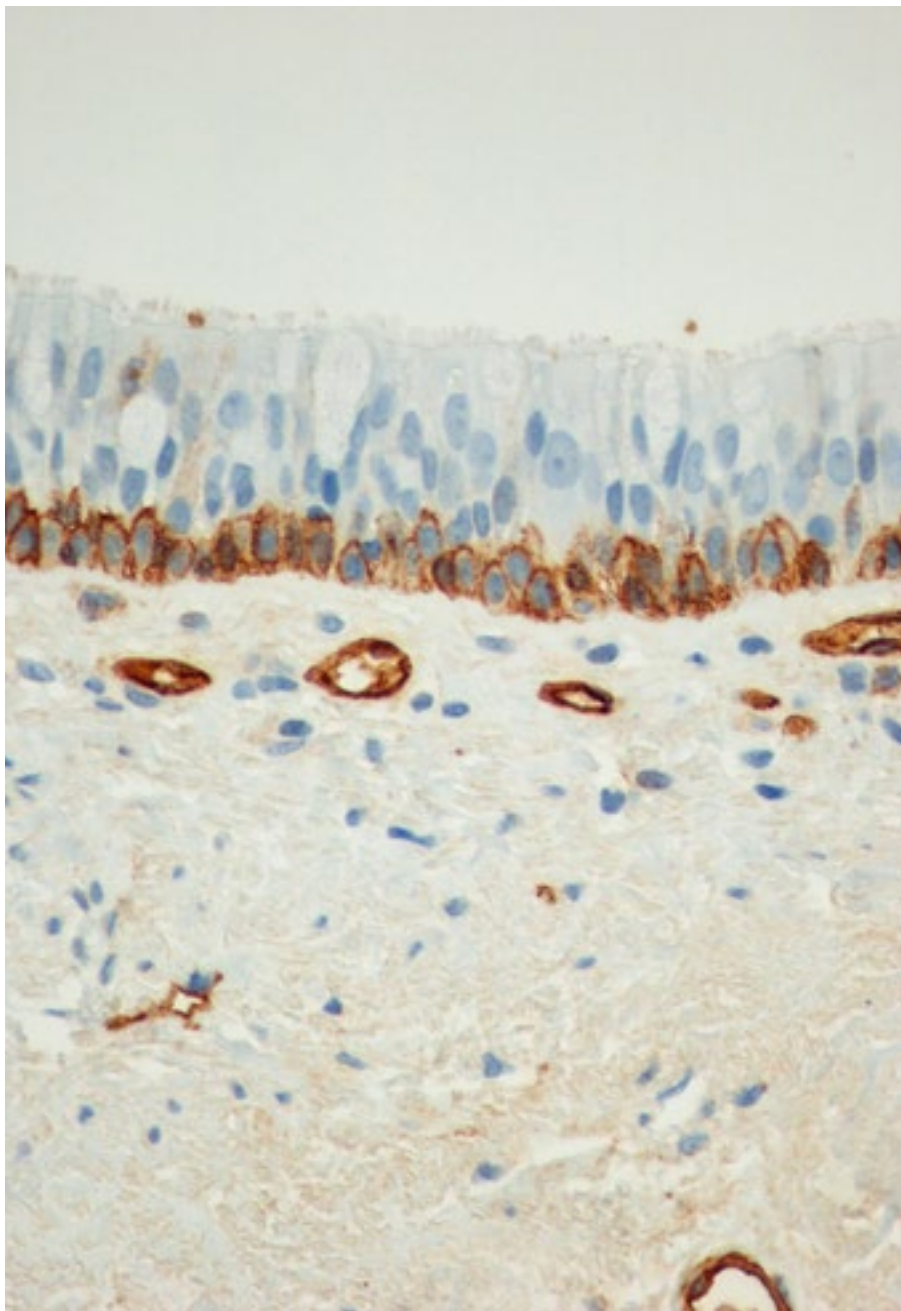


Figure 1 C: Tumorvev med sterkt uttrykk av AXL



Figur 2: Ciliert bronkialt epitel med uttrykk av AXL i basale celler og i underliggende små kar

inaktivering av signalene som oppstår som følge av AXL aktivering.

AXL er et protein som det forskes mye på, og det er utført en fase 1a studie der man så på toleransen av selektiv AXL kinase hemmer hos 32 friske forsøkspersoner (11). Det er en begynnelse, men det ligger nok

fortsatt noe frem i tid før det kan tilbys AXL hemming som del av rutinebehandlingen for maligniteter. Ettersom overuttrykk av proteinet er påvist i flere typer maligniteter og mye data tyder på AXL sin essensielle rolle i tumorutviklingen kan potensialet for en AXL hemmer være stort.

Referanser:

- 1: O'Bryan JP, Frye RA, Cogswell PC et al. *Axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase.* Mol cell biol, 1991 Oct; 11(10): 5016-31.
- 2: Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G et al. *The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade.* Mol cell biol, 1993 Aug;13(8): 4976-85.
- 3: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_AXL.html
- 4: Laurance S, Lemarié CA, Blostein MD. *Growth arrest-specific gene (gas6) and vascular hemostasis.* Adv. Nutr. 3: 196-203, 2012
- 5: Shieh YS, Lai CY, Kao YR et al. *Expression of Axl in lung adenocarcinomas and correlation with tumor progression.* Neoplasia, Vol 7, No 12 Dec 2005, 1058 – 64.
- 6: Ishikawa M, Sonobe M, Nakayama E et al. *Higher expression of receptor tyrosine kinase Axl, and differential expression of its Ligand, Gas6, predict poor survival in lungadenocarcinoma patients.* Ann Surg Oncol (2013) 20: S467-S476.
- 7: Ye X, Stawicki S, Couto S et al. *An anti-Axl monoclonal antibody attenuates xenograft tumor growth and enhances the effect of multiple anti-cancer therapies.* Oncogene 2012;29:5254-64.
- 8: Leconet W, Larbouret C, Thomas G et al. *Preclinical validation of AXL receptor as a target for antibody-based pancreatic cancer immunotherapy.* Oncogene 2013 (November);1-10.
- 9: Demarest SJ, Gardner J, Vendel MC et al. *Evaluation of Thyro3 expression, Gas6-mediated Akt phosphorylation, and the impact of anti-Thyro3 antibodies in melanoma cell lines.* Biochemistry 2013 May 7;52:3012-18.
- 10: Zhang Z, Lee JC, Lin L et al. *Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer.* Nature genetics, Vol 44;8: AUG 2012, 852 – 860.
- 11: http://www.bergenbio.com/news_events/view/pr_1397143286

For hver enkelt spesialitet har sentralstyret i Legeforeningen oppnevnt en spesialitetskomité. Men hva gjør egentlig disse spesialitetskomiteene?

Spesialitetskomiteene

Av Line Sagerup, LIS, og Ingvild Mjaaland, seksjonsoverlege, begge Avdeling for blod- og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssykehus

Spesialitetskomiteens oppgaver

Spesialitetskomiteene er rådgivende organ for Legeforeningen i spørsmål om utdanning av legespesialister, i samarbeid med de fagmedisinske foreningene.

Spesialitetskomiteene har flere og viktige oppgaver, som er definert i de generelle bestemmelsene for spesialistutdanning av leger, som ble utgitt av Helse- og omsorgsdepartementet i 2009. Komiteenes hovedoppgave er å overvåke virksomheten ved utdanningsinstitusjonene. De avgir en årlig rapport til Spesialitetsrådet om forholdene ved hver enkelt utdanningsinstitusjon, og reiser på tilsynsbesøk til avdelingene. Komiteene skal vurdere behovet for spesialister og utdanningsstillinger, og vurdere innholdet i utdanningsstillingene. De skal fremme forslag om obligatoriske kurs, og overvåke gjennomføringen av kursene. Og de skal avgjøre innstilling til søknader fra sykehusavdelinger om godkjenning som utdanningsinstitusjon.

Spesialitetsrådet og Serus-rapportene

Spesialitetsrådet er oppnevnt av Legeforeningens sentralstyre, og er rådgivende organ for Legeforeningen i spørsmål om videre- og etterutdanning av leger. Spesialitetsrådet er felles for alle spesialiteter. Spesialitetskomiteene avgir en årlig rapport til Spesialitetsrådet, som beskriver situasjonen ved de ulike utdanningsinstitusjonene. Rapporten bygger i hovedsak på de såkalte Serus-rapportene, som hver enkelt utdanningsinstitusjon årlig sender inn til Legeforeningen. Serus-rapportene beskriver forhold som har med videre- og etterutdanning av leger, for eksempel supervisjon, veiledning, arbeidsmiljø og forskningsaktivitet.

Spesialitetskomiteen i onkologi

Spesialitetskomiteen i onkologi består av fem faste medlemmer og tre varamedlemmer. Ett medlem og ett varamedlem er lege i underordnet stilling, det vil si lege i spesialisering i onkologi. Disse er utnevnt av Yngre legers forening. De øvrige medlemmene er utnevnt av Sentralstyret i Legeforeningen, og er alle spesialister i onkologi.

Komiteen har jevnlig møter for å drøfte aktuelle saker, og avgir innstillinger og råd til Legeforeningen om saker som har med spesialistutdanning og etterutdanning av onkologer å gjøre. Komiteen har et nært samarbeid med Norsk onkologisk forening, NOF. Dette har vært viktig i for eksempel utarbeidelsen av forslag til ny plan for spesialistutdanning i onkologi.

Tilsynsbesøk

Hele eller deler av spesialitetskomiteen i onkologi reiser på tilsyn til de sykehusavdelingene som er godkjent for utdanning av spesialister i onkologi. Målet er å besøke alle 17 utdanningsinstitusjoner i onkologi i løpet av en fireårsperiode. Komiteen har da blant annet møter med avdelingens leger i spesialisering, spesialister og avdelingsledelse. Disse besøkene gir svært nyttig informasjon om forholdene ved spesialitetsutdanningen ved de ulike onkologiske avdelingene i Norge.

Spørreundersøkelse

Spesialitetskomiteen ønsker å få vite mer om hvordan LIS-legene selv opplever spesialistutdanningen i onkologi og om det er samsvar mellom formålsbeskrivelsen og hvordan utdanningen oppleves i praksis. Vi planlegger derfor å gjennomføre en spørreundersøkelse blant landets LIS-leger, i samarbeid med Legeforskningsinstituttet, LEFO. Målet med spørreundersøkelsen er å kartlegge forhold som er sentrale i

utdanningen av onkologer, som supervisjon, veiledning og evaluering, faglig fordypning og deltakelse i forskningsarbeid, og hvordan LIS-legene opplever kvaliteten på de obligatoriske kursene. Vi ønsker å vite mer om hvilke utfordringer som finnes, og om informasjonen vi får gjennom Serus-rapportene stemmer overens med situasjon slik LIS-legene selv opplever den.

Vi oppfordrer derfor alle LIS-leger til å ta seg tid til å svare oppriktig på spørreundersøkelsen når den kommer. Svarene på spørreundersøkelsen vil hjelpe Spesialitetskomiteen til å rette fokus på de sakene som er nødvendig for å bedre spesialistutdanningen i onkologi.

Forslag om endring i spesialistutdanningen i onkologi

I samarbeid med Norsk onkologisk forening har spesialitetskomiteen vurdert innholdet i spesialistutdanningen og deretter fremmet forslag om endring av reglene. Forslaget har vært behandlet internt i legeforeningen og i foreningens landsstyre og det er i brev av 12.06.13 til Helse- og omsorgsdepartementet og Helsedirektoratet fremmet forslag om endring av spesialistreglene i onkologi, gjeldende fra 1. januar 2018.

Formålet med de foreslåtte endringene er å bedre kvaliteten på spesialistutdanningen. Man har også søkt å tilpasse utdanningen til endringer i sykehusenes organisering, funksjonsfordeling og endrede pasientstrømmer.

Bakgrunnen for de foreslåtte endringene er kompleks og sammensatt. Det ses en rask fagutvikling med økt kompleksitet hva gjelder utredning og behandling skaper økte krav til kunnskap og ferdigheter hos onkologer. Behovet for onkologer er forventet å øke i årene fremover, dels som følge av økende insidens (ca 1.5-2 % årlig) og dels som

Nye spesialister i onkologi:

Erna-Elise Paulsen
Cathrine Marie Herzeth

Gratulerer!

følge av økt overlevelse og økt prevalens av kreftpasienter med behov for oppfølging og behandling av senvirkninger.

Det er også ønskelig med en harmonisering av spesialistutdanningen i de europeiske land som følge av økt internasjonalt samarbeid og migrasjon samt deltagelse i multi-senterstudier og internasjonale forskningsprosjekter.

De vitenskapelige sammenslutningene ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) og ESMO (European Society of Medical Oncology) har utarbeidet dokumenter, de såkalte "Core Curriculum", som skal danne grunnlag for utdanning av spesialister i de europeiske landene. Representanter fra spesialitetskomitéen og fra NOF er representert i disse sammenslutningene som underliggende The European Union of Medical Specialists (UEMS).

Utdanningen av spesialister er basert på utvikling av kompetanse innenfor de ulike områder som utgjør spesialiteten:

- Medisinsk ekspert
- Kommunikator
- Evne til samarbeid
- Akademiker
- Helserådgiver
- Leder
- Profesjonalitet

I Norge og Norden defineres onkologi som den legespesialiteten som skal ivareta all lokal, regional og systemisk ikke-kirurgisk kreftbehandling. Spesialistgodkjenningene i onkologi er konvertible innenfor de nordiske land. I de fleste andre europeiske land og i USA er medisinsk onkologi og stråleterapi egne spesialiteter, men man har også i disse

landene erkjent behovet for en mer integrert spesialitet.

De foreslåtte endringene innebærer en forlengelse av utdanningstiden fra 5 til 6 år. Inntil et halvt år av onkologitjenesten skal kunne erstattes av tjeneste i annet relevant fag og inntil et år skal kunne erstattes av forskningstjeneste. Videre foreslås at krav om obligatorisk 3 måneders tjeneste i hematologi fjernes og at krav om ett års tjeneste i generell indremedisin opprettholdes. Denne tjenesten skal ikke kunne erstattes av annen tjeneste, heller ikke av forskningstjeneste.

Det vil bli lagt mer vekt på kontinuerlig veiledning og evaluering. Forskjellige læringsstrategier og evalueringsverktøy er presentert i forslaget.

I 2013 la Helsedirektoratet på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet frem utredningen «Fremtidens spesialister». Legeforeningen har gitt omfattende innspill til denne rapporten og har arrangert seminarer for alle spesialitetskomitéer og fagmedisinske foreninger om konsekvensutredning av fremtidig spesialitetsstruktur. Utredningen er meget omfattende og kan finnes på www.helsedirektoratet.no. Den omfatter 3 hovedtema: spesialitetsstruktur, spesialiseringsløp og rolle- og ansvarsfordeling mellom aktørene som er involvert i spesialistutdanningen.

Rapporten inneholder et forslag til et tredelt spesialiseringsløp:

- 1) felles kompetanseplattform for alle
- 2) felles kompetanseplattform for grupper som skal gi generell vaktkompetanse etter 2 år
- 3) unik spesialisering for den enkelte spesialitet.

Tjenestetiden foreslås forkortet med obligatorisk turnus på 18 måneder inkludert;

dette vil måtte medføre en reduksjon av kravene til kompetanse. Man ønsker å omgjøre indremedisinske og kirurgiske grenspesialiteter til hovedspesialiteter og å opprette en ny spesialitet i mottaks- og indremedisin. Man foreslår å utvikle gruppe I-tjeneste. Obligatoriske kurs foreslås delvis erstattet av nettkurs og trening i ferdighetslaboratorier og man ønsker at muligheten for å inkludere forskningstjeneste i spesialistutdanningen tas bort.

Videre foreslås at overvåkingen av utdanningsinstitusjonene ikke lenger skal gjennomføres av spesialitetskomitéene, men på «aggregert nivå med kompetansetesting etter definerte moduler». Vi er usikre på hva som ligger i dette utsagnet. Legeforeningen er ikke tildelt noen formalisert rolle i forslaget. Dette vil føre til en svekkelse av legeforeningens og de fagmedisinske foreningers rolle i utdanningen av spesialister, det er betydelig fare for at fagenes innhold ikke lenger blir definert av fagmiljøene nasjonalt og internasjonalt.

Positivt i forslaget er at man ønsker å legge til rette for mer effektive spesialiseringsløp med større vekt på systematisk veiledning og supervisjon. Dette vil imidlertid kreve ansettelse av flere leger, både av ferdige spesialister og av leger i spesialisering.

Vi ønsker at legeforeningens struktur med spesialitetskomitéer bevares, slik at fagenes innhold fortsatt kan defineres av fagfolk og ikke av byråkrater. Vi ønsker at fremtidens spesialister fortsatt skal utdannes og formes etter enhver tids gjeldende faglige vurderinger, og at verken marked eller helsepolitiske incentiver skal være styrende for utdanningen.

OnkoLiS er en to dagers undervisningskonferanse for leger i spesialisering i onkologi. Møtet arrangeres årlig på Gardermoen, og er gratis for deltakerne gjennom et samarbeid mellom Norsk onkologisk forening (NOF) og legemiddelindustrien. I de fem årene det har blitt arrangert, har OnkoLiS vært et populært faglig og sosialt samlingspunkt for vordende onkologer. Forskjellige sentrale onkologiske tema tas opp hvert år, og disse er tenkt gjentatt hvert femte år.

OnkoLiS 2014 med CNS-tumores og lymfomer på agendaen

Av Øivind Kvammen, konstituert overlege ved Kreftklinikken, St. Olavs Hospital, Trondheim

Det femte OnkoLiS ble avholdt ved Scandic Oslo Airport 6.-7. februar 2014, der hovedtemaene var CNS-tumores og lymfomer. Den første ettermiddagen var viet til svulster i sentralnervesystemet. Forelesningene denne ettermiddagen var åpne også for andre som kunne ha interesse av dem, som radiologer, nevrologer og barneleger. Dette var nytt av året, og mange valgte å benytte seg av denne muligheten. I tillegg til 79 påmeldte LiS i onkologi og 5 overleger fra NOF var det 13 leger fra andre spesialiteter til stede den første ettermiddagen. Representanter fra legemiddelindustrien deltok også.

Konferansen ble åpnet med en innledning fra styreleder i NOF, overlege Stein Sundstrøm som til daglig jobber ved Kreftklinikken, St. Olavs hospital. Overlege David Scheie ved Patologisk avdeling, Oslo universitetssykehus (OUS) holdt så en oversiktsforelesning om epidemiologi, etiologi og patologi av CNS-tumores. Resten av forelesningene denne ettermiddagen ble holdt av professor Thierry Huisman som er nevro- og barneradiolog og avdelingsoverlege for pediatrik radiologi ved Johns Hopkins University Hospital i Baltimore. I tillegg er han påtroppende president for American Society of Pediatric Neuroradiology. Huisman innledet med et foredrag hvor han blant annet forklarte grunnprinsippene for diffusjons-MR, med eksempler på hvilken tilleggsinformasjon dette kan gi til anatomisk MR. I de påfølgende foredragene gikk han gjennom

tumor- og tumorlignende lesjoner i hjerne og ryggmarg med hovedvekt på barn. I løpet av ettermiddagen presenterte han flere MR-kasuistikker hvor også salen fikk mulighet til å bidra. At disse var varierte kan illustreres ved at en av kasuistikkene var av ryggraden til en pingvin.

Den første kvelden ble tradisjonen tro avsluttet med en bedre middag. I år som i fjor var det et humoristisk innslag under middagen, noe som skapte stort engasjement. Etter maten valgte flere av deltakerne å fortsette kvelden i hotellbaren.

Konferansens andre dag begynte med samme hovedtema, og ble innledet av professor Eirik Helseth ved Nevrokirurgisk avdeling, OUS. Han satte deltakerne inn i en nevrokirurgs vurderinger i forbindelse med hjernekirurgi. Professor Roger Henriksson ved Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm fulgte opp med et foredrag om onkologisk behandling ved CNS-tumores.

Siste del av konferansens andre dag var viet til lymfomer. Professor Lars Helgeland ved Patologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus gjennomgikk epidemiologi, etiologi og patologi ved lymfomer. Professor Trond Velde Bogsrud ved Nukleærmedisinsk avdeling, OUS og Aarhus Universitetssykehus holdt så et foredrag om PETs rolle i diagnostikk og behandling av lymfomer. Avslutningsvis ble hovedtrekkene i onkologisk behandling av Hodgkins og non-Hodgkins lymfomer presentert av henholdsvis overlege Alexander Fosså og overlege Arne Kolstad. Begge arbeider ved Onkologisk avdeling, OUS.

Årets OnkoLiS fikk gode tilbakemeldinger fra deltakerne, og de frivillige i programkomiteen var blant dem som fikk velfortjent applaus. Neste års OnkoLiS har brystkreft som hovedtema. Konferansen vil finne sted 12.-13. februar 2015, og alle LiS i onkologi vil bli invitert. Det vil også bli mulig for de som ble ferdig spesialist i onkologi i 2014 å delta forutsatt ledige plasser.

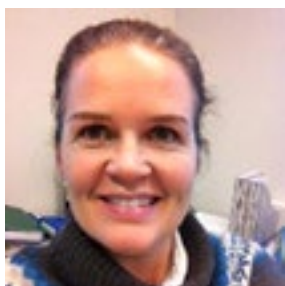


Stor deltakelse på det femte OnkoLiS.

Annonce

Årets møte i **SSHNO** ble holdt i ærverdige Svenska Läkaresällskapets lokaler midt i Stockholm sentrum fra torsdag 20. mars til fredag 21. mars med 132 registrerte deltakere, 25 fra Norge. På dagsorden sto bl.a. tema som nasopharynx-cancer (NPC), protonterapi, behandling av recidiv og HPV relatert ØNH-kreft. Innimellom hovedtemaene var det også flere korte innlegg hvor mange fikk presentere sin forskning (proffered papers).

Annual meeting of the Scandinavian Society for Head and Neck Oncology (SSHNO) Stockholm 20.–21. mars 2014



Av Hanne Tøndel
Overlege St. Olavs Hospital,
PhD stipendiat NTNU.

Scandinavian Society for Head and Neck Oncology (SSHNO) er en multidisiplinær forening som er åpen for alle helsefaglige yrkesgrupper i de nordiske landene med en særskilt interesse for øre, nese, hals kreft (ØNH-kreft). Per i dag har foreningen 224 medlemmer. Professor Cai Grau fra Danmark er president og alle de nordiske landene er representert. Fra Norge sitter Oddveig Richardsen (Tromsø, UNN) og Åse Bratland (Oslo, DNR) i styret.

Det aller første møtet i SSHNO's historie ble holdt i Turku, Finland i 1989 og stort sett har de blitt avholdt årlig med noen få unntak. Møtene arrangeres på rundgang i alle de nordiske landene og både Bergen, Oslo og Trondheim har vært møtested.

Nasopharynx-cancer er en sjelden krefttype her i Skandinavia. I 2011 ble det diagnostisert 167 tilfeller av kreft i pharynx (nasopharynx,

oropharynx og hypopharynx). I Asia (særlig sør-øst Asia) er imidlertid forekomsten betydelig høyere, hvor NPC er den 6. mest vanlige krefttypen blant menn.

NPC kan ha både viral, miljømessig og genetisk etiologi.

Epstein Barr- virus og tobakk er kjente risikofaktorer og man antar også at inntak av store mengder salt fisk (som er saltet med bruk av bl.a. nitrosaminer) er det.

Professor dr. med Anne W. M. Lee fra Hong Kong er et kjent navn innen NPC forskning. Hun har en imponerende merittliste som bl.a. sjef for onkologisk avdeling ved Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital i Hong Kong fra 1994-2012. Hun har vært president i Hong Kong Head and Neck Society og er med i ulike editorial boards i mange internasjonale tidsskrift og har selv publisert svært mye på NPC.

Etter å ha pensjonert seg har hun tatt en stilling som sjef for Center of Clinical Oncology ved Universitetet i Hong Kong-Shenzen i Kina.

Anne W.M. Lee holdt en meget interessant forelesning om NPC, epidemiologi og behandling som har gitt en betydelig bedre prognose de siste år, men tok også opp alvorlige bivirkninger som carotis-blødning



Anne W. M. Lee
holdt en interessant forelesning.



Stockholm sentrum.

og temporallapps-nekrose etter radikal kurativ strålebehandling.

Scandionklinikken er Nordens første klinikk for protonterapi som er under bygging i Uppsala. Byggingen startet i juni 2011 og etter planen skal pasientbehandling startes i juni 2015. Professor dr. med Thomas Björk-Eriksson holdt et engasjerende innlegg om protonterapi og hadde en humoristisk vinkling vedrørende viktigheten av samarbeid på tvers av landegrensene hvor han oppfordret til en felles studie i Skandinavia på protonterapi og NSP med det noe tunge akronymet:

FSCCTPTN-study (First Scandinavian Collaborative Trial Proton Therapy Nasopharyngeal Carcinoma). Tross velmenende oppfordringer fra publikum om å velge et noe mer lettlest og fengende akronym, fikk han fint fram sitt budskap om viktigheten av samarbeid mellom de



Svenska läkaresällskapet. Foto: Ankara, Wikipedia.

Skandinaviske landene når det gjelder sjeldne kreftformer og ny kreftbehandling.

Ved recidiv av NPC har man ofte ingen potensiell kurativ behandling å tilby. Det kan være vanskelig og gi rebestråling med kurative doser p.g.a. tumors beliggenhet og nærliggende kritiske organer. Kirurgi har ikke vært ansett som en opsjon.

Professor dr. med. Christian von Buchwald fra Rikshospitalets ØNH-kirurgiske avdeling innledet et samarbeid med professor William Wei ved Queen Mary's Hospital i Hong Kong hvor man i flere år har gjort det som kalles «maxillary swing procedure». Dette er et omfattende inngrep hvor maxillen på affisert

side svinges ut lateralt slik at nasopharynx blir eksponert. Tumor kan deretter fjernes en bloc. Pasientene må selekteres nøye slik at bare de med lokalisert sykdom og ikke for stor tumor er aktuelle for dette.

11 pasienter fra Danmark er blitt operert i Hong Kong i samarbeid mellom danske kirurger og kirurger fra Hong Kong. 6 pasienter er operert i Danmark og von Buchwald presenterte relativt lovende data herfra, på en pasientgruppe som tidligere kun var aktuell for palliativ behandling. Naturlig nok vil et såpass omfattende inngrep kunne gi betydelige bivirkninger, det er beskrevet relativ hyppig fisteldannelse, trismus, fibrose og også dødelige bivirkninger med carotis-

blødning, men det var interessant å høre om denne behandlingsmetoden som for meg var helt ukjent fra før.

Undertegnede har ikke deltatt på møter i regi av SSHNO tidligere. Jeg synes det var et godt møte, med interessante tema og en god blanding av både kirurgisk og onkologisk innhold. Det er også en utmerket arena for å bli kjent med både det norske og det Skandinaviske miljøet innen ØNH-kreft.

SSHNO har nå besluttet å arrangere møtet annethvert år og neste møte vil bli i Reykjavik på Island 26.-27 mai 2016.

hanne.tondel@stolav.no

Elisabeth Darj was recruited from Uppsala University in Sweden, as the first professor in Global Health at NTNU in Trondheim.

Global helse og onkologi



Av Elisabeth Darj, gynekolog, spesialist på fødselshjelp og kvinnesykdommer, professor i global helse, NTNU.

Work experiences

Since graduating from the Medical School at Umeå University in Sweden I have always worked clinically and I am an obstetrician/gynecologist. I have worked at all positions at the hospital, including being the Head of the Department of Ob&Gyn at the large University Hospital in Uppsala. Besides Ob&Gyn I have worked in radiology, anesthesiology, surgery and also in gynecological oncology. I have met many women going through radiotherapy and/or chemotherapy and I have been following them for controls or to the end. I'm happy to say that we, in the Nordic countries, provide very good care for the cancer patients. Simultaneously with the clinical work, I have performed research in reproductive health in obstetrics and gynecology, and my focus has

transferred more into women's health in low-income settings. I defended my PhD-thesis at Uppsala University 1994, became associate professor at the university 1999 and senior lecturer at the Department of International Health. I have been teaching at the Medical School and in Midwifery and appointed as opponent at various universities. I supervise PhD- and Master students, mainly from low-income countries. Tanzania is the country I know best and I coordinate a large bilateral program in reproductive health between Tanzania and Sweden. I'm very pleased to have the opportunity to work 100% with global health now.

What is global health?

Global health is defined, as health issues that transcend national boundaries and call for research and actions to improve health for all, irrespective where we live. *Collaborative international research and action for promoting health for all.* As health is influenced by politics, the society, culture and environment, solutions to health problems may be not only be within the health systems, but also elsewhere. I have already met a lot of people in Trondheim, with a strong interest of global health and engaged in different research projects at various faculties. It is important that Norway, a high-income country, contributes to this agenda. Kofi Annan, the former general secretary of UN said: *In addition to the responsibilities to our own societies, we have a collective responsibility to uphold principles of human dignity and equality at the global level, especially for the vulnerable.* The Millennium Development Goals have raised the awareness of the unequal and huge burden of diseases specifically in low income countries. People in poverty, less educated and with low social status are more likely to have poor health. Gender imbalance makes women less able to make own decisions regarding their health and gender

based violence is prevalent in all societies. Globalization also means that communicable diseases are traveling fast around the globe, as people are traveling more frequent. Immigrants will come to hospitals with previously seldom seen diseases and people from the Nordic countries may catch diseases abroad, while working or travelling, and the health systems have to be prepared for this. The Medical Faculty at NTNU in Trondheim has pronounced strategic objectives, such as promoting high-quality research, strengthen international focus and global perspective, and NTNU has focused on a few countries where capacity building is on-going, within education and research. I recently lectured for a large group of medical students and almost all of them had been travelling out-side Europe. They showed knowledge and a great interest of global health and for solutions of the challenging issues. A new two-year international Master program in global health is being developed, and we hope to start the international program in September 2015. When I worked in Uppsala there were around 700 applicants for 25 positions to a similar program. My job at NTNU is to start this Master program, to facilitate international research, and to teach global health for medical students and others. Furthermore, I would like to build a research group called Global Health at NTNU, as I can see there is relevant and good research going on, in different departments.

Cancer in a global perspective

The global burden of cancer continues to increase largely because of the aging and growth of the world population. Estimation is that 14 million people were diagnosed with cancer 2012 and more than half of them live in the developing countries. The four most common cancers occurring worldwide are lung, breast, bowel and prostate cancer. These four accounts for around 40% of all cancers



Field work (Photo E. Darj).



A district Hospital (Photo E. Darj).

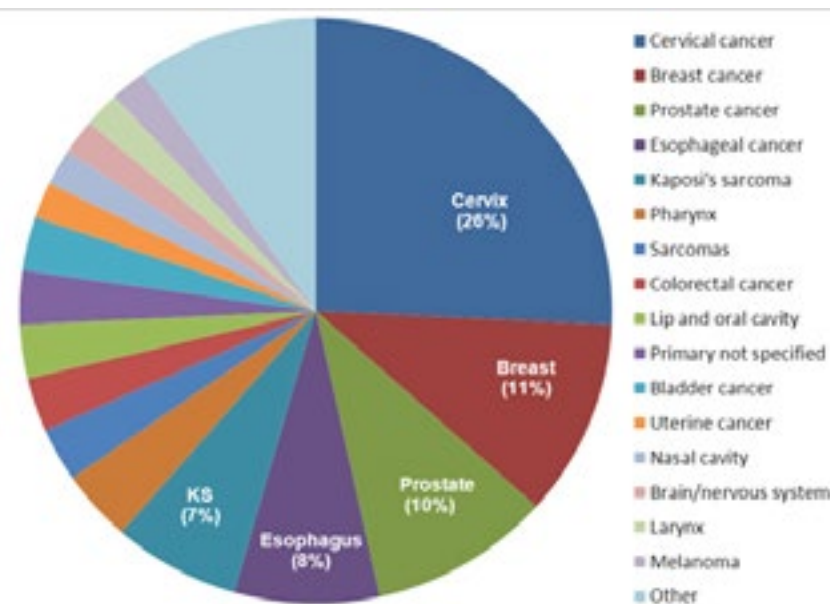
diagnosed. In the Millennium Development Goals, much has been focused on poverty, education, women's empowerment, maternal and child health and communicable diseases. This has been good. With measurable and specific targets, it is possible to see progress and improvements. There has, however, been less focus on chronic, non-communicable diseases (NCD) or cancer. In Norway the most common death cause is cardiovascular diseases, followed by cancer, due to the Folkhelseinstituttet. In low-income countries the major death causes are still mainly infections, and when cancer is diagnosed radiotherapy and chemotherapy may not be available in the public health systems. As an example from Tanzania, Ocean Road Cancer Institute (ORCI) in Dar es Salaam, is the only cancer clinic in Tanzania with 44 million inhabitants. The majority of the cases are diagnosed with advanced cancer, mostly due to delayed seeking care or due to delayed diagnosis. Patients who need surgery are operated in the referral hospitals and most of biopsies and material are sent to ORCI. There are 14 pathologists in the country and 9 of them are working in Dar es Salaam. If radiotherapy or chemotherapy is needed, the patients are referred to ORCI. Since 2008 the clinic is a full member of Union for International Cancer Control and joined into their programs, such as '*Global access to pain relief initiative*', and with palliative care. A problem is frequent out-stock of drugs for cancer due to costs. Morphine for pain relief should be accessible in hospitals, but in case of unavailability,

Pethidine and other pain relieving drugs are used. Morphine is not readily available for patients receiving palliative care at home. However, there are large socio-economical differences within many countries and those with financial possibilities go for treatment abroad, where they can get high technology treatment and good quality of care in private clinics, as ORCI is overwhelmed by the number of patients. The situation is similar in many low income countries around the

world. WHO provides mortality data of NCDs and estimates cancer as the cause of death/100000 living people. The lowest numbers 59 men and 57 women of 100000, in Costa Rica and the highest numbers, 234 men and 108 women out of 100000 in Latvia estimates to die of cancer. This shows large variation between countries (WHO 2012). The variation may reflect knowledge or lack of knowledge that something is wrong, delay in seeking care, the possibility for poor people



Delivery room at a Dispensary (Photo E. Darj).



Distribution of pathologically confirmed adult cases of malignancy diagnosed at MNH during 3-month (Sep-Nov 2011) pilot study. 620 cases

African Cancer Registry Network, Tanzania Cancer registry Available [20140407] at <http://afcrn.org/membership/members/114-tanzania>

to get a health facility from remote areas, the possibility to diagnose the condition and the quality of laboratories, the efficiency of the health system and the life expectancy in the country. WHO states alcohol, elevated blood glucose, high blood pressure, high cholesterol, physical inactivity, obesity and smoking general risk factors of NCDs. Some of them are known to contribute to the development of cancer. However other factors, the environment, pollution, occupational hazards, and virus infections, such as human papilloma virus (HPV) adds the risk of developing cancer.

Cervical cancer a largely preventable disease

Around 500000 women are affected annually by cervical cancer, 85% of them in developing countries, and 250000 die of this disease, the same figure as the maternal deaths. Both diseases hit women in mid-life, many of them with children. A concurrent HIV infection is associated with a rapid progression of invasive cervical cancer. A study in northern Tanzania included nurses, midwives, doctors, lab technicians and students and revealed inadequate knowledge regarding cervical cancer, transmission of HPV, HPV vaccine and screening intervals. Most female health workers had never had a Pap smear examination (Urasa, Darj 2011).

Morbidity and mortality of cervical cancer can effectively be reduced by screening and conisation of pre-invasive dysplasia, though inaccessible for many women, who are left to die in agony, with no or insufficient pain relief. In these countries, visual inspection with acetic acid (VIA) of the cervix has been found useful, to a low cost and with similar sensitivity as a Pap smear. WHO advocate for developing and integrating cervical cancer screening and HPV vaccination into health systems. However, priority may be given to infectious diseases such as malaria, tuberculosis, HIV, leprosy, and diarrheal diseases, which have established control programs. HPV vaccination has been introduced in many high-income countries, and recommendable efforts are now made to reduce the price of HPV vaccination in low- and middle income countries, in order to support vaccination of girls.

What can we do?

60% of world's total new annual cases occur in Africa, Asia and Central and South America and 70% of the world's cancer deaths. 30% of cancers could be prevented (WHO 2012). The aim of developing cancer control programs are to promote national policies. Norms, plans for surveillance, evidence based prevention, early detection, treatment and palliative care should be

prepared for the different socioeconomic settings. We from the Nordic countries can contribute to this, by supporting transferring our knowledge, support capacity building, education and research. To collaborate with targeted universities is a way to focus and build alliances, get to know researchers in the country and work together bilaterally to improve health systems in order to facilitate for people to access high quality care and treatment in due time.

NTNUs' vision «Knowledge for a better world» and the Medical Faculty's vision «Health for a better world» is comprehensive for the global world we live in.

References

Urasa M, Darj E. Knowledge of cervical cancer and screening practices of nurses at a regional hospital in Tanzania. *Afr Health Sci*; 2011; 11(1): 48-57

WHO 2012. Available [20140405] at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>

ACRN African Cancer Registry Network, Tanzania Cancer registry Available [20140407] at <http://afcrn.org/membership/members/114-tanzania>

Annonce

Føflekkreft og annen hudkreft har økt dramatisk de siste tiårene. Norge er nå blant de landene i verden som har flest tilfeller av føflekkreft per innbygger. Om våren og sommeren satser Kreftforeningen derfor intensivt på forebygging.

Norge på føflekktoppen

Av Kreftforeningen

Føflekkreft og annen hudkreft har økt dramatisk de siste tiårene. Spesielt stor er økningen for dem over 60 år. Norge er blant de land i verden som har flest tilfeller av føflekkreft per innbygger. Noe mindre kjent er det for mange at Norge også er helt på topp i Europa når det gjelder dødelighet av føflekkreft. Hovedårsaken er solvanene våre. Vi har mer ferie og fritid enn før og



nordmenn i alle aldre reiser stadig mer til steder med sterk sol. Også antall som bruker solarium har økt.

Det positive er at mange tilfeller både av føflekkreft og mindre alvorlig hudkreft kan forebygges. Det handler ikke om å unngå sola helt – vi både kan og bør nyte sola, men mange bør begrense solingen og vi må spesielt unngå å bli solbrent. Dessuten er det viktig å følge med på forandringer i huden.

Solbeskyttelse er viktig for alle. Jo mer vi har vært i sola fra vi er barn og til vi er gamle, desto større er risikoen for solskader og hudkreft. Derfor jobber Kreftforeningen både på systemnivå og individnivå for å forebygge hudkreft, for eksempel med politisk påvirkning for å begrense den totale mengden UV-stråling vi utsetter oss for, og å beskytte de yngste. Kreftforeningen var svært glad for å få gjennomslag for 18-årsgrense i solarium, og i disse dager jobber vi for et betjeningskrav som sikrer både håndheving av aldersgrensen og kvalifisert informasjon til solariumsbrukere.

Kreftforeningen har samtidig omfattende informasjonsmateriell og pressearbeid for å øke folks kunnskap om sammenhengen mellom sol og hudkreft, og kjenne

til symptomer på føflekkreft, med tanke på tidlig diagnose. Alt vårt materiell er gratis og kan bestilles på: kreftforeningen.no/brosjyrer.

Kampanjer, aksjoner og konkurranser er andre eksempler på vårt arbeid, og denne våren har vi kampanjer både rettet mot ungdom og mot voksne.

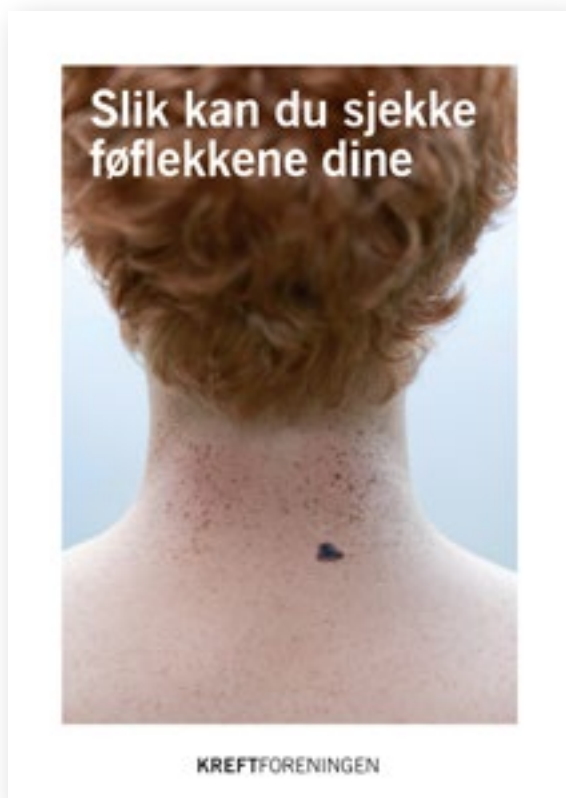
Aksjon om å følge med på hudforandringer

I år deltar norske hudleger i Euromelanoma, en aksjon som skjer årlig i flere enn 30 land i Europa. Med en sjekkedag 14. mai mange steder i landet vil det være mulig å få sjekket mistenkelige føflekker hos hudlege, uten rekvisisjon. Målet er å gjøre folk flest oppmerksom på at vi må følge med på hudforandringer og at solbeskyttelse er viktig hele livet. Kreftforeningen støtter opp om hudlegenes aktivitet med en informasjonskampanje som særlig retter seg mot menn over 50 år.

Dermatolog Ingrid Roscher ved Rikshospitalets hudavdeling er nasjonal koordinator for hudlegene. I følge hudlegene kommer mange sent til behandling fordi «de håpet at føflekken eller det lille såret ikke var noe å bry seg om». Dette kan være noe av årsaken til at Norge ligger dårlig an når det gjelder dødelighet av føflekkreft. Informasjon om Euromelanoma-aksjonen finnes på www.euromelanoma.org/norway.

Konkurranse om å lage mobilfilm om UV-stråling – «Huden glemmer ikke»

Konkurransen arrangeres for første gang i år for å engasjere unge i alderen 13-16 år til å jobbe med temaet solbeskyttelse, og formidle budskapet videre til andre. De deltar ved å lage en 1 minutts film med mobiltelefonen,



laste den opp på YouTube, og registrere seg på kampanjesiden kreftforeningen.no/hudenglemmerikke. Deltakerne får fakta om sol og solarium, og tips for å lage en god film. Konkurransen arrangeres i samarbeid med Statens strålevern og i samarbeid med vitensentrene Inspiria i Sarpsborg og Teknisk Museum i Oslo er det arrangert workshop for lærere og elever.

Kreftforeningen har mer informasjon om sol, solarium og hudkreft på kreftforeningen.no/solvett.

Kreftforeningens solvettregler:

1. Ta noen pauser fra sola mellom klokken 12 og 15 – unngå å bli solbrent

Nyt sola, men husk at både å bli solbrent og mye soling søker risikoen for hudkreft. Det fremskynder også rynker og pigmentflekker. Tar du noen pauser fra de sterke solstrålene mellom klokken 12 og 15, er faren for å bli solbrent mindre.

2. Bruk klær, solhatt og solbriller

Vinterblek hud blir lett brent. Sol deg sakte og ta hensyn til hudtypen din. Solbeskyttelse er viktig hele livet. Barn, ungdom og de som har rødt hår eller lys hud, trenger ekstra beskyttelse. Klær og solhatt beskytter godt.

3. Bruk solkrem med minst faktor 15

Skygge og klær beskytter best – solkrem er nødvendig når huden ikke er beskyttet på annen måte. For norske forhold er faktor 15 med UVA-beskyttelse tilstrekkelig for de fleste. I solrike land er det behov for ekstra beskyttelse. Smør jevnt og rikelig – en håndfull krem til en hel kropp.

4. Unngå solarium – det øker risikoen for føflekkreft

Solarium frarådes, spesielt for alle under 18 år eller som har lys hud. Bruk av solarium øker risikoen for hudkreft. Det gjelder også om solarium brukes som underlag for naturlig soling. Det er 18-årsgrense i solarier.

De fleste tilfeller av både føflekkreft og annen hudkreft har sammenheng med UV-stråling fra sol eller solarium. I alderen 25-49 år er føflekkreft den nest vanligste kreftformen. 1718 personer fikk føflekkreft i 2011 og 325 døde. Basert på beregninger i Sverige anslår hudleger at antall tilfeller av basalcellekreft i Norge kan være opp mot 20 000 per år. Denne hudkreftformen er mindre alvorlig, men kan være plagsom og kreve mye behandling hos hudlegene.



Helseøkonomiske analyser benyttes ofte for å gi informasjon i prioriteringssammenheng. Begreper som *kostnadseffektivitet* og *kostnad per QALY* er gjengangere i prioriteringsdebatten, og det hevdes ofte at nye kreftlegemidler er dyre og har en for høy kostnad per QALY.

Bør ny kreftbehandling tas i bruk?

- Helseøkonomiske analyser i prioriteringsdebatten

Forfattere: LMI – Markedstilgangsutvalget

Markedstilgangsutvalget består av 12 medlemmer med fagekspertise fra ulike firmaer. Ansvarlig person i LMI er Karianne Johansen. Utvalget arbeider med aktuell markedstilgang og helseøkonomiske problemstillinger som er viktige for legemiddelindustrien, herunder utrede og fremarbeide dokumentasjon om refusjons- og finansieringsordninger i hele helsetjenesten. I tillegg arbeider de med rammebetingelser omkring pris, finansiering, innkjøpsordninger og vurdering av nye legemidler i helsetjenesten (HTA).

Hva er en QALY?

QALY (Quality Adjusted Life Year) er et kvalitetsjustert leveår. QALY-begrepet tar utgangspunkt i at et leveår med sykdom, plager eller funksjonshemming reduserer kvaliteten på et leveår. Livskvalitet avhenger av sykdommens art, og måles på en skala fra 0 til 1 der 0 tilsvarer død, mens 1 tilsvarer helt frisk.

*En type sykdom kan for eksempel gi en livskvalitet på 0,8. Ett leveår med livskvalitet på 0,8 gir 0,8 (=1*0,8) QALYs.*

Analysene og argumentene som brukes i debatten er ofte av teknisk art og vanskelige å forstå uten den rette bakgrunnskunnskapen. Vi ønsker derfor i denne artikkelen å forklare grunnleggende helseøkonomiske begreper, samt peke på noen utfordringer ved helseøkonomiske vurderinger av nye kreftlegemidler.

Hva ligger til grunn for dagens prioriteringer - prioriteringsforskriften?

Nasjonale retningslinjer for prioriteringer i helsetjenesten i Norge kom i 1987 og er senere kjent som "Lønning I-rapporten" (NOU 1987: 23). Tenkningen ble videreført da Lønning II-utvalget i 1997 leverte rapporten (1). Denne rapporten har vært grunnlaget for hvordan helsetjenesten prioriterer. Prioritet gis til tilstander med høy alvorlighetsgrad og hvor aktuelle tiltak har betydelig forventet nytte. Samtidig bør kostnadene stå i et rimelig forhold til tiltakets nytte. Lønning II-utvalgets tre prioriteringskriterier ble i 2000 innarbeidet i forskriftene til Pasientrettighetsloven (2).

Disse tre kriteriene er:

1. Tilstandens alvorlighet
2. Nyttan av tiltaket
3. Om kostnaden står i et rimelig forhold til tiltakets effekt

Hva er helseøkonomi?

Helseøkonomi er bruken av økonomiske metoder for å vurdere kostnader og effekter av behandling. Det sentrale spørsmålet som den helseøkonomiske analysen prøver å besvare når vi vurderer om vi skal ta nye behandlingsmetoder i bruk er knyttet til det tredje kriteriet ovenfor:

«Hvor mye (mer) koster mereffekten av ny behandling sammenlignet med eksisterende behandling?»

Svaret på dette spørsmålet sier om mereffekten av den nye behandlingen er *dyrekjøpt* og kan således være nyttig informasjon for beslutningstagere som skal prioritere knappe ressurser til helse. Det er viktig å være klar over at resultatet av den helseøkonomiske analysen *alene ikke* besvarer spørsmålet om hvordan knappe helseressurser bør prioriteres. Dette skyldes begrensninger i analysen som sådan samt at behandlingens kostnadseffektivitet må veies mot andre hensyn som også skal vektlegges i den endelige prioriteringsbeslutningen

Hvorfor helseøkonomi?

Samfunnet har begrensede ressurser, og prioriteringer må derfor gjøres. Helseøkonomiske analyser er en viktig del av beslutningsgrunnlaget når avgjørelser om behandlingstilbud skal tas.

Helt sentralt er alternativkostnaden: Kostnaden ved et tiltak er det man ofrer når man gjennomfører tiltaket. Det vil si at kostnaden er verdien av de godene man kunne fått dersom man i stedet hadde brukt ressursene på beste alternative formål.

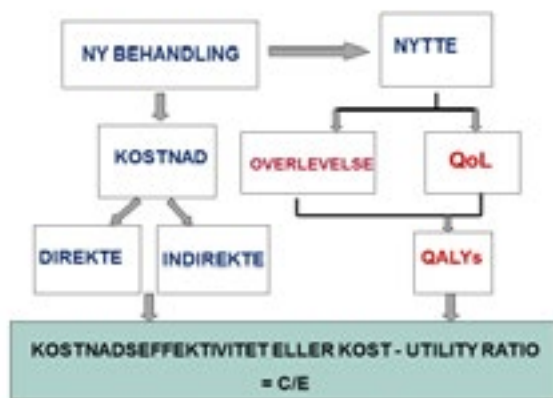
Helseøkonomiske analyser har ligget til grunn for vurderinger om forhåndsgodkjent refusjon av legemidler (blåresept) siden 2002. Med introduksjonen av det nye systemet for innføring av metoder på sykehus skal helseøkonomiske vurderinger også være et element ved avgjørelser om bruk av nye behandlinger på sykehus.

LMI synes det er bra at helseøkonomiske analyser også innføres andre steder enn blåreseptområdet, og mener de bør benyttes i mye større grad, og ikke bare ved vurdering av nye legemidler.

Eksempler på helseøkonomiske analyser:

Det finnes ulike eksempler på helseøkonomiske analyser som benyttes i helsesektoren. Den mest vanlige typen, som norske myndigheter oftest refererer til, er cost-utility-analyser som gir resultater i form av en kostnad per QALY (figur 1). I en slik analyse måles pasientnytt, eller effekten av tiltaket, som en sum av vunne leveår og livskvalitet. Helserelatert livskvalitet måles ved hjelp av ulike instrumenter som enten er sykdomsspesifikke eller generiske slik som EuroQol. Det er ofte krav i helseøkonomiske retningslinjer om at generiske metoder må benyttes. En vanlig måte er å måle dette direkte på en visuell analog skala fra 0 til 100, der best tenkelige helsetilstand er lik 100. En utfordring med livskvalitetsmålinger kan være at de ikke alltid er innhentet samtidig med de kliniske studiene. I kliniske kreftstudier kan man ha benyttet et sykdomsspesifikt instrument, der dataene senere i den helseøkonomiske analysen kan bli konvertert til generiske mål. Dette blir da indirekte data som føres inn i den helseøkonomiske modellen og kan skape usikkerhet i analyseresultatet. På grunn av dette kreves ofte sensitivitetsanalyser.

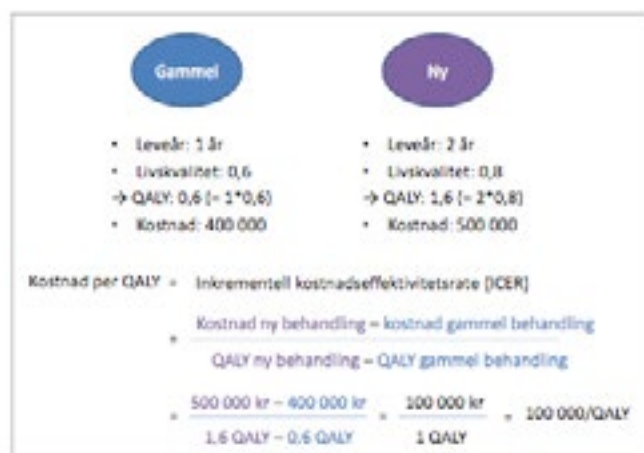
En høy kostnad per kvalitetsjusterte leveår blir ofte løftet frem i media i diskusjoner om betalingsvillighet og prioritering. Hvor mye er samfunnet villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår?



Figur 1: Forenklet bilde av en helseøkonomisk analyse.

Eksempel på en enkel kostnad per QALY-analyse

Figur 2 nedenfor viser et eksempel på en forenklet kostnad per QALY-analyse der ny behandling, som har en høyere pris, gir en økning både i leveår og livskvalitet. Den nye behandlingen representerer en kostnad på 100 000 kroner per kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med gammel behandling.



Figur 2: Eksempel på en forenklet kostnad per QALY-analyse.

Kostnad per QALY er kun en del av beslutningsgrunnlaget

Begrensinger med bruk av kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) i kost/nytte-vurderinger, er at det er et helsemål som i utgangspunktet ikke tar hensyn til samfunnets preferanser for andre faktorer. Ved å unnlate for eksempel alvorlighet, rettferdighet, sjeldenhet og alder, slik QALY gjør, kan en ikke beregne samfunnets preferanser på prioriteringen matematisk.

Helseøkonomiske analyser er et nyttig verktøy men må benyttes i samhandling med annen informasjon, og er derfor kun en del av beslutningsgrunnlaget om å innføre en ny behandling, da analysene ikke alene besvarer spørsmålet om hvordan ulike tiltak bør/skal prioriteres.

Samfunnet har flere preferanser enn kostnad per QALY ved kjøp av helse. Gitt dette, gir det således liten mening å benytte en spesifikk grense for betalingsvilje per QALY som uttrykk for samfunnets betalingsvillighet for vunnet helse. Det er bestemt at alvorlighet og effekt skal vektlegges, og kanskje bør også andre kriterier vektlegges.

Hvis vi bare prioriterer ut i fra kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) vil vi ikke nå målsetningene med den norske helsetjenesten, slik som å sikre andre hensyn som også bør også inngå i en helhetsvurdering. Eksempler på slike andre hensyn kan være:

- Sykdommens alvorlighet
- Mangel på andre behandlingsalternativer
- Sykdommens sjeldenhet
- Behov for bedre kvalitet i helsetjenesten
- Om ny behandling anses som en viktig nyvinning

I mange andre land, blant dem Sverige og Storbritannia, inngår QALY som et element i prioriteringene, men andre hensyn kan føre til at en høyere kostnad per QALY kan aksepteres. I Sverige er prinsippet om menneskeverd overordnet kostnadseffektivitet. I Storbritannia har de innført et «end of life» kriterium. Forutsetningen som ligger til grunn for dette er at samfunnet verdsetter QALY vunnet hos pasienter på

slutten av livet høyere enn hos andre pasienter. Dermed har de en større betalingsvilje for disse behandlingene.

Bakgrunnen for dette er at samlet tap av QALY ikke er et fullgodt mål på alvorlighet. Hvis QALY ikke fanger opp alvorlighet, rettferdighet, sjeldenhet osv., kan vi heller ikke bruke dette til å svare på prioriteringen gjennom en enkel matematisk beregningsmetode. Utfordringen blir hvordan denne analysen bør vektlegges.

Spesielle utfordringer på kreftområdet

Det finnes særskilte utfordringer knyttet til vurderinger av nye kreftlegemidler. De nye legemidlene er ofte kostbare i så måte at legemiddelkostnaden for én måned kan være relativt høy. Det henger ofte sammen med at de nye behandlingene er utviklet for relativt små pasientgrupper slik at man må fordele utviklingskostnadene på færre pasientbehandlinger.

Kostnadseffektivitetsvurderingene gjøres i hovedsak med bakgrunn i kostnad per QALY og data på totaloverlevelse fra studier. Det er som kjent ofte vanskelig å vise signifikant bedring i totaloverlevelse i kliniske studier. Blant annet fordi pasienter på "gammel" behandling i studiene får mulighet til å bytte til den nye behandlingen etter progresjon i studiene ("cross-over"). Det vil sannsynligvis påvirke overlevelsen i den "gamle" behandlingsarmen i studiene.

I tillegg er utvikling av kreftlegemidler en trinnvis prosess, og første gang de kommer på markedet er det for pasienter med alvorlig kreft som er sent i sykdomsforløpet. Dette kan være pasienter med metastatisk sykdom og kort levetid i utgangspunktet. Utfordringen er naturligvis at det er vanskelig å vise gode overlevelsesdata hos disse svært syke pasientene, slik at regnestykkene for kostnad per kvalitetsjustert leveår ofte blir høyere når en ny lovende medisin kommer på markedet. Det er myndighetene som har bestemt at nye behandlingsmetoder først kan testes ut der det ikke er alternativer, oftest hos pasienter med langt fremskreden kreft.

Selv om prognosene for å overleve er dårligere i denne pasientgruppen, kan mange av legemidlene gi svært god lindrende effekt og bedre livskvalitet. I tillegg har de et stort potensial hvis legemiddelindustrien får utvikle dem videre slik at de også kan brukes på pasienter tidligere i sykdomsforløpet.

De fleste legemiddelselskaper utvikler kreftlegemidler for at den nye behandlingen skal ha stor betydning for pasientene – enten ved å kurere sykdommen helt eller ved å bremse sykdommen slik at pasientene kan leve lenger med en kronisk kreftsykdom. Når legemidlene benyttes til behandling av pasienter tidligere i sykdomsforløpet blir også regnestykket helt annerledes og gevinstene for samfunnet mye større.

Eksempel på kreftlegemidler som har vist kostnadseffektivitet over tid

Det finnes mange gode eksempler på legemidler som har hatt stor betydning for kreftbehandling – hvis man er villig til å se på gevinsten over en lengre tidsperiode og ikke bare på de sykeste pasientene. Blant disse finner vi Cisplatin mot testikkelkreft, Herceptin mot brystkreft, og Glivec til behandling mot kronisk myelogen leukemi.

Kreftlegemidler som har vist kostnadseffektivitet over tid

Cisplatin: Behandling med cisplatin innebærer at mer enn 90 % av de som rammes av testikkelkreft i dag overlever. For 30 år siden døde nesten alle som ble rammet. I dag er cisplatin generisk, prisene har falt og samfunnet har og vil fortsatt ha stor nytte av legemidlet, og til en enda bedre kostnadseffektivitet enn da det kom på markedet.

Cytostatika og tamoksifen som tilleggsbehandling ved brystkreft halverer risiko for å dø av denne kreftformen som rammer svært mange kvinner, også i ung alder. De fleste av disse kan gå tilbake i jobb etter behandling og bidra til samfunnet på samme måte som tidligere.

Trastuzumab som tilleggsbehandling ved brystkreft har redusert dødeligheten med 30 prosent hos pasientene som rammes av en aggressiv form HER2 + brystkreft (cirka 15 % av brystkreftpasienter).

Imatinib har ført til at pasienter med kronisk myelogen leukemi nå stort sett oppnår normal livslengde, mens de for 10 år siden i snitt bare levde 3-4 år etter diagnosen. I den første tiden etter markedsføringstillatelse hadde man ikke data på full livslengde etter behandling og følgelig var også kost/QALY svært høy. Grunnen til at pasientene likevel fikk behandling var at pasientene den gang kunne få det på individuell refusjon. Svært mange av disse lever i dag.

Rituximab, som tillegg til vanlig cytostatikabehandling, har medført ytterligere 15 % bedring av pasientene som rammes av en vanlig aggressiv type av lymfom.

Et konkret eksempel kan illustrere hvordan regnestykket kan endre seg over tid og hvordan gevinstene for samfunnet kan bli mye større. Betydningen kreftlegemidler kan ha når de benyttes til behandling av pasienter tidligere i sykdomsforløpet kan være annerledes sammenlignet med de tidlige studiene.

Herceptin: Endringer i kostnadseffektivitet og legemiddelpriis over tid.

Herceptin ved behandling av metastatisk brystkreft (2004)

Antall pasienter per år ble ikke presentert i analysen

Kostnad per vunnet leveår: kr 555 000 – 1 300 000

Gevinst: 0,3- 0,7 år

Apotekets utsalgspris (AUP): 8 145 for 150 mg pulver til konsentrat

Budsjettmessige konsekvenser ble ikke presentert i analysen

Herceptin ved behandling av tidlig brystkreft (2006)

300 pasienter per år

Kostnad per vunnet leveår: 72 000 kr

Gevinst: 2,7 år

AUP prisen: 6 812 for 150 mg pulver til konsentrat

Budsjettmessige konsekvenser: 100 millioner

Ref: (3,4)

I dag koster 150 mg-pakken med Herceptin i AUP pris: 5921 kroner, altså en reduksjon i den offisielle listepreisen på nærmere 27 % i løpet av denne perioden. Dette skyldes at norske myndigheter gjennomfører prisrevisjoner av de 240 mest solgte virkestoffene. Hensikten med prisrevurdering er at maksimalprisene skal reflektere utviklingen i det europeiske prisbildet. Den maksimale tillatte prisen for alle legemidler i Norge fastsettes da på nytt basert på gjennomsnittet av de tre laveste prisene legemiddelet selges for i et utvalg av europeiske land. Disse landene er Sverige, Finland, Danmark, Tyskland, Storbritannia, Nederland, Østerrike, Belgia og Irland.

I tillegg mottar sykehusenes innkjøpsorganisasjon (LIS) ytterligere prisreduksjon gjennom sitt årlige anbud.

Kreftlegemidler i det store bildet

Det er ikke enkelt å prioritere. Debatten om hvorvidt norske pasienter skal få tilgang til nye kreftlegemidler er godt synlig i media og myndighetene setter store ressurser inn på å prioritere på kreftområdet. Norske myndigheter innførte i januar 2013 et nytt nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten (5). 2 av 3 metodevurderinger som nå er bestilt av Bestillerforum dreier seg om nye kreftlegemidler. LMI synes det er en viktig debatt å ta, men det er også paradoksalt at nye kreftlegemidler tar stor spalteplass i mediene når de utgjør 0,1 % av kostnaden i det totale offentlige helsebudsjettet i Norge (figur 3) (6).



LMI mener det er bra at kostnadseffektivitetsvurderinger innføres også på sykehusområdet, men prioriteringer bør ikke gjøres kun på bakgrunn av en beregnet kostnad per QALY. I Norge har man tradisjon for å gjøre helseøkonomiske analyser på legemiddelområdet. Slike analyser bør også i større grad gjøres på andre områder i helsetjenesten.

Til slutt er det viktig å presisere at ikke alle nye behandlinger må gjennom en slik vurdering. Kort fortalt kan en ny intervensjon ha bedre, lik eller dårligere effekt enn eksisterende behandling. Tilsvarende gjelder for de samlede merkostnadene ved den nye behandlingen. Dersom effekten ved den nye behandlingen er lik eller bedre enn den eksisterende, samtidig som behandlingen ikke påfører

« LMI mener det er bra at kostnadseffektivitetsvurderinger innføres også på sykehusområdet, men prioriteringer bør ikke gjøres kun på bakgrunn av en beregnet kostnad per QALY.

merkostnader, vil det å gjøre den nye behandlingen tilgjengelig for pasientene ikke nødvendigvis gjøre en prioriteringsbeslutning.

Det er først og fremst når man vurderer en ny og potensiell bedre behandling som krever mer ressurser enn eksisterende behandling at prioriteringer kan bli utfordrende (figur 4). Hvor mye skal eller bør samfunnet være villig til å betale på dette sykdomsområdet for å vinne helse på akkurat *dette* sykdomsområdet for akkurat denne *populasjonen*? Samtidig må beslutningstakerne også svare på hvilke andre hensyn som bør inngå i helhetsvurderingen.

Når blir prioriteringskriteriene viktige for å informere beslutningen?

Ny behandling	EFFEKT			
		Bedre	Lik	Dårligere
KOSTNADER	Høyere	?	-	-
	Lik	+	+	-
	Lavere	+	+	?

Figur. 7: Når blir prioriteringskriteriene viktige

1. "Prioritering på ny" (NOU 1997:18).
2. Lovdata: Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven)
3. Norum J, Risberg T, Olsen JA. A monoclonal antibody against HER-2 (trastuzumab) for metastatic breast cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *Ann Oncol* 2005; 16: 909–14
4. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 18 - 2006 - Helseøkonomisk evaluering. Ny medikamentell behandling av brystkreft. Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft - en helseøkonomisk analyse.
5. Nasjonalt system for innføring av metoder i spesialisthelsetjenesten. <http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Sider/default.aspx>
6. SSB/Farmastat 2013

Politikk kamouflert som vitenskap



Av Torgeir Bruun Wyller, Geriatrik avdeling, Oslo universitetssykehus.
t.b.wyller@medisin.uio.no

Denne artikkelen er en omarbeidet versjon av en artikkel tidligere publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening (1)

I Tidsskriftet nr. 21/2012 sto en liten annonse fra Statens legemiddelverk der det ble kunngjort at ipilimumab (Yervoy) ikke er kostnadseffektivt ved avansert melanom fordi behandlingen koster 1 million kroner per kvalitetsjustert leveår (2). Den uanselige annonsen sto ikke i forhold til sakens prinsipielle betydning: Dette var første gang Legemiddelverket foretok en vurdering av kostnadseffektivitet for legemidler til bruk i sykehus. Vedtaket skapte debatt, ble støttet av Helsedirektøren (3), men omstøtt av helse- og omsorgsminister Jonas Gahr Støre allerede dagen etter (4). Hans begrunnelse er blitt skarpt kritisert, den var unnvikende og lite prinsipiell, men avgjørelsen var den eneste riktige og kanskje også den eneste politisk mulige. Legemiddelverket hadde regnet seg frem til en konklusjon som lå så langt fra sunt folkeveit at statsråden måtte gripe inn, selv om det innebar å falle sitt eget embetsverk i ryggen. Hvordan kunne det skje?

Vi kommer i økende grad til å se beregninger av kostnadseffektivitet basert på såkalt "kvalitetsjusterte leveår" i tiden fremover – trolig ikke minst innen onkologien. Faktisk er det denne måten Legemiddelverket har sagt det *skal* gjøres på (5). Beregningene gir et inntrykk av eksakthet som gjør at eventuelle motforestillinger lett blir bragt til taushet.

Imidlertid skjuler de tilsynelatende eksakte beregningene klare politiske prioriteringer. Det er derfor viktig å forstå hvordan slike beregninger utføres. Jeg vil her bruke ipilimumabsaken som eksempel fordi den illustrerer noen generelle poenger.

De enkle fakta

Effekten av ipilimumab ble undersøkt i en kontrollert studie der 676 pasienter med avansert melanom ble randomisert til ipilimumab, kreftvaksinen gp100 (i studien definert som standard behandling) eller en kombinasjon av disse. Etter ett år levde 45 % av pasientene som hadde fått en ipilimumabbasert behandling, mot 25 % av dem som ikke hadde fått det. Etter to år var tallene 23 % mot 14 %. Ekstrapolering av dataene gir inntrykk av at ipilimumab gir rundt 20 % langtidsoverlevelse, men her er tallene små og estimatene usikre, og man har ikke identifisert prediktorer for hvilke pasienter som profiterer på behandlingen (6). Bivirkningene er i hovedsak autoimmune sykdommer og kan være alvorlige: kolitt, hepatitt, hypofysitt og dermatitt (7).

Den økonomiske siden av saken, som politikere også må forholde seg til, er at legemidlet koster snaut 820 000 kroner per pasient. Rundt 150 pasienter i året vil kunne være kandidater for behandlingen i Norge, men noen vil av ulike grunner ikke være egnet. Avhengig av hvor mange pasienter som i praksis blir aktuelle, er de samlede årlige utgiftene estimert til 53–80 millioner kroner (8, s. 37). Slike data er både politikere og folk flest i stand til å forholde seg til. De kunne ha dannet et godt grunnlag for en politisk beslutning.

De kompliserte fakta

Vanskene oppstår når man ønsker å vurdere effekt på kvalitetsjusterte leveår (Quality Adjusted Living Years – QALY). Dette innebærer at ett års ekstra overlevelse ikke nødvendigvis regnes som ett år, det skal omregnes ut fra en antakelse om kvaliteten på pasientens liv i dette året. Til det trenger man en desimalbrøk, et tall mellom 0,0 og 1,0, som uttrykk for pasientens livskvalitet og som man kan multiplisere levetidsgevinsten med.

Lever man ett år lenger enn man ellers ville gjort og med full livskvalitet (livskvalitet 1,0), har man vunnet én QALY. Lever man to år lenger enn man ellers ville gjort, men bare med halv livskvalitet (livskvalitet 0,5), har man også vunnet én QALY. Man må altså finne et uttrykk for livskvalitet som kan tallfestes som en slik desimalbrøk.

I godkjenningsstudien av ipilimumab (6) ble pasientenes livskvalitet kartlagt ved hjelp av spørreskjemaet EORTC QLQ-C30. Det inneholder til sammen 30 spørsmål, bl.a. om symptomer (f.eks. "Har du i løpet av den siste uken hatt smerter?"), om funksjon (f.eks. "Har du vanskeligheter med å gå en lang tur?") og om emosjonelle forhold (f.eks. "Har du i løpet av den siste uken vært engstelig?"). På to av spørsmålene er det sju svaralternativer, på de resterende fire. Det er derfor teoretisk mulig å besvare spørreskjemaet på om lag $3,5 \cdot 10^{18}$ forskjellige måter, og utfyllingen sier ingenting om hvordan den som svarer, verdsetter sin aktuelle tilstand.

Hvordan skal man ut av dette lage en desimalbrøk mellom 0 og 1 som sier noe om livets verdi? Nå begynner regnestykkene å bli så kompliserte at det ikke er lett å henge med.

Produsentens regnestykke

Helsedirektoratet ba produsenten av ipilimumab, Bristol-Myers Squibb (BMS), om å levere en legemiddeløkonomisk analyse. Firmaet valgte en metode der skårene på EORTC QLQ-C30 blir omregnet til et annet livskvalitetsinstrument, nemlig EORTC-8D. Ved hjelp av avanserte matematiske metoder, og basert på skåringer fra 655 amerikanske pasienter med myelomatose, har man produsert en algoritme som tilordner enhver skåringskombinasjon på EORTC QLQ-C30 til en skåring på det enklere instrumentet EORTC-8D, som bare har åtte dimensjoner, hver med fire eller fem nivåer (tab 1) (9). Også dette gir imidlertid 81 920 mulige svarkombinasjoner. En ytterligere forenkling er nødvendig hvis man skal bruke instrumentet til QALY-beregninger.

85 av kombinasjonene ble derfor valgt ut og forelagt et panel på 350 personer tilfeldig trukket ut blant befolkningen i

Nord-England (svarprosent 40,3). Hver av disse fikk seg forelagt åtte av de 85 utvalgte kombinasjonene, og for hver av dem ble de spurt om de ville foretrekke å leve i ti år iden aktuelle helsetilstanden og så dø eller å leve i x år ved god helse og så dø. Tallet x ble endret inntil respondenten ble i tvil om valget.

Dersom respondenten f.eks. ble i tvil når x ble satt til 9, ble det tolket dit hen at vedkommende ga den beskrevne helsetilstanden (den gitte kombinasjonen av de åtte utsagnene i tabell 1) verdien 0,9. Siden hver av de 85 utvalgte kombinasjonene ble vurdert av flere av de 350 respondentene, kunne man regne ut en gjennomsnittsverdi for hver kombinasjon.

Men 85 kombinasjoner (helsetilstander) er en forsvinnende liten andel av de 81 920 mulige kombinasjonene. Derfor har man benyttet regresjonsanalyser til å estimere hvilken vekt som skal tillegges hvert av skåringsalternativene på alle de åtte dimensjonene i EORTC-8D. På den måten kan alle de 81 920 helsetilstandene få sin verdi (9). Ved å hente verdier for EORTC QLQ-C30 fra originalstudien (6), regne dem om til EORTC-8D og beregne nytteverdier slik det er beskrevet her (9), estimerte BMS kostnaden per vunnet QALY til 771 000 kroner ved en tidshorisont på 15 år (8, s. 22).

Legemiddelverkets regnestykke

Statens legemiddelverk vurderte den legemiddeløkonomiske analysen fra BMS (6). I sin gjennomgang bygde de på to sviktende premisser. For det første hevdet de at omregningen fra EORTC QLQ-C30 til EORTC-8D var basert på en algoritme som "etter det Legemiddelverket kjenner til" ikke var publisert (8, s. 28) og derfor måtte anses som usikker. Algoritmen var imidlertid publisert på det aktuelle tidspunktet (9), hvilket lett kunne vært fastslått ved f.eks. et søk i PubMed.

For det andre gjorde Legemiddelverket et poeng av at livskvalitetsdataene i algoritmen (9) kom fra pasienter (8, s. 19, s. 28), mens sannheten er at de kom fra en normalbefolkning.

Legemiddelverket brukte data fra to andre kilder i tillegg til den som BMS hadde brukt: En studie der helsetilstander som er vanlige ved malignt melanom verdsettes av representanter for normalbefolkningen (10) og en beregning av livskvalitetsvekter basert

på instrumentet SF-36 (11). Dette ga en beregnet kostnad per vunnet QALY ved bruk av ipilimumab på hhv. 929 000 kroner og 956 000 kroner ved en tidshorisont på 15 år (8, s. 23).

Legemiddelverket bemerket at det var "problematisk" at de tre beregningsmetodene ga kostnadsestimater som skilte seg fra hverandre med mer enn 200 000 kroner per QALY og valgte å bruke et gjennomsnitt av de tre estimatene. Dessuten valgte de en tidshorisont på ti år i stedet for 15 år og kom dermed frem til en kostnad per vunnet QALY på eksakt 990 739 kroner (8, s. 32). Det er for dyrt, ifølge Legemiddelverket (2) og Helsedirektoratet (3).

Diskusjon

Hensikten med denne kronikken er ikke å drøfte hvorvidt BMS eller Legemiddelverket har regnet mest riktig, men å problematisere måten å treffe politiske valg på. En rekke problemer er heftet ved rekken av resonnementer fra livskvalitetsdata innhentet ved utprøvingen av ipilimumab (6) til den kalkuleerte prisen per QALY. Små endringer i regnemåte (der ingen kan si at én metode

er riktigere enn en annen) kan få avgjørende betydning for konklusjonen, slik vi har sett.

Bruk av svært avanserte matematiske modeller gir et falskt inntrykk av eksakthet og tilslører at ingen estimater er bedre enn de forutsetningene de hviler på. Spør EORTC QLQ-C30 om det som er relevant? Kanskje pasientene ikke er så opptatt av om de kan gå en lang tur, men egentlig heller ville ha fortalt hvor glade de var over å ha overlevd en kreftsykdom? Er psykometriske data for EORTC QLQ-C30 innhentet fra pasienter med myelomatose relevante når skjemaet skal brukes til å måle behandlingsnytte hos pasienter med melanom? Bevares relevante aspekter ved pasientenes selvopplevde helse gjennom de nærmest ugjennomtrengelig komplekse prosessene som skal til for å konvertere de $3,5 \cdot 10^{18}$ svaralternativene på EORTC QLQ-C30 til de 81 920 svaralternativene på EORTC-8D og derfra til de 85 alternativene som faktisk ble evaluert?

Kan vi godta at norske politiske prioriteringer skal være basert på en gallupundersøkelse blant 350 tilfeldige personer i England (med ca. 60 % frafall) om hvor lenge de

Tabell 1. Dimensjonene i livskvalitetsinstrumentet EORTC-8D med eksempler på kategorier (9). Internettzoek (13.12. 2013) ga ikke treff på norsk oversettelse av EORTC-8D. Dimensjonene og eksemplene er derfor oversatt av forfatteren

Dimensjon	Antall svaralternativer	Beste og dårligste kategori i løpet av den siste uken har ...
Fysisk funksjon	5	... du ikke hatt problemer med å gå en lang tur ... du hatt store problemer med å gå en kort tur utendørs
Rollefunksjon	4	... du ikke opplevd begrensninger i å utføre hobbyer eller andre fritidsaktiviteter ... du opplevd store begrensninger i å utføre hobbyer eller andre fritidsaktiviteter
Smerte	4	... du ikke hatt smerter som påvirket dine daglige aktiviteter ... du hatt smerter som i stor grad påvirket dine daglige aktiviteter
Emosjonell funksjon	4	... du ikke følt deg depriment ... du i svært stor grad følt deg depriment
Sosial funksjon	4	... din fysiske tilstand eller medisinske behandling ikke påvirket dine sosiale aktiviteter ... din fysiske tilstand eller medisinske behandling i stor grad påvirket dine sosiale aktiviteter
Utmattelse og søvnforstyrrelser	4	... du ikke vært trett ... du vært svært mye trett
Kvalme	4	... du ikke vært kvalm ... du følt deg svært mye kvalm
Forstoppelse og diaré	4	... du ikke vært forstoppet og ikke hatt diaré ... du vært svært mye plaget med forstoppelse og diaré

kunne tenke seg å leve med ulike grader av symptomer og redusert funksjon? Godtar vi i det hele tatt spørreteknikken med å få folk til å veie levetid med full helse opp mot levetid med redusert helse som en metode for å fremskaffe en valid desimalbrøk for livets verdi? Kan i så fall verdien av de 81 835 helsetilstandene som ikke er direkte vurdert, estimeres ved hjelp av regresjonsanalyser basert på de 85 som faktisk ble vurdert? Er det greit at når kostnadsestimater skiller seg fra hverandre med 24 %, så bruker man kort og godt gjennomsnittet?

Det at metodene er kompliserte, maskerer til dels rene feil, slik tilfellet er med Legemiddelverkets utredning (8). Mer alvorlig er det at verdivalg tilsløres som om de var regnestykker med et eksakt svar. Det går an å ha et standpunkt til hvorvidt 53–80 millioner kroner per år er for mye å betale for at ca. 150 pasienter med avansert melanom skal få økt sin sjanse for langtidsoverlevelse fra nær null til rundt 20 %. Dette spørsmålet lar seg diskutere åpent, det er mulig å komme med motforestillinger, og det er mulig for velgerne å la sin stemme påvirkes av politikernes svar. Men når Legemiddelverket

har regnet ut at ipilimumab koster eksakt 990 739 kroner per QALY, har man transformert spørsmålet til en teknisk spissfindighet som man verken kan være enig eller uenig i. Det er demokratisk og etisk betenkelig, og det innebærer å opptre som politiker forkledt som forsker. Har man et politisk standpunkt, får man stå for det og ikke maskere det som kvasivitenskapelig abrakadabra.

Litteratur

1. Wyller TB. *Politikk eller kvasivitenskap?* Tidsskr Nor Legeforen 2014; 134: 320–2.
2. Ipilimumab (Yervoy) er ikke kostnadseffektiv behandling. *Nyheter fra Statens legemiddelverk (annonse)*. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 2371.
3. Guldvog B. *Derfor sier vi nei*. NRK Ytring 11.3.2013. www.nrk.no/ytring/1.10944378 (13.12.2013).
4. Helse- og omsorgsdepartementet. *Får medisiner for føflekkreft*. Pressemelding 12.3.2013. www.regjeringen.no/nb/dokumentarkiv/stoltenberg-ii/hod/Nyheter-og-pressemeldinger/nyheter/2013/far-medisin-for-foflekkreft.html?id=717081 (16.12.2013).
5. Statens legemiddelverk. *Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser*. Gyldig fra 1.3.2012. http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/mal_for_refusjonssoknad/Documents/Retningslinjer%20per%201%20mars%202012.pdf (16.12.2013).
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med 2010; 363: 711–23.
7. Geisler J, Bachmann IM, Nyakas M et al. *Malignt melanom – diagnostikk, behandling og oppfølging i Norge*. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 2154–8.
8. Statens legemiddelverk. *Ipilimumab (Yervoy) til behandling av avansert malignt melanom hos voksne som er tidligere behandlet*. 19.10.2012. www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2012-2011/Yervoy_maligntmelanom_2012.pdf (13.12.2013).
9. Rowen D, Brazier J, Young T et al. *Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC QLQ-C30*. Value Health 2011; 14: 721–31.
10. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S et al. *Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia*. Br J Cancer 2009; 101: 387–9.
11. Brazier J, Roberts J, Deverill M. *The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36*. J Health Econ 2002; 21: 271–92.

Annonce

Vurdering av kostnadseffektivitet av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten

Av seksjonssjef Kristin Svanqvist, Legemiddeløkonomisk avdeling, Statens legemiddelverk.



Bakgrunn

Når nye legemidler skal tas i bruk er første steget markedsføringstillatelse. Markedsføringstillatelser blir gitt av nasjonale legemiddelmyndigheter og gir legemidler markedsadgang. Det neste steget er å vurdere hvilke pasientgrupper innen det godkjente bruksområdet som skal få dette finansiert av staten. Dette krever god samhandling mellom helsemyndigheter, helsevesenet, legemiddelindustri og HTA-myndigheter (Healt Technology Assessment).

Nytt system

Et nasjonalt system for vurdering av legemidler og annen ny teknologi i spesialisthelsetjenesten er implementert(1). Hensikten med systemet er å bidra til bedre og tryggere pasientbehandling. Dette skal skje ved at legemidler som er aktuelle for innføring i spesialisthelsetjenesten blir gjenstand for metodevurdering i samsvar med internasjonalt anerkjente prinsipper. Metodevurdering har vært benyttet i mange år i en rekke land slik som bl.a. i U.S.A, Canada, Australia, Sverige, England og Skottland og har også tatt i bruk i Norge. Metodevurderingene skal være et verktøy for å understøtte gode prioriteringer og beslutninger(figur 1). Pasienter, helsepersonell og samfunnet totalt sett skal kunne vite at de metoder som benyttes i pasientbehandlingen

er sikre og effektive. I det nye systemet vil også annen teknologi som medisinsk utstyr til diagnostikk og behandling og nye prosedyrer inngå. Samlet sett skal nasjonalt system for metodevurdering bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Som del av det nye systemet vil en funksjon for metodevarsling bli etablert. Gjennom denne funksjonen skal det sikres systematisk innhenting av informasjon om nye, ventede metoder på et tidlig tidspunkt. Dette skal bidra til myndigheter og helsetjenester kan legge godt planlagte og strukturerte løp for innføring av nye metoder, slik at pasientene får tilgang til disse på et tidlig tidspunkt. Metodevurderingene på nasjonalt nivå blir utført av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og Statens legemiddelverk. Et bestillerforum med forankring i de regionale helseforetak foretar prioriteringer av bestillinger for metodevurderinger på nasjonalt nivå. Bestillinger av metodevurderinger på nasjonalt nivå innsendes til RHF bestillerforum fra spesialisthelsetjenesten, Helsedirektoratet, produsenter, pasientorganisasjoner m.fl.

Beslutninger om evt. innføring av nye metoder, på grunnlag av gjennomførte metodevurderinger, vil skje i eksisterende beslutningsstrukturer i de regionale helseforetak. De regionale helseforetakene har et sørge-for-ansvar og et ansvar for at beslutninger om anskaffelser av nye metoder foretas innenfor fastsatte økonomiske rammer. Disse beslutninger skal koordineres

med nasjonale myndigheters ansvar for nasjonale faglige retningslinjer forankret i Helsedirektoratet.

Hurtig metodevurdering av nye legemidler – Legemiddelverkets rolle

Frem til nå er det kun legemidler som søker om opptak på forhåndsgodkjent refusjon (blåreseptordningen) som gjennomgår en systematisk vurdering. Det nye systemet innebærer at også legemidler til bruk i spesialisthelsetjenesten får en tilsvarende vurdering. Denne vurderingen omfatter legemidlenes kliniske effekt og kostnadseffektivitet, samt vurdering av tilstandens alvorlighet blir gjennomgått. På samme måte som i blåreseptordningen er det legemiddelindustrien (innehaver av markedsføringstillatelsen) som har ansvaret for å fremskaffe analyser og dokumentasjon. I Legemiddelverkets utredning vil det vektlegges om legemidlet oppfattes som kostnadseffektiv i forhold til alternativ behandling og om hvorvidt øvrige prioriteringskriterier er oppfylt. Legemiddelverket vil samtidig utarbeide budsjettkonsekvensanalyser av hva en eventuell bruk vil koste for foretakene. Det er viktig at disse evalueringene gjennomføres så raskt som mulig (skal ta maksimalt 180 dager) og at vurderingen foreligger omtrent når legemiddelet lanseres.

Samarbeid med andre aktører

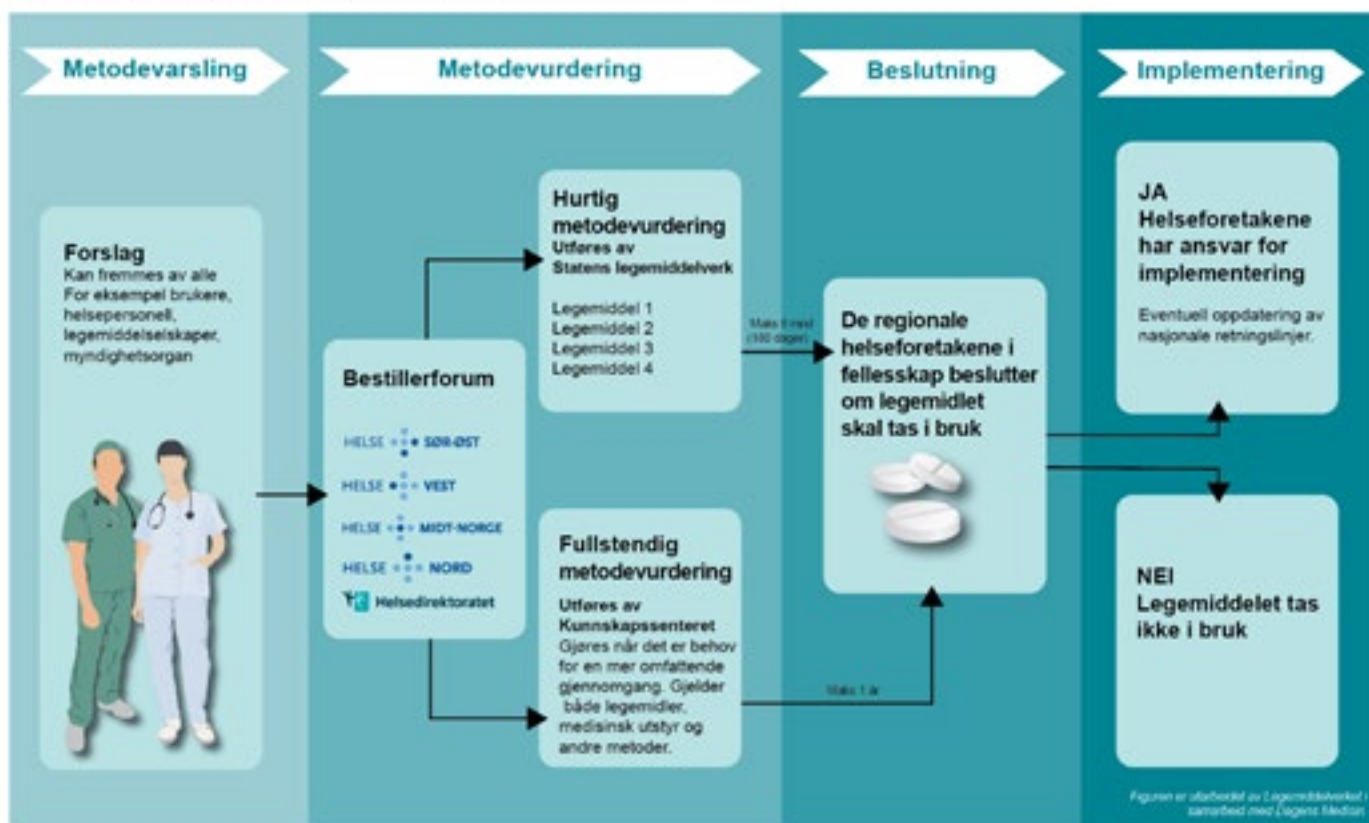
I arbeidet med å gjennomføre helseøkonomiske evalueringer av nye legemidler er det viktig at Legemiddelverket



Figur 1: Hovedelementene i nasjonalt system for metodevurdering er metodevarsling, metodevurdering, prioritering og beslutning og implementering gjennom forutsigbare prosesser.

Slik vurderes nye sykehuslegemidler

Nasjonalt system for metodevurdering



har et godt samarbeid med de kliniske miljøene på sykehusene. Videre vil Legemiddelverket samarbeide med Helsedirektoratet som har ansvar for utarbeidelse og oppdatering av nasjonale faglige retningslinjer og finansierungsordninger. Legemiddelverket vil i alle evalueringer samarbeide tett med LIS (Legemiddel innkjøpssamarbeid) for å sikre at legemiddelprisene blir så gunstige som mulig.

Erfaringer

Legemiddelverket har per mai 2014 evaluert følgende legemidler til behandling av kreft; Perjeta, Halaven, Xtandi (2.linje), Jevtana,

og Avastin (behandling av eggstokkreft). For samtlige legemidler er det legemiddelprisen som påvirker kostnadseffektiviteten mest, men faktorer som livslengde og livskvalitet er også av betydning for utfallet. Beslutninger om spesialisthelsetjenesten skal ta disse legemidlene i bruk vil bli tatt før sommeren 2014. Fullstendig rapport av legemidlenes kostnadseffektivitet finnes på Legemiddelverkets hjemmeside www.legemiddelverket.no

Legemiddelverket vil i løpet av 2014/tidlig 2015 ferdigstille hurtig metodevurderinger for en rekke legemidler til behandling av

kreft. Dette omfatter blant annet; Kadcyla, Zytiga og Xtandi (1.linjebehandling), Xofigo, Azzera, Imbruvica, Gazyva, Tafinlar og Xgeva.

1. *Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten – for bedre og tryggere pasientbehandling. Systembeskrivelse april 2013. Helsedirektoratet. Vil bli publisert på Helsedirektoratets nettside i løpet av juni 2013.*

Annonce

Annonce



Reisebrev fra Down Under

Av Kirsten Marienhagen, seksjons-
overlege ved stråleterapiavdelingen
i Tromsø



Endelig tid til overlegepermisjon, også for meg. Her i Tromsø er det to leire: De som holder seg hjemme og da helst vil ha overlegepermisjon om våren, for å kunne nyte et hvert finværsminutt ute på ski og ellers dykke ned i fag og forskning, og de som foretrekker å ta permisjonen sin når dagene blir korte i nord, for å dra til den motsatte siden av kloden (nærmere bestemt Australia) - for å oppleve «en ny vår». Jeg valgte den siste varianten, og må si at jeg var fornøyd med timinga – etter vår og sommer i Nord ble det en ny vår og sommer der nede, for så å komme tidsnok tilbake til sola og skisesongen. **Heldigvis** hadde jeg blitt advart om at «ting kunne ta tid». Jeg startet dermed tidlig med planleggingen, men til tross for det holdt jeg på å miste motet. Visumsøknaden tok en evighet, med ørten vedlegg som skulle med, egen legeundersøkelse av ambassadegodkjent lege (som i Norge kun finnes på Akutten i Oslo) inkludert HIV- og

hepatittstatus, i tillegg til at sykehuset krevde full revaksinerings. Ja, å søke lykken **Down Under** er ikke så lett som det var en gang i tiden... Men så er det absolutt verdt det.



Hvor skal man reise?

Valget falt på **Peter Mac Cancer Center** i Melbourne, mest pga. at Åslaug Helland v/DNR hadde kontakter til June Corry, *Head of "The Head and Neck Radiation Oncology Department"*. Noen av dere «gamle onkologer» husker henne kanskje fra «gamle dager», med norsk mann (riktignok ikke nå lenger) og barn som skulle holde

kontakten med besteforeldrene. Derfor tilbrakte hun mang en sommer på Voss, og en overlegepermisjon på Haukeland. Ett navn var nok som inngangsbillett.

Peter Mac Cancer Center er Australias største rene kreftsykehus og et kjent navn i både inn- og utland. Her er alt under samme tak – pasientbehandling med kirurgi, medisinsk onkologi og strålebehandling, forskning og utdanning. Senteret består av en moderavdeling (i East-Melbourne) og 4 satellitter (tre av dem i Melbourne og en i Bendigo, «in the country», 2 kjøretimer fra Melbourne). De fleste av overlegene (i hvert fall de yngre) har en til to dager på satellitt, noe som sikrer at pasientene får noenlunde samme behandling. Hva som behandles på satellittene er i stor grad avhengig av hvem som drar dit. Slik er det ikke ellers. Ved de andre både offentlige og private større eller mindre stråleavdelingene rundt omkring i Melbourne (som det finnes mange av), er det så å så ingen regler for hva som kan behandles hvor. På de private stedene er det nok pengene og ventetidene som bestemmer det meste.

Det er kun *H&N* og barn som kun behandles på hovedsenteret (til gjengjeld har de 10-15 ganger så mange pasienter som oss i lille Tromsø innen disse to tumorgruppene). East Melbourne har 6 lineærakseleratorer, derav 5 i drift mens jeg var der. Nr 6 var rigget ned for å gi plass til senterets første (og foreløpig eneste) TrueBeam.



Mottakelse

Jeg ble veldig godt mottatt på jobb, med egen kontorplass med PC og jobbmail, tilgang til alt av prosedyrer (en ren skattekiste), wifi på iPad og iPhone. I tillegg var det spikret program for de første to ukene, med en uke *H&N* og en uke *lunge*. Etter det fikk jeg velge fritt hva jeg ville gjøre, fikk "surfe rundt" og bli med på det jeg syntes har vært interessant. Som seksjonsansvarlig på stråle i Tromsø, hvor det stråles så å si «alt mellom himmel og jord», var jeg interessert i det meste, heller ikke bare i det rent faglige, men også organisering, samarbeid innad og utad, i tillegg til livet på satellittene og andre offentlige og private sentre.

Australia og Melbourne

Det er vel 4 av Australias 23 millioner innbyggere som bor i Melbourne, hovedstaden i delstaten Victoria. I følge forfatteren av boken "**Down Under**" - et must for alle Australia-reisende - er Australia "*The Norway of the Southern Hemisphere*", og det er nok noe i det! Det er et fredelig land, det er trygd og godt å bo i, med høy QoL og lav arbeidsledighet (ikke rart med *lollipop-mannen på gata*



som har som oppgave å holde SLOW-skiltet). "Aussies" er meget vennlige og imøtekommende, dem spør hele tiden "*How are you going?*" - og forventer faktisk også et svar. Landet er ekstremt multikulturelt; 1 av 4 innbyggere er født utenfor Australia og 43 % har innvandreforeldre (Melbourne er faktisk den 3. største greske by i verden, etter Athen og Thessaloniki). Aussies er vant til all slags utlendinger og dermed også folk som snakker med aksent (som er kjekt når man kanskje ikke snakker helt flytende i starten). De fleste har vært "abroad" - som regel tar de da halve (eller helst hele) Europa i ett når dem først reiser så langt. De flyr også gjerne 24 timer for å komme seg på ESTRO-kongress, riktig nok på Business class. Mange kjenner dessuten til Norge, har hørt om Tromsø og nordlyset, og har lyst å komme på besøk.



Langt unna....

Med mail, facebook, skype og lignende glemmer man i blant at man faktisk er på den andre siden av kloden hvor sola går i motsatt retning. Samtidig var det ikke lett å forstå at det var full vinter oppe i nord, med over en meter pudder, og heller ikke lett å skjønne at det skulle bli jul, når det var full sommer ute (julelunsj i H&N-departmentet ble arrangert i nærmeste park, med barbeque i sommerkjole).



På fagfronten...

...er det mye man kunne snakket om. Prinsipielt prøvde jeg å få sett litt av det vi har lite av i Tromsø, som Orthovoltage-

bestråling, TBI (både med fotoner og elektroner - kebab-bestråling, som jeg bare hadde hørt om, men aldri sett), stereotaksi og «adaptive radiotherapy» (der i blant «Bolart-study» hos kurative ca vesicapasienter, hvor man velger «dagens plan» ut fra blærefylling på CBCT).



Generelt var de multidisiplinære møtene lærerike (ofte med 20-30 deltakere, og ikke sjelden med frokost servert av legemiddelindustrien). De tverrfaglige klinikkene, som finnes så å si innen alle de forskjellige tumorgruppene, er kjekt for å få avklart ting der og da, men kan i blant være litt forvirrende både for pasient og en som meg. Nøkkelpersonen her er *the nurse coordinator* - en lykke for både lege og pasient!! Som kjent er Australia - ikke helt uten grunn - verdensmester på hudcancer. Jeg valgte derfor å bruke 2 av ukene på hudseksjonen - og fikk nok sett ting som jeg forhåpentligvis ikke skal få se igjen.

Ellers valgte jeg å bli med til flere av satellittene, og brukte også flere dager både på et av de private sentrene - med lyse lokaler og supermoderne utstyr (Brain Lab sin mønsteravdeling med ExacTrac og iPlan) for å lokke til seg pasientene, og for stråleoncologene muligheten for å tjene godt og jobbe (i hvert fall delvis) remote fra sofaen hjemme...



Stereotaksi var ett av fokusområdene mine. Peter Mac ventet desperat på å få i hus sin nye TrueBeam STX, med ExacTrac og iPlan. Siden den gamle Linacen som i lang tid hadde blitt brukt til «framebased stereo» var tatt ut for å få plass til den nye, måtte alt av intrakraniell stereotaksi flyttes til et av de andre strålesykehusene i Melbourne ("The Alfred"), et senter med lang erfaring innen både intra- og ekstrakraniell stereotaksi (mest lunge, men også lever og columna, og etter hvert mer og mer andre lokalisasjoner).

Mandag 13/1	Tirsdag 14/1	Onsdag 15/1	Torsdag 16/1	Freitag 17/1
				
33° 21°	42° 24°	40° 22°	42° 26°	42° 18°

Været...

Selv om også folk i Melbourne snakker mye (og klager en god del) over været, så sier det nok mest om hvor bortskjemte de er! Det må likevel innrømmes - når det først regner så regner det i bøtter og spann! Og når sola skinner er den vanvittig intens, den brenner rett og slett på huden! Så selv jeg begynte å lete etter skyggen, og måtte lære meg å smøre meg. Her er sangen «slip-slop-slap-seek-slide» barnelærdom, og ungene får ikke gå ut i friminuttene uten solhatt. Helt på slutten kom *sommeren med stor S!* Og *sommerheten*, som alle hadde advart en mot, med 4 dager i strekk med temperaturer langt over 40 °C. Må si at jeg foretrekker -15 framfor +44, lettere å ta på noen ekstra lag, det er jo begrenset hvor mye man kan ta av seg. I 44°C blir det meste trøblete, men så lærer man seg etterhvert prinsipper og overlevelsesmekanismer, som - at det ikke nødvendigvis hjelper å åpne vinduer, men tvert i mot! Og at effekten av en iskald dusj kun varer i noen minutter, og at man kan legge lakenet (dyna ble ryddet bort for leenge siden) i kaldt vann før man legger seg, eller ta med seg en flaske med isbiter i med i senga om kvelden. Jeg var glad for at jeg slapp å være avhengig av bil og buss eller tog - i temperaturer over 40 °C går de i sneglefart og er både overfylte og forsinkete. Jeg må innrømme at det for en «nordlending» var litt vanskelig å følge *Cancer Council Australia* sitt motto "slip on sun-protective clothing that covers as much skin as possible" (skjønne etter hvert at heldekkende *swimsuits* ikke var årets

bademote, men *the easy way of sunprotection*, særlig for late foreldre som da slipper å springe etter sine barn med solkremen). Når det gjelder moten ellers, klarte jeg å motstå fristelsen å kjøpe *thongs* (som finnes i alle mulige fargedesign og brukes til absolutt alle anledninger, også på jobb (riktig nok ikke på PeterMac) og fest), og *UGGs*, som folk spaserer rundt med her både sommer og vinter (skjønne ikke helt hva de skulle tatt på seg i en ordentlig vinter).



Å finne et sted å bo er ikke lett i Australia.

Høyt prisnivå, store avstander og at det meste leies ut for minst 4 måneder (eller helst et helt år om gangen) og oftest umøblert begrenser utvalget. Og så er det jo - når man først er i storbyen - kjekt å bo sentralt, særlig når man ikke har egen bil. Løsningen for de første 4 ukene ble *Airbnb*, en nettside hvor privatfolk leier ut rom (lett å ordne fra utlandet). Jeg fant et fint rom i et tre-etasjers hus med kunst overalt på veggen inkludert badet, og i gåavstand til sykehuset og sentrum. Etter 9 dager dro dama som eide huset på tre ukers ferie til India, og overløt huset til meg. De resterende 3 måneder flyttet jeg inn i et bofelleskap, i et stort og fint rekkehus (med fantastisk takterrasse), i en artig bydel med mange fine småbutikker og kaféer, i ti minutters sykkelavstand fra både sykehuset og byen. En god erfaring det og. Jeg ble veldig glad i sykkel min - kjøpt på Gumtree, Australias *Finn.no*, og solgt igjen etterpå).

Er gresset alltid grønnere på den andre siden?

Nei, slettes ikke, også det er godt å se! Som dere kan tenke dere var det en drøm å komme til en stor og ren stråleonkologisk avdeling, med 43 stråleonkologer (bare innenfor H&N var det 6 overleger). Men huset er gammelt, slitt og trangt (de holder på å bygge nytt), og journalsystemet og mange av de andre



datasystemene er en ren katastrofe, samtidig som de (ørten!) forskjellige sykehusene de samarbeider med har forskjellige systemer som ofte ikke snakker sammen (flere av sykehusene har faktisk fortsatt papirjournal). Pasientene kommer ikke sjelden med røntgenbildene sine i brune konvolutter, eller med CD-plata i hånda. Det er utrolig hvor mye tid de bruker på å lete i systemene sine!

Også på Peter Mac skal det **spares på alle kanter**. Bare på de 4 månedene jeg var der kom og gikk diverse ledere, og konsulenter... Først når man er der forstår man hvor ryddig og oversiktlig helsevesenet vårt er.

I Australia går man med **private klær på jobb**, skrekk og gru, så glad jeg er at vi ikke har det slik i Norge! Mennene i dressjakke og slips, og mange av damene i kjole eller skjørt, og pensko (heldigvis slipper man silkestrømpene i sommervarmen). Og så er det ikke uvanlig med 1 times vei til jobb - i en storby som Melbourne må man velge mellom «hus og hage» eller «kort vei til jobben» - i både pose og sekk får man ikke!

Jeg må innrømme at jeg i lengden ble litt sliten (og lei) av å hele tiden være proaktiv og ta kontakt og spørre om å få bli med på ting (jeg følte nok i blant at jeg druknet litt i det store systemet, og savnet helt konkrete oppgaver, eller *en mentor*), men - så kunne jeg jo alltid trekke meg tilbake og benytte anledningen å lese litt artikler (noe man aldri får tid til hjemme), eller stikke av og utforske byen og landet.



"The World Congress in Lung Cancer"

ga en gylden anledning til en Sydney-tur. Spennende kongress, med over 5000 deltakere fra 93 land, derav en håndfull norske kolleger (utrolig hyggelig å treffe dem

og få snakke litt norsk!), og en stor delegasjon fra Peter Mac i Melbourne. Det ble noen ekstra dager i Sydney, med *Sydney Harbour Bridge* og *Sydney Opera House*, båttur til *Mainly* og *Bondi Beach*, osv, osv.

Videre gikk høstens **ESTRO-kurs i strålebiologi i Sydney** (med 130 deltakere, derav 7 *from abroad*, resten fra Australia og New Zealand) – en ny anledning å komme seg til Sydney. **Sydney** er nok mer spektakulær enn Melbourne, utrolig fint som turist, men – samtidig er Melbourne mer avslappet. Byen er ikke uten grunn kåret til en av verdens beste byer å leve i!



Det ble ellers tid til fjellturer i **Blue Mountains** (området som dessverre ble verdenskjent samme høsten pga. de store skogbrannene), juleferie i **Adelaide** og en laaanghelg på **Tassie (Tasmania)**, som med sine fjell og fjorder, bruer og sandstrender på mange måter er en god blanding mellom Norge og Australia. En annen langhelg ble brukt til sykkeltur langs «**The Great Ocean Road**», en av verdens flotteste veistrekninger (med de mest berømte surfestrendene), og fikk da også sett Kangeroos, Koalas og Cockatoos med mer – ute i det frie. Ellers ble det både kortere og lengre utflukter i nærområdet, med både sykkel, bil og tog, til fjellområder og sandstrender, og litt seiling på storhavet, mye takket være **Meetup**, en online social networking portal, som gir en mulighet å hive seg med på aktiviteter sammen med likesinnede. Bare i Melbourne finnes det mer enn 100 forskjellige **Meetup**'s med alt man kan tenke seg mellom himmel og jord av tema.

Årets jul ble litt annerledes enn ellers. Tross plastikkjulenisser på et hvert gatehjørne og juledekorasjoner i butikkene ble det litt dårlig med julestemning hos meg,



men – så ble ble *Beachen i Adelaide* et godt alternativ, med sommerkjole, solbriller og faktor 30 i bagasjen. **Nyttår** ble i år tilbrakt i Melbourne, med champagne og kanapéer i en penthouse-leilighet i 8. etasje, med utsikt over hele *Melbourne skyline*, sittende ute på verandaen i kort sommerkjole. Kanskje ikke helt det samme som *New Years Eve in Sydney*, men slett ikke verst.



Et annerledes land...

Det er mye man kunne skrevet om ellers, som søppelsorteringa (som er nærmest fraværende), returflasker (som ikke finnes), livet som foregår inne når det er strålende solskinn ute, alle kaféene (som Melbourne er kjent for, og som åpner grytidlig og alltid er fulle), spesielt **The coffeshop around the corner** som brukes titt og ofte, til fagmøter eller morgenkaffen med kollegaene. Og prisnivået (som absolutt kan konkurrere med Norge, det er bare alkohol som er litt billigere). Og alle de **livsfarlige planter og dyr** som man stadig advares mot (visstnok er det mer som kan drepe deg i Australia enn i et hvilket som helst annet land i verden – alle har sin egen historie å fortelle, om giftige slanger og krokodiller, hai og havstrømninger). Eller **The Drive Through Liquor Store** (som nok sier litt om Aussies forhold til *drive and drink*, virker ikke som om dem særlig bryr seg om sine 0.05 %). Og **alle forkortelsene** som Aussies bruker med den største selvfølgelighet (uten å skjønne at folk utenfra ikke aner hva dem snakker om, som *maccis* for Mac Donald, *Breaky* for breakfast eller *Chaty* for Chatham ("the biggest shopping center on the southern hemisphere"). Ellers *no worries*, som er favorittuttrykket (det sier nok mye om hovedinnstillingen i landet).

Jeg trodde jeg hadde fått sett mye av landet, men så måtte jeg – ved å se på Australiakartet – oppdage at jeg kun hadde fått med meg en liten flik av dette monstrøse landet. Vel – god grunn til å komme tilbake, på ferie - eller

kanskje i neste overlegepermisjon om 5 år? Da får det bli *Great Barrier Reef*, *Mt Kosciuszko*, også kalt «*Kozzie*» og *Alice Springs* og *Uluru* og *The Outback*, osv, osv. Og en ny tur til Tassie for utforsket mer av øya, med fjellsko, kajakk eller seilbåt!



Jeg har lært mye, også hvor mye det betyr for noen som kommer utenfra å bli sett og tatt vare på og tatt med på ting! Det skal jeg huske til neste gang noen kommer for å hospitere hos oss – det er så utrolig hyggelig å bli inkludert, invitert på middag eller bli vist rundt i byen. Og samtidig er det så lite som skal til! Jeg skjønnte også hvor privilegert vi er i Norge som har rett på 4 måneders overlegepermisjon – ikke mange i verden som har det! **Det var godt å komme hjem igjen også** til alt det kjente og kjære! Og til vinteren og pudderet. Og den uendelig fine naturen rett utenfor stuedøra, som inviterer til topturer, hytteturer eller bare turer ut i lysløypa. Og fine kajakturer, både i sundet og på storhavet. Og hverdagen i Tromsø, hvor det meste går av seg selv. **Den enkle konklusjonen er vel at man bare må komme seg litt vekk i blant for å skjønne hvor godt man har det hjemme!**

Så – til alle dere som vurderer et opphold i utlandet er det bare en ting å si: Just do it!

En "pilegrimsferd" til partikkelfysikkens Mekka: CERN



Jan Folkvard Evensen
Avd. for kreftbehandling,
Klinikk for kreft, kirurgi og
transplantasjon
OUS

Introduksjon

Ikke overraskende gikk fjorårets nobelpris i fysikk til Francois Englert og Peter Higgs. De fikk prisen for i 1964 å ha forutsagt eksistensen av Higgs-feltet som ved eksitasjon manifesterer seg som den såkalte Higgs partikkelen. De var imidlertid ikke alene om denne bragd. Samme år kom 3 grupper frem til et noenlunde samme teoretisk resultat, uavhengig av hverandre: (1) Francois Englert og Robert Brout, (2) Peter Higgs og (3) Gerald Guralnik, Carl Hagen og Tom Kibble. Det geniale illustreres ved at det samlede sideantall for disse tre artikler når knapt seks.

Etter at tildelingen ble offentliggjort uttalte Guralnik i amerikanske medier at det sved litt. Han er ikke den første som føler seg forbigått ved tildeling av Nobelprisen. Da Otto Hahn fikk Nobelprisen i kjemi i 1944 for oppdagelsen av fisjon, ble Lise Meitners innsats underkjent. Tilsvarende ble det mye støy da Nobelprisen i fysiologi eller medisin i 2003 gikk til Paul Lauterbur og Peter Mansfield for oppdagelser relatert til MRI. Da var det Raymond Damadian som følte seg forbigått. Han foreslo sogar at Lauterbur og Mansfield skulle nekte å motta prisen med mindre han selv ble inkludert.

Når Englert og Higgs først fikk prisen i 2013 skyldes det at det lenge var usikkert om Higgs partikkelen fantes. Den 4. juli i 2012 ble det imidlertid fra CERN annonsert at man med 99.99995 % sannsynlighet hadde funnet partikkelen og 14. mars 2013 bekreftes det at partikkelen oppfører seg som forventet iht. Standardmodellen. Standardmodellen er en knippe teorier om hvordan naturens partikler og krefter vekselvirker. Higgs mekanismen

gjør Standardmodellen matematisk konsistent og bidrar til forståelse av hvorfor enkelte subatomære partikler har masse, spesielt W^+ , W^- og Z^0 , partiklene som formidler svak kjernekraft.

Fysikk er ikke lenger "one man show". Da funnet av toppkvarken ble publisert i 1994 var det mer enn 1000 forfattere på "paperet". Tilsvarende omhandler fjorårets fysikkpris den samlede innsats til tusenvis av mennesker gjennom minst 30 år. At partikkelen ble funnet er fantastisk og sannsynligvis den viktigste oppdagelse siden elektronet ble oppdaget i 1897. Det er rimeligvis umulig å belønne alle som har bidratt, men nobelkomiteen har anerkjent deres innsats i annonseringen av prisen. Eventuelt kunne prisen gis til CERN som sådan, men organisasjonen fikk på en måte prisen i 1984 representert ved generaldirektør Carlo Rubbia og Simon van der Meer for oppdagelsen av de tre ovennevnte partikler, W^+ , W^- og Z^0 .

CERN (Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire) er en europeisk organisasjon for forskning på partikkelfysikk, kjernefysikk og kjernekjemi. CERN ble etablert i 1954 av 12 land i Europa, deriblant Norge. Hensikten var å reetablere europeisk forskning, samt å bedre relasjonene mellom europeiske land etter 2. verdenskrig. Organisasjonen har i dag 20 medlemsland, rundt 2600 heltidsansatte pluss nesten 8000 vitenskapsfolk og ingeniører fra 500 universiteter og 80 nasjoner. CERN har et budsjett på 7.2 milliarder, hvorav Norge bidrar med 2.53 % (2009).

I 2010 var jeg så heldig å bli invitert med på en ekskursjon til CERN med gode venner fra avgangsskullet 1973, "Teknisk fysikk", NTH. Hovedattraksjonen var LHC (Large Hadron Collider). Dette er en enorm partikkelakselerator som ligger 100 m under overflaten i fjellmassivet mellom Sveits og Frankrike, like i nærheten av Geneve. En av årsakene til at den ligger dypt i fjellmassivet er geostabilitet.

Men selv på dette dyp påvirkes den av månens gravitasjon som lager tidebølger i jordskorpen. Dette må det korrigeres for. Ved å ligge så dypt skjermes den også for kosmisk stråling. Akseleratoren er sirkulær og 27 km i omkrets. Den har 2 kanaler og akselererer protoner i hver sin retning opp mot lysets hastighet. Akselerasjonen foregår trinnvis i en kjede av akseleratorer: det starter med en lineærakselerator for så via 3 protonsynkrotroner å ende opp i LHC med energi 450 GeV. LHC akselererer så protonene videre til maksimalt 7 TeV. Protonene kan bringes til å kollider 4 steder i akseleratoren. Her er det anlagt detektorer som registrerer utfallet av kollisjonene: **ATLAS** (A Toroidal LHC Apparatus), **ALICE** (A Large Ion Collider Experiment), **CMS** (Compact Myon Solenoid) og **LHCb** (Large Hadron Collider beauty).

Med LHC ønsker man å tette hull i Standard modellen. For det trenger man flere eksperimentelle data. Videre søker man svar på følgende spørsmål: Hva er masse? Hva er 96 % av universet sammensatt av? Hvorfor er det ikke mer antimaterie? Hvordan var materien de første sekunder etter Big Bang? Finnes det flere enn 3 (rom) + 1 (tid) dimensjoner? og endelig – finnes supersymmetriske partikler?

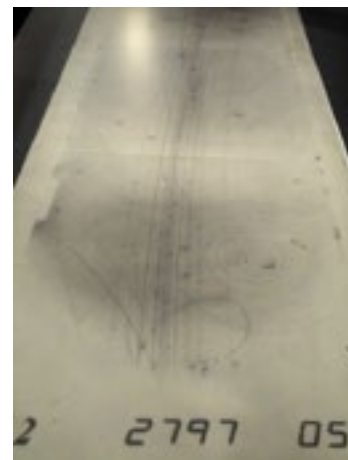
Hva er det så som skjer i LHC? Ved høyenergetiske kollisjoner materialiseres energi til partikler iht. til Einsteins likning $E = mc^2$, hvilket er det samme som at $m = E/c^2$. Masse angis derfor ofte med enheten eV/c². Teorien om Higgs mekanismen sier inter om Higgs partikkelens masse. Man har lett etter partikkelen i mange år og i 1990 viste man at massen måtte være større enn 25 GeV/c², og i 2003 større enn 115 GeV/c². I havet av partikler som dannes ved 7 TeV proton-proton kollisjoner håpet man å finne Higgs partikkelen, dvs. nedbrytningsprodukter av Higgs partikkelen idet den har meget kort levetid ($1.6 \cdot 10^{-22}$ s). Fysikerne måtte altså ha en formening om potensielle



Figur 1: "Cosmic song" av Serge Moro (Foto JFE).



Figur 2: Boblekammer (Foto JFE).



Figur 3: Analoge jets fra boblekammer (Foto JFE).

nedbrytningskanaler for Higgs partikkelen og fokuserte på 2 kanaler med lett kjennbar signatur. I **ATLAS** konsentrerte man seg om den såkalte 2 foton kanalen ($\gamma\gamma$) og ved **CMS** 4 lepton kanalen ($4l$) og i juli 2012 kunne **ATLAS** og **CMS** bekjentgjøre funnet av en ny partikkel som var forenlig med Higgs iht. Standardmodellen. Partikkelen hadde en masse på 125 – 126 GeV/c².

Programmet for ekskursjonen var godt planlagt og varte fra kl. 0900 til kl. 1700: (1) Introduction to CERN, (2) Scientific computing at CERN; (3) Lunch, (4) Visit to ATLAS, (5) Transport to CERN Control Center, (5) Visit to CERN Control Center (CCC).

Introduction to CERN

Vi ble mottatt i resepsjonen CERN. Gulvet i resepsjonen var et imponerende skue (Fig.1). Det var dekorert av den franske kunstneren Serge Moro og installasjonen ble kalt Cosmic Song. Kunstverket detekterte kosmisk stråling og lyse opp i fantastiske farger i partikkelregnet fra rommet.

På vei til auditoriet passert vi gamle boblekammer (Fig. 2). Boblekammer er instrumenter for visualisering av spor etter partikler som dannes ved ovennevnte kollisjoner. Slike spor kalles "jets" (Fig. 3 og 7). Ut i fra slike "jets" kan partikler identifiseres. Dette har vært utgangspunkt for mang en hovedoppgave i partikkelfysikk. Boblekammer er nå erstattet av ovennevnte detektorer. Disse er enorme strukturer (Fig. 4). Bare i ATLAS er det mer jern enn i Eiffel tårnet. Detektorene er sannsynligvis

det mest avanserte noen gang frembrakt av menneskehånd.

Våre verter var norske. De fokuserte innledningsvis på hva nordmenn hadde bidradd med i partikkelfysikk og ved CERN. Vår store matematiker Sophus Lie (1842-1899) har bidradd med det matematiske grunnlag for mye av fysikken. De såkalte Lie grupper står sentralt i en fysikers arbeid med å utlede eksperimenter og observasjoner til fysiske lover og grunnleggende sammenhenger i naturen. Kristian Birkeland (1867-1917) var tidlig ute med tanker omkring mørk materie. Odd Dahl (1898-1994) ledet arbeidet med planlegging og konstruksjon av CERNs første store protonsynkrotron. Han sto forøvrig bak arbeidet med konstruksjon av van de Graaff akseleratoren på Haukeland og Blindern. Rolf Widerøe (1902-1996) var akseleratorkonstruktøren over alle. Johan Baarlie var i perioden 1961 til 1980 sjef for strålevernavdelingen ved CERN. I en bisetning ble det nevnt at i 1973 (klassens avgangsåret) fikk nordmannen Ivar

Giæver (1929-) nobelprisen i fysikk for den eksperimentelle påvisning av den såkalte "tunnel effect" i supraleidere.

Scientific computing at CERN

Forskene i CERN genererer store mengder data (Fig. 5). The Worldwide LHC Computing Grid (WLCG) er et globalt nettverk av 150 regnesentraler i nesten 40 land. Hensikten er å fordele, lagre og analysere de ca. 25 petabytes (25 millioner Gigabytes) data som årlig genereres ved LHC. WLCG muliggjør tilnærmet real-time tilgang til data fra LHC for mer enn 8000 fysikere rundt omkring i verden. Det skal nevnes at det var Tim Berners-Lee ved CERN som fant opp World Wide Web (WWW) nettopp for å lette kommunikasjonen mellom fysikere. I anledning WWWs 20 års jubileum i 2009 skriver redaktøren for CERN Courier: "Twenty years ago something happened at CERN that changed the world forever". Det året, 1989, presenterte Tim Berners-Lee et manuskript for sine ledere: **Information Management: A Proposal**. Manuskriptet skisserer hovedideen for teknologien som



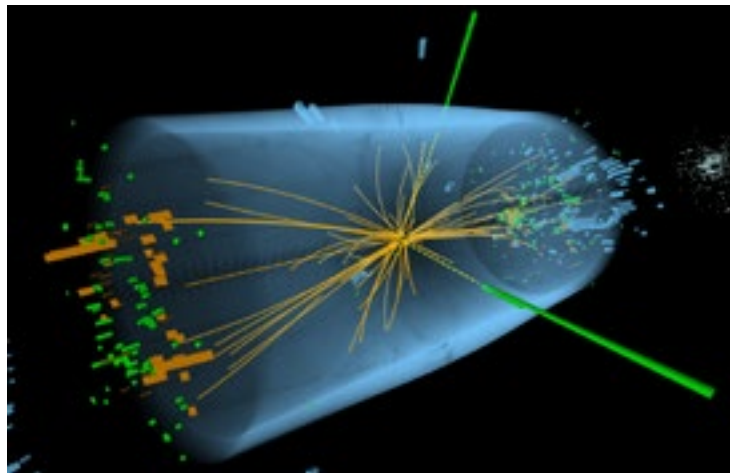
Figur 4: ATLAS kavernen hvor Higgs partikkelen ble funnet (Foto CERN).



Figur 5: En liten del av CERN Computer Center (Foto JFE).



Figur 6: ATLAS control center (Foto JFE).



Figur 7: ATLAS experiment, tenkt to foton ($\gamma\gamma$) henfall av Higgs partikkelen. Bildet er en moderne digital versjon av Fig. 3 (Illustrasjon CERN)

gjorde WWW tilgjengelig i hele verden. I 1994 forlot Tim Berners-Lee CERN til fordel for Laboratory for Computer Science ved Massachusetts Institute of Technology (MIT).

Visit to ATLAS

LHCs forløper var LEP (Large Electron-Positron Collider). LEP var operativ fra august 1989. Til å begynne med var akseleratorens energi 91 GeV, men ble etter hvert oppgradert til 209 GeV, nok til å produsere Z- og W-bosoner. Mot slutten av driftsperioden fikk man indikasjoner på at en Higgs partikkel med masse 115 GeV kunne vært observert, men statistikken var for dårlig. Man fortsatte med ytterligere noen måneders drift uten at statistikken ble bedre. Det var forslag om å utvide driften ytterligere ett år men det ville forsinke oppstart av LHC og i 2000 ble LEP demontert som opprinnelig planlagt.

Protoner sirkulerte første gang i LHCs hovedring 10. september 2008 (first beam day). Bare 9 dager senere inntraff en feil i en elektrisk forbindelse mellom 2 magneter hvilket resulterte i lekkasje av flere tonn med flytende helium ($T = 1.9\text{ K}$) som straks ekspanderte med voldsom kraft og ødela mer enn 50 supraledende magneter og forurenset 750 meter av tunnelen. Dette forsinket prosjektet med 14 måneder, men 20. november 2009 sirkulerte det igjen protoner i ringen og 3 dager senere tok de første kollisjoner plass mellom to 450 GeV

protonstråler. I 2010 og 2011 opererte LHC ved 3.5 TeV per stråle og i 2012 4 TeV. LHC oppgraderes nå til å kunne operere ved 6.5 TeV per stråle i april 2015.

ATLAS er bygd omkring et kollisjonspunkt og er ment å detektere partikler som dannes ved proton-proton kollisjoner. I prinsipp enkel, men i praksis meget komplisert. Den veier rundt 7000 tonn, og er 46 meter lang og 25 meter høy (Fig. 4). ATLAS fanger opp partiklenes bane, deres energi og ladning.

Detektoren er bygd opp lagvis, med 4 hovedkomponenter: 1) indre detektor, 2) kalorimeter, 3) myon spektrometer og 4) magnet system. Hvert lag er konstruert til å kunne fange opp forskjellige egenskaper ved partiklene når de farer gjennom. Den indre detektor måler momentet til ladete partikler. Kalorimeteret måler partiklenes energi. Myon spektrometeret identifiserer og måler momentet til myoner. Magnetene avbøyer baner til ladete partikler og muliggjør måling av deres moment. Mer enn 3000 fysikere fra 174 institutter i 38 land, deriblant Norge, arbeider med ATLAS eksperimentet (Fig. 6).

Visit to CERN Control Centre (CCC)

Som tidligere nevnt foregår akselerasjonen trinnvis i en kjede av akseleratorer før protonene injiseres i LHC. CERN teller i alt 8 akseleratorer med tilhørende kryoanlegg og teknisk infrastruktur. Innledningsvis ble dette styrt fra 4 separate kontrollrom. Optimal drift av LHC er

imidlertid kritisk avhengig av CERNs øvrige akseleratorkompleks. I 2003 ble det derfor bestemt å bygge et felles kontrollrom for å erstatte de opprinnelige fire. Dette muliggjør en mer strømlinjeformet drift.

CERN Control Centre kom i drift 1. februar 2006. CCC er et enormt rom på 625 m² med store vinduer og flott utsikt langs den ene vegg og de øvrige vegger tapetsert med monitoreringsskjermer. Senteret har 39 konsoller fordelt på fire hjørner (Fig. 8). Hvert konsoll har 6 skjermer for kontroll og monitorering. CCC er bemannet 24 timer i døgnet hele året, også i "shut down" perioder. Når LHC går for fullt er det 13 operatører i hvert skift, assistert av en rekke, hvert på sitt felt eksperter.

Under vårt besøk gikk LHC for "halv maskin" og det var høy aktivitet i CCC. Siden LHC var i drift fikk vi ikke tilgang til selve akseleratoren. Tilgangen til LHC tunnelen er forøvrig strengt regulert av sikkerhetsmessige grunner. Drift av partikkel akseleratorer som LHC er alltid assosiert med stråling. Også utenom drift er det stråling ved at det induseres radioaktivitet under drift. Tunnelen er derfor radioaktiv. Høyest er radioaktiviteten der hvor protonstrålen deponeres etter drift, de såkalte "dump caverns", og der hvor strålen kollimeres. Derfor har bare autorisert personell adgang til tunnelen. Etter drift vil spesialutdannede teknikere måle doserater der hvor man må

ha tilgang og beregne hvor lenge man kan oppholde seg der.

”Kuriosa”

- LHC er verdens største ”maskin”.
- Planetens hurtigste ”racebane”, protoner passerer 11 245 ganger per sekund
- Solsystemets tomme rom (10^{-13} atm), som å evakuere en katedral
- Galaksens varmeste ($15 \cdot 10^{14}$ K) og kaldeste sted (1.9 K).
- Har de største og mest sofistikerte detektorer som noen gang er laget
- Verdens kraftigste computere
- Lagret energi i magnetene er 11 GJ. Total energi i hver protonstråle er 350 MJ, av samme størrelsesorden som et 400 tonn tog med hastighet 150 km/t.
- Trekker like mye strøm som hele Geneve

CERN Neutrinos to Gran Sasso (CNCS)

Avslutningsvis kunne jeg tenke meg å si noen ord om forsøkene i Gran Sasso. Som flere sikkert vil huske ble det i september 2011 slått stort opp i media at man hadde funnet partikler som beveget seg hurtigere enn lyset, hvilket skulle være en umulighet iht. gjeldende fysiske teorier.

Det såkalte ”CERN Neutrinos to Gran Sasso” prosjektet tar sikte på å belyse en del uavklarte forhold rundt neutrinoer. Neutrinoet er en elementærpartikkel (lepton) som forefinnes i 3 ”smaks-varianter”: elektron-, my- og tau-neutrinoet. Ved termonukleære prosesser sentralt i solen dannes massivt med neutrinoer. Neutrinoer er karakterisert ved et ekstremt lavt virkningstverrsnitt, dvs. de i svært liten grad vekselvirker med materie. Selv ved tettheter som i solens indre vil et neutrino ha en midlere fri veilengde på 10^9 solradier, alternativt over et lysår i bly. Denne egenskap er svært viktig idet neutrino fluxen fra solens indre når jorden praktisk talt uhindret. Derved kan de fortelle oss om hvilke prosesser som foregår i solens indre. Måling av elektron neutrino fluxen fra solen viser imidlertid bare 1/3 av forventet verdi, et fenomen som har fått betegnelsen ”The solar neutrino problem”. Forklaringen mener man ligger i såkalte neutrino oscillasjoner, et fenomen jeg bl.a. tok opp i min selvvalgte prøveforelesning om ”Solens fysikk” i 1988. Ovennevnte prosjekt (CNCS) går nettopp på å studere neutrino oscillasjoner. Med dette forstås at



Figur 8: Ett av 4 hjørner i CCC med tilhørende konsoller. Skjermene på veggen viste til en hver tid lagret energi og kryo-systemenes tilstand (Foto JFE).

neutrinoer, kamelonaktig, kan skifte mellom smaksvarianter når de farer over lengre distanser i materie. Forsøket foregår ved at man sender en my-neutrinostråle i fjell, på det dypeste 11 km under jordoverflaten, fra CERN til Gran Sasso i Italia, en avstand på 732 km. Neutrinoets lave virkningstverrsnitt muliggjør dette. Turen tar ca. 2.4 ms og man forventer å finne tau-neutrinoer ved ankomst.

Det var nettopp under disse forsøkene man mente å kunne påvise at neutrinoet hadde brutt den relativistiske lyshastighetsgrensen. Einsteins spesielle relativitetsteori forbyr partikler å passere lyshastighetsgrensen: En partikkel med mindre hastighet enn lysets kan ikke akselereres til overlyshastighet. Men relativitetsteorien tillater eksistensen av partikler med overlyshastighet. De kalles tachyoner og beveger seg alltid hurtigere enn lyset. De har vært forsøkt observert, men alle forsøkene har vært negative. De eksisterer derfor trolig ikke og må anses som hypotetiske.

22. februar 2012 ble opplysningen om partikler med overlyshastighet dementert, det forelå bl.a. en feil i overføring av GPS signaler til detektorens hovedklokke. Kanskje ikke så rart at det kan snike seg inne en målefeil når en avstand på vel 732 km gjøres unna på vel 2.4 ms. **Einstein kan fortsatt hvile i fred.**

Litteratur/Anbefalt lesing:

”CERN: LHC - The guide”.

<http://cds.cern.ch/record/1165534/?ln=no>

Rossi L: *The subtle side of superconductivity*. CERN Courier 2010; 50 (7):27-30.

Close F: *The Infinity Puzzle*, Oxford University Press, 2011

Randall L: *Higgs discovery: The power of empty space*. The Bodley Head, London 2012

The Nobel Prize In Physics 2013
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2013/popular-physicsprize2013.pdf

Scientific Background on the Nobel Prize In Physics 2013: The BEH-mechanism, interaction with short range forces and scalar particles
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2013/advanced-physicsprize2013.pdf

Wenninger H: *An eye-witness report on how the WWW came about*. Europhysicsnews 2013; 44 (4): 22-24.

Evensen JF: *Jakten på Higgs: Large Hadron Collider (LHC) – fysikkens nye storstue*: <http://webtv.oncolex.no/Mediasite/Play/9ae77a22c50c4af085f667d5cd4cde371d?catalog=54190625-deb6-433e-869c-b4fbf3b58b6c>

Kjell Magne Tveit, Strategidirektør, for kreft i Helsedirektoratet og avdelingsleder i Avdeling for kreftbehandling ved Oslo universitetssykehus:

Økningen i medikamentell behandling har trolig gått utover effektiv strålebehandling og palliasjon

Intervjuet av Stephanie Geisler

Hva er din bakgrunn/ spesialistutdanning?

– Etter avsluttet turnustjeneste ble jeg stipendiat ved Institutt for kreftforskning og tok doktorgrad på melanom innen temaet ”persontilpasset medisin” i 1982. Jeg fortsatte på Radiumhospitalet som assistentlege og ble spesialist i onkologi i 1987. Under spesialistutdanningen ble jeg konstituert som overlege med ansvar for for GI-cancer. Etter at jeg ble spesialist var jeg seksjonsoverlege for GI-cancer og brystkreft. Fordi jeg hadde lyst til å bli leder søkte jeg meg til avdelingslederstillingen ved Onkologisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus, og fikk anledning til å være med å planlegge og bygge Kreftsenteret på Ullevål. Med ca. 15 000 kvm. fordelt på funksjonelle nye lokaler stod dette ferdig i 2006. Utviklingen av avdelingen i denne perioden var stor. Antall stillinger økte fra cirka 60 til 300, og avdelingen ble en regionsavdeling for Helse Øst. I forbindelse med fusjonen av Oslo sykehusene i 2009 ble jeg leder for Avdeling for Kreftbehandling i OUS, som består av onkologisk virksomhet både ved Radiumhospitalet og Ullevål, samt bryst- og endokrinkirurgisk virksomhet. I avdelingen arbeider 110 leger og nær 1000 ansatte. Jeg er nå ansatt ved OUS i en 80 % stilling som leder for Kreftavdelingen, og har en 20% stilling som strategidirektør for kreftområdet ved Helsedirektoratet.

Hva førte til at du bestemte deg for å jobbe i Helsedirektoratet?

– Etter at Stein Kaasa sluttet ble jeg forspurt om å påta meg rollen som strategidirektør i Helsedirektoratet etter ham.

Hvordan ser en typisk arbeidsdag ut?

– En typisk arbeidsdag pleier å vare ca. 12 timer. Jeg praktiserer ”fleksitid” og reiser på jobb før køen og dra hjem etter køen. Eksempelvis starter jeg mandagen på Radiumhospitalet, er i Helsedirektoratet noen timer midt på dagen, for så å avslutte arbeidsdagen på Ullevål.

Hvilke tilbakemeldinger har du fått fra dine tidligere kollegaer (og andre) på at du nå jobber i Helsedirektoratet?

– Det er nok flere som lurer på hvordan jeg får dette til å gå i hop, siden jeg har en krevende og stor lederjobb i sykehuset. Jeg har kuttet ut noen andre oppgaver som for eksempel lederfunksjon for Kreftrådet i Helse Sør-Øst. Så langt har det ikke vært store interessekonflikter, men det må man alltid ha øynene oppe for. Mitt hovedanliggende er pasientens og fagets beste og jeg har et overordnet fokus på dette, i begge funksjoner. Jeg ønsker å fremstå som en tydelig leder som er engasjert, fokusert, faglig orientert og som involverer medarbeiderne. Jeg oppfatter meg selv som ganske strategisk med langsiktig planlegging. Å lede i sykehus i omstilling over lang tid er som å delta i motbakkeløp, der det kreves stayerevne. Tålmodighet kombinert med et strategisk fokus er gode egenskaper i denne sammenheng, og jeg tror jeg har noe av det.

Savner du noe fra din virksomhet i klinikken og forskningen?

– Jeg savner nok pasientkontakten som jeg dessverre så meg nødt til å ofre til fordel for mine lederoppgaver for et år siden. Gjennom min professorstilling er jeg involvert i studentundervisning og forskning, og er også veileder for doktorgradskandidat.

Vil det være aktuell for deg å gå tilbake til en 100 % klinisk stilling?

– Nei, det tror jeg ikke aktuelt for meg slik situasjonen er nå. Selv om jeg alltid har likt å jobbe med pasienter, er min rolle nå å være leder og jeg tror jeg best kan bidra i pasientbehandlingen ved å være leder og arbeide med bedring av rammer og systemer til beste for pasienter og arbeidsmiljø.

Hvor ser du de største fremtidige utfordringer for landets kreftavdelinger?

– De største utfordringene tror jeg ligger i et økende antall oppgaver for landets kreftavdelinger i en situasjon der antall spesialister er for lite. De økende arbeidsoppgavene skyldes at antallet pasienter øker som følge av økende insidens og prevalens samtidig med at behandlingsmulighetene blir flere og stiller større krav til kompetanse. En utfordring er også balansen mellom de ulike behandlingsformer innen onkologien. Drivkraften bak medikamentell behandling er så sterk at jeg er redd dette har gått utover strålebehandling og palliasjon, som det bør legges større vekt på. En tredje utfordring tror jeg er fare for overbehandling. Det er en fare for at pasienter behandles for lenge med aktiv behandling i en palliativ situasjon. Jeg skjønner at det kan være vanskelig å si nei til aktiv behandling når legen utsettes for press fra pasienter og pårørende, men det er vår oppgave å gi behandling som virker, og ikke behandling som kun har negative effekter. En utfordring er at pasienter finner frem til informasjon på nettet, krever den nyeste behandlingen og diskuterer leger og helseinstitusjoner på sosiale medier, noe som igjen øker trykket legene og på landets kreftavdelinger.



Prioriter faget, kommunikasjon med pasientene og vær lydhør.

Hvor ser du de største fremtidige sjansene for landets kreftavdelinger?

– I en situasjon med for få onkologer i forhold til arbeidsoppgavene ser jeg at ressursene må brukes optimalt for eksempel gjennom ny fordeling av arbeidsoppgaver mellom yrkesgrupper. Pasientforløpene kan bedres og bedre koordinering av disse vil kunne redusere ressursbruk og vil gi økt tilfredshet for pasienter og ansatte. Innføring av pakkeforløp, som vi nå arbeider med i Helsedirektoratet, blir sentralt i denne sammenheng. Jeg mener også at en tettere integrasjon av palliativ medisin og onkologi er en utfordring og en mulighet for landets kreftavdelinger.

Hvordan ser du på den nye prosessen med godkjenning av nye legemidler (hurtigmetodevurderingen (6 måneder) og fullstendig metodevurdering (> 12 måneder))?

– Jeg ser at systemet er vel og bra i utgangspunktet. Nye metoder bør evalueres før de tas i bruk og gamle metoder bør evalueres og evt. tas ut. Kost-nytte vurderinger i det nye systemet er viktig, men denne prosessen er omfattende og tidkrevende. Jeg skulle ønske at dette kunne vært gjort raskere enn de 180 dager det nå er lagt opp til.

Hva vil du si til dem som er bekymret for at tidsbruken og avslag i det nye systemet innebærer faren for utvikling av to-delt helsevesen: de som kan betale behandling selv og de som ikke kan?

– Jeg mener at kreftomsorgen må bli ivarettatt av det offentlige. Alle skal ha samme mulighet til behandling. Etter at nye legemidler er vurdert skal beslutninger om deres bruk tas i

de 4 regionale helseforetakene. Det er viktig at disse samordner sine avgjørelser fordi det ikke kan være forskjell her. Jeg ser at det uansett system vil bli vanskelig å si nei til ny type behandling. Det ville vært en fordel med et politisk vedtak om hva Norge er villig til å betale for et leveår.

Kan du si noen ord om Oslo-prosessen?

– Sammenslåing av virksomhetene har vært en politisk avgjørelse som var riktig, men den var ikke godt nok forberedt. Prosessen har vært tøff, men nå er mye gjort, i alle fall innen onkologien. Kreftavdelingen er organisert på tvers av de to lokalitetene i Oslo. Trolig har samordningen vår gått greiere enn innen mange andre områder fordi flere av fagfolkene kjente hverandre fra før i ulike sammenhenger.

Hvordan synes du at sammenslåingen fungerer i praksis?

– Prosessen har kostet og jeg hadde gjerne sett at det hadde gått raskere. Men vi har fått til mye og har både flyttet og samlet pasientgrupper med ulike diagnoser. Fagmiljøet er blitt større og sterkere, av betydning for drift, fagutvikling og forskning. Jeg ser også fram til etablering av et nytt stort samlet sykehus i Oslo, som nå er inne i Idefasen. Etablering av gode pasientforløp vil danne et viktig grunnlag for et nytt sykehus og en ny organisasjon.

Noe du har lyst å si til landets onkologer?

– Dere gjør en fantastisk meningsfylt og viktig jobb. Fortsett å være opptatt av fag, men ikke glem kommunikasjonen med pasientene og vær lydhør for deres behov.



Kjell Magne Tveit

Doktorgrad på melanom "Persontilpasset medisin" Seksjonsoverlege Gi-cancer og brystkreft. Bygget opp Kreftsenteret på Ullevål. Leder for Avd. Kreftbehandling ved OUS

Yndlingsfarge: Blå.

Yndlingsbok/- forfatter: anbefaler boken jeg leser nå: "Alene sammen" av Abraham Verghese. Boken forteller historien om tvillingbrødre oppvokst Etiopia. Den er særlig fascinerende for meg på grunn av vårt engasjement i Etiopiaprojektet.

Yndlingsband/- musikk: Lytter til mye forskjellig musikk. De band jeg har hørt live flere ganger de siste årene, nemlig Vamp og A-ha. Den første gruppen jeg hørte live i Haugesund i min ungdom var Hootenanny Singers, en av forløperne til ABBA.

Gunnar Tanum, spesialrådgiver OUS:

Tverrfaglighet og kvalitet må aldri tapes av syne i pasientbehandlingen



Gunnar Tanum

Utdannelse som lege og som økonom fra BI. Spesialist i onkologi fra Radiumhospitalet. Har hatt en rekke stillinger innen klinisk og adm. onkologi. Sentral i oppbyggingen av "strålesatellittene" og Monebellosenteret. Deltatt aktivt i frivillig arbeid.

Yndlingsfarge: Oransje.

Yndlingsbok/-forfatter: Jeg leser helst biografier eller bøker om nyere historie.

Yndlingsband/-musikk: Er altslukende på musikk – unntatt viser og Chicago-jazz. Hvis jeg skal peke på et yndlingsband så må jeg egentlig trekke fram to: Det svensk-norske "The real Thing" og det hollandske (nå nedlagte) Exception. Dette er musikk i krysningspunktet klassisk-funk-jazz-rock, en herlig blanding!

Intervjuet av Stephanie Geisler

– Mitt liv som onkolog startet med et vikariat som assistentlege ved Radiumhospitalet i januar 1980. Bortsett fra sideutdannelsen gjennomførte jeg hele spesialistutdanningen der. Doktorgraden innenfor hematologi ble tatt samme sted. Fra 1991 arbeidet jeg som overlege, vesentlig innenfor GI cancer. I tillegg til legeutdanning er jeg også økonom fra BI.

I en periode arbeidet jeg ved Statens strålevern med oppgave å etablere et nasjonalt system for å ivareta stråleskadede mennesker ved atomulykker.

I 1997 vedtok Stortinget en ambisiøs nasjonal kreftplan og fra 1998 ble jeg engasjert i arbeidet med å realisere denne planen innenfor helse SørØst. Dette inkluderte strålesatellittene Kristiansand og Gjøvik samt det nye strålebygget på Radiumhospitalet. Senere ledet jeg også utbyggingen av Montebello-senteret i tillegg til at jeg var tilsynslege der i flere år.

En svært lærerik erfaring for meg har vært å delta i frivillig arbeid. En viktig del av dette var å bygge opp en interesseorganisasjon for en av samfunnets svakeste grupper. Her hadde jeg kontakt med storting og departement og lærte mye om samfunnets strukturer og offentlige beslutningsprosesser. Årene som styreleder i en stadig voksende interesseorganisasjon ga kunnskap som en sykehusjobb aldri kan gi.

I dag er jeg er spesialrådgiver medisin i direktørens stab ved Oslo universitetssykehus.

Hva førte til at du bestemte deg for å jobbe i en administrativ stilling i sykehusledelsen?

– Min vei gjennom arbeidslivet har blitt til underveis. Jeg har knapt søkt stillinger men har gjerne blitt spurt. På den måten har jeg hatt mange interessante oppgaver og mange kursendringer underveis. Det jeg mistet var en rettlinjet faglig utvikling.

Hva er dine arbeidsoppgaver? Hvordan ser en typisk arbeidsdag ut?

– Hovedoppgaven min er arealdisponering i sykehuset. OUS har i dag 4 hovedlokalisasjoner i Oslo og strukturen er ennå ikke ferdig utviklet. Som prinsipp ønsker man å samle like funksjoner på én lokalisasjon. Min oppgave sammen med andre er å vurdere areal opp mot drift, det vil si hvem som skal være hvor og hva som må investeres i bygg og utstyr. Dette er ikke så lett fordi man mangler både gode arealer og penger. Sykehuset har mye dårlig bygningsmasse og nybygg er eneste løsning på sikt. For tiden er det dessverre mange avdelinger som sliter med for små og dårlige arealer. En typisk arbeidsdag for meg inneholder mye møter og PC-jobbing.

Hvilke tilbakemeldinger har du fått fra dine tidligere kollegaer på at du jobber i sykehusledelsen?

– Heldigvis har jeg ikke hørt noe negativt, men jeg er kanskje den siste som ville høre noe slikt?

Hva er den største forskjellen mellom å jobbe klinisk og administrativt?

– Den største forskjellen er at man går fra et mikro- til et makroperspektiv og at tempoet i beslutningene er ulik. I klinikken tas beslutningene raskt og ansvaret er individuelt. Som gammel kliniker ønsker man seg også raske administrative avgjørelser med siktepunkt å bedre forholdene for klinisk



Pasientkontakt og klinisk forskning er et savn, men ikke alt mas og tidspress.

drift. Etter min mening har all aktivitet på sykehuset som oppgave å støtte opp under pasientbehandlingen. Men i administrasjonen må man se helhet og konsekvenser, bildet blir derfor mer sammensatt enn det kan virke fra en seksjon eller avdeling. Dessuten er selve beslutningsprosessene ofte omstendelige og regelstyrte hvilket gjør at ting tar tid. Mange prosesser er bestemt gjennom interne og eksterne regelverk som skal overholdes.

I en administrativ stilling bestemmer man mer over egen arbeidstid og blir i mindre grad løpende etter oppgaver som må løses der og da. Det føles godt å slippe "calling-tyraniet":

Savner du noe fra din virksomhet i klinikken og forskningen?

– Jeg har nå vært helt uten pasienter i 2 år og savner både pasientkontakten og klinisk forskning. Men maset og tidspresset som man kan oppleve i klinikken savner jeg derimot ikke.

Vil det være aktuelt for deg å gå tilbake til en klinisk stilling?

– Det er definitivt for sent å gå tilbake til klinisk avdeling. Jeg vil være helt akterutseilt med hensyn til all ny teknologi og alle nye opplegg som er tatt i bruk i pasientrettet arbeid, for eksempel innen strålebehandling og kjemoterapi. Selve pasientarbeidet kunne nok gått tilfredsstillende, men tempo, teknologi og behandlingsopplegg ville gjøre det vanskelig. Poliklinisk arbeid kunne nok ha gått men avhengig av pasientgruppe. Mine siste år med pasienter var nettopp på poliklinikken og det fungerte egentlig greit.

Har du lyst til å si litt om oppbyggingen av "stråle-satellittene" i Gjøvik og Kristiansand?

– Jeg deltok fra den spede start i departementet og fikk være med på å legge premissene, blant annet stedsvalg og driftsmodell. Stedsvalget utløste politisk

strid mellom nabofylker, men de valgte lokalisasjoner var de eneste gode alternativene. Siden fulgte jeg prosjektene helt fram til oppstart. Det ble vist meg stor tillit og jeg hadde mye ansvar, inklusive budsjettansvar. Samtidig hadde jeg også høy grad av frihet til å velge løsninger. I ettertid er det godt å se at begge steder er velfungerende og i god drift. Det var svært godt samarbeid med fylkene, sykehusledelsene, arkitekter, rådgivende ingeniører og teknisk prosjektledelse.

Den valgte driftsmodellen var helt ny i Norge men fantes den gang noen få andre steder i verden. Prinsippet var "desentralisert sentralisme" som betyr geografisk desentralisert men faglig sentralisert ved at fagansvaret lå på Radiumhospitalet. Alle fagpersonene ved satellittene var tilsatt ved Radiumhospitalet. Ikke minst satset vi på høy kvalitet og utdanning for de nyansatte ved satellittene. Rekruttering av fagpersonale var ikke alltid enkelt, men vi løste det med tidlig ansettelse. Da kunne vi ansette også ikke-kvalifiserte og utdanne dem videre slik at de var kvalifisert ved driftsstart.

Under oppbyggingen av satellitten i Kristiansand ble jeg meget kort telefonisk intervjuet av NTB. Jeg ba ikke om å få se intervjuet etterpå. Resultatet var at man senere kunne lese i avisen at Radiumhospitalet nå skulle sende stråler ned til kreftpasientene i Kristiansand via en satellitt! Tiltroen til teknologi var i alle fall til stede!

Kan du si litt ditt arbeid ved Montebello-senteret?

– Montebello-senteret er et kurscenter for kreftpasienter og deres pårørende. Jeg var prosjektleder for utbyggingen av senteret midt på 2000-tallet. I tillegg arbeidet jeg der som foreleser og huslege for pasientene. Arbeidet inkluderte også endring

av kursopplegget med nye tilbud og forbedret medisinsk opplegg og dokumentasjon. Møtet med pasienter og pårørende ved Montebello-senteret har vært svært lærerikt. Her møter man pasienter på en helt annen måte enn på sykehus. Dette gir innblikk i hvordan deres liv egentlig er når man også inkluderer livet utenom svulsten.

Hvor ser du de største fremtidige utfordringer for landets kreftavdelinger?

– I helsevesenet er det stor fokus på produksjon. Begrepet i seg selv gir assosiasjoner til helsefabrikker. Legene er eneste gruppe som kan sikre at kvaliteten ikke ofres for kvantiteten. Tverrfaglighet og kvalitet må aldri tapes av syne i behandlingen.

Hvor ser du de største fremtidige sjansene for landets kreftavdelinger?

– Norge er et svært lite land i innbyggertall men vi organiserer oss ofte som folkerike land. Utviklingen for landets kreftavdelinger ligger i bedre arbeidsdeling mellom avdelingene med ulik spesialisering. Alle kan behandle det vanlige, men gjennom samarbeid bør man øke spesialiseringen og kompetansen slik at avdelingene får noe ulik profil. Alle må ikke gjøre absolutt alt. Hver avdeling må gi fra seg noe, men samtidig få nasjonalt ansvar for noe annet.

Man bør også ytterligere øke det tverrfaglige samarbeidet der man møtes rundt pasienten i stedet for å sende pasienten rundt med interne henvisninger.

Noe du har lyst å si til landets onkologer?

– Ikke planlegg for lang tid fremover, livet er et meget usikkert prosjekt. Selv om vi her og nå er sentrum i vårt eget yrkesliv, er vi dessverre glemt dagen etter at vi sluttet. Derfor: Lev i dag og nyt dagen!

OnkoLiS 2015 12. - 13. februar

Hold av datoen!

Scandic Oslo Airport Gardermoen



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING



Norsk Onkologisk Forening annonserer OnkoLiS 2015

OnkoLiS 2010 (mammacancer), OnkoLiS 2011 (urogenitale cancer), OnkoLiS 2012 (gastro-intestinale cancer), OnkoLiS 2013 (lunsecancer og ØNH cancer) og OnkoLiS 2014 (CNS tumores og lymfomer) har vært meget suksessfulle møter. Syklusen er nå rundt og NOF har gleden av å annonsere OnkoLiS 2015:

Mammacancer

Invitasjonen vil gå til: Leger i spesialisering innen onkologi
Den endelige invitasjonen med informasjon om påmelding vil bli sendt ut i desember

Årets Onkolog 2014



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

NOF inviterer til nominering Årets Onkolog 2014

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 styret.

Prisen består av kunst til en verdi av kr 10000 pluss diplom.

NOF inviterer sine medlemmer til å nominere kandidater til prisen Årets Onkolog 2014.

Fristen for innmelding er 20.09.2014. Prisen vil bli delt ut på Onkologisk Forum 2014.

Innmelding sendes til NOF's styret ved Arne Berg: arne.stenrud.berg@gmail.com

NOF ESTRO kurs stipend



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

NOF annonserer ESTRO kurs stipend

NOF har satt av et beløp ad kr 75000 for å styrke stråleterapien i form av stipend for deltagelse i ESTRO kurs (se <http://www.estro.org/school/courses/FirstLevel/Live+courses>). Beløp er inntil 15.000 kr. per person. NOF dekker utgifter i henhold til Retningslinjer fra fond III* fra legeforeningen, samt eventuelt kursavgift.

Søknaden skal inneholde navn, stilling, arbeidssted, tidsrom og en spesifisert estimert kostnadsoversikt. Stipendet utbetales innen 3 måneder etter reisen etter innsendt faktura / reiseregning med kvitteringer.

Det sendes svarbrev til alle søkere, inkludert reiseregning til de som aksepteres for stipend.

(*Fond III: "Rimeligste reisemåte og offentlige transportmidler skal i størst mulig utstrekning benyttes. Utgifter til overnatting for kurs arrangert i Norge dekkes med inntil 950 NOK per natt etter regning. Ved kurs utenfor Norge dekkes inntil kr 1100 per natt etter regning. Diettutgifter refunderes ikke. Drosje refunderes kun i særskilte tilfeller.")

NOF inviterer sine medlemmer til å søke ESTRO kurs stipend.

Ingen søknadsfrist.

Søknaden sendes til NOF's styret ved Arne Berg: arne.stenrud.berg@gmail.com

Fagstipend og Faggruppe stipend 2014



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

NOF annonserer fagstipend og faggruppe stipend for 2014

Fagstipend:

NOF medlemmer kan søke om stipend med maks beløp inntil 15.000 kr. per person for deltagelse ved ulike konferanser / kongresser, kurs eller for hospitering ved en annen institusjon. Det deles ut inntil 200.000 kr for 2014. NOF dekker utgifter i henhold til Retningslinjer fra fond III* fra legeforeningen, samt eventuelt kursavgift.

Søknaden skal inneholde navn, stilling, arbeidssted, formål, tidsrom og en spesifisert estimert kostnadsoversikt. Stipendet utbetales innen 3 måneder etter reisen etter innsendt faktura / reiseregning med kvitteringer.

NOF lager et register over alle som er innvilget stipend. Det sendes svarbrev til alle søkere, inkludert reiseregning til de som aksepteres for stipend. De som har fått tildelt stipend skal bidra som foredragsholdere v/ NOF-arrangement eller med artikkel/referat i Onknytting.

(*Fond III: "Rimeligste reisemåte og offentlige transportmidler skal i størst mulig utstrekning benyttes. Utgifter til overnatting for kurs arrangert i Norge dekkes med inntil 950 NOK per natt etter regning. Ved kurs utenfor Norge dekkes inntil kr 1100 per natt etter regning. Diettutgifter refunderes ikke. Drosje refunderes kun i særskilte tilfeller.")

Faggruppe stipend:

Onkologiske faggrupper kan søke om stipend med beløp inntil 40.000 kr. per faggruppe. Hensikten er å stimulere til aktivitet i faggruppen. Det bemerkes at pengestøtten ikke bør brukes for å finansiere skriving av handlingsprogram, da dette forventes finansiert av H-dir.

Stipendet kan gis på bakgrunn av skriftlig søknad vedlagt faggruppens regnskapsoversikt for 2013.

NOF inviterer sine medlemmer til å søke fagstipend 2014 og inviterer onkologiske faggrupper til å søke faggruppe stipend.

Søknadsfristen for innmelding er 20.09.2014.

Søknaden sendes til NOF's styret ved Arne Berg: arne.stenrud.berg@gmail.com

Annonce