

MR scanning

s. 10

Onkologisk Forum

s. 53

Helsepolitikk

s. 82

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening 2 • 2014

Årgang 12



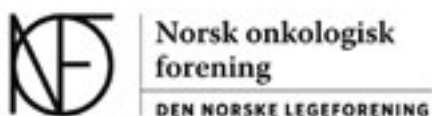


Foto: Dag Clement Johannessen, OUS.



Fra Storstolpan på Kvaløya. Foto: Eivind Smeland, UNN, Tromsø.

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 Hofslis

Spesialist i onkologi, overlege St. Olavs Hospital,
førstemanuensis NTNU
eva.hofslis@stolav.no / eva.hofslis@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

Ingvild Mjaaland, SUS

Jarle Karlsen, St. Olavs hospital

Stein Kvaløy, OUS

Olav Yri, AHUS

Line Sagerup Bjordal, (YLF representant) SUS

ÆRESMEDLEMMER

Prof. Herman Høst

Prof. Sophie Dorothea Fosså

Prof. Olav Dahl

Prof. Olbjørn Klepp

Prof. Stein Olav Kvaløy

Norsk onkologisk forening ble stiftet i 1986

Antall medlemmer: 465

Innlegg bes sendt elektronisk i word-format
til Stephanie Geisler

Forsidebildet

Sola kommer tilbake/Soldagen 21. januar; Blåtind
(også kalt "Sovende soldat"), Balsfjord, Troms

Tatt av: Eivind Smeland, UNN, Tromsø

Innhold

Redaktørens spalte	4
Lederen har ordet	9

Diagnostikk

MR scanning, del 2: Diffusjons vektet imaging og «diffusion tensor imaging»	10
Diagnostisk Enhet – UNN Tromsø	16
Patologenes rolle i persontilpasset medisin	20

Klinikk

Nye behandlingsmuligheter for pasienter med fjernspredning fra maligne melanomer	24
Et blikk på utviklingen i gastrokirurgisk kreftbehandling de siste ti årene.	28
«Spacer» mellom rectum og prostata: presentasjon av en teknologi.	32
Norsk gastrointestinal cancer gruppe colorectal (NGICG-CR)	34

Forskning og disputaser

Doktorgrader	37
Hjertestudie hos brystkreft pasienter	42
Kirurgi eller strålebehandling ved lokal avansert prostatakreft	44
Nye tidlig diagnostiske biomarkører for mesotheliom og lungekreft,	
BI Cancer Research Award 2014	46
Cancer-Biomarker-HUNT studien.	47
20 års dansk-norsk samarbeid vedrørende hode/hals-kreft:	48

Utdanning, møter og konferanser

Til Onkorytt fra Styret i Onkologisk Forum	53
Resymé fra Onkologisk Forum 2014 (utvalgte foredrag)	54
Årets Onkolog 2014	62
Kong Olav Vs kreftforskningspris tildelt Harald Stenmark	64
Ung forskerpris 2014	66
Brystkreftens historie	68
Møteresymé, Tema Mamma Oslo	73

Folkehelse, helseøkonomi og politikk

Legemiddelpriser i Norge i et livssyklusperspektiv	82
Åpent og rettferdig	86
Styringssignal fra dem det angår	88
Pakkeforløp for kreft	90
Ny datateknologi ved St. Olavs Hospital HF	92

Nytt fra avdelingene

Nyetablert kreftavdeling på Sykehuset Østfold	94
Onkologisk poliklinikk Drammen sykehus	95
Seksjon lindrende behandling ved St. Olavs Hospital 20 år	96
St Olavs Hospital HF - Nytt fra Kreftklinikken	98
Stavanger Universitetssykehus - Status gated strålebehandling ved brystkreft	99
Senter for kreftbehandling (SFK), Sørlandet sykehus Kristiansand - Fra strikkepinner til 4D konform behandling, et historisk tilbakeblikk og statusrapport stråleterapi	100
Universitetssykehus Nord Norge - Hilsen fra mørketidslandet	102
Nytt fra KVIST-gruppen	103

Reisebrev

Hospitering på Johns Hopkins University Hospital, Baltimore, April 2014	106
---	-----

Intervjuer

Stein Kaasa	110
Andreas Stensvold	112

Kjære kollega!

Nå holder dere et nytt nummer av Onkorytt i hendene. Dette er altså nummer 2 for 2014 – selv om dere kanskje først får den i 2015. Vi i redaksjonen bestemte oss for å utsette utsendelsen av dette nummeret til over jul for å få med oss mest mulig. Dere vil finne noen ord fra Hartwig Körner på vegne av Onkologisk Forum sitt styre, innlegg om noen av foredragene foredragene, samt en link til foredragene på nettsiden til Onkologisk Forum. I tillegg har vi hatt vår egen fotograf på plass som har tatt mange fine bilder!

I tilslutning til lederen finner dere en reprint av brevet som en arbeidsgruppe bestående av 21 forskjellige fagforeninger som har med kreftresearch, diagnostikk, behandling og oppfølging å gjøre, sendte til Annals of Oncology som reaksjon på et tidligere innlegg skrevet av European Society of Medical Oncology. Sistnevnte forening posisjonerte seg selv som den viktigste sentrale aktøren i onkologi feltet, noe som alle de andre involverte spesialiteter reagerte på. Og med god grunn. For å få til det beste for våre pasienter, trenger vi hverandre og skal vi utfylle hverandre på tvers av spesialitetene. Ingen er tjent med en påstand at den ene spesialiteten er bedre enn den andre. Vi anbefaler på det sterkeste at dere også leser European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC) consensus group sin Policy statement on multidisciplinary cancer care (Boras et al, European J Cancer 2014, 50(3), 475-480). Multidisciplinær vurdering, behandling og oppfølging står sentralt og er beskrevet i den nye definisjonen av det multidisciplinære teamet:

'Multidisciplinary teams (MDTs) are an alliance of all medical and health care professionals related to a specific tumour disease whose approach to cancer care is guided by their willingness to agree on evidence-based clinical decisions and to co-ordinate the delivery of care at all stages of the process, encouraging patients in turn to take an active role in their care.'

Heldigvis er MDT nå etablert for de aller fleste tumorgruppene på de aller fleste onkologiske avdelingene i Norge, men vi er ikke i mål ennå. Og selv om det er et MDT, er det ikke gitt at samtlige nye og residiverende kreftpasienter blir tatt opp på møtet. Og det skal de. Med andre ord, vi kan bli enda bedre på dette og dermed oppnå en forbedring i behandlingsresultatene uten at vi endrer en medikamentdose eller en stråledose (Prades J, van Hoof E, Remue E, Borras JM. Multidisciplinary teams in cancer care: a systematic review of the evidence. Work Package 7 of the European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC). Available from: www.epaac.eu).

Som dere ser har vi tatt opp tråden med "Nytt fra Avdelingene", slik at vi kan få høre om hva som rører seg på andre avdelinger. I dette nummeret er det avdelingene i Drammen, Kristiansand, Stavanger, Tromsø og Trondheim som bidrar og flere vil det bli i de neste utgavene.

Bladet går nå inn i sitt 13. år og vi i redaksjonen er stolte av årets 2 nummer. Aldri før har Onkorytt vært så tykk at vi måtte gå over til limt rygg fordi det ble for

mange sider til å kunne bruke stifter. Vi har fått mange gode tilbakemeldinger om kvaliteten av de forskjellige innleggene og vi håper at vi kan beholde et høyt faglig nivå slik at dere velger å oppbevare bladene istedenfor å levere de til recycling etter lesing.

Vi ser at det krever mye tid å gi ut Onkorytt og i en stadig travlere hverdag er det ofte vanskelig å få tiden til å strekke til. **Vi håper derfor at vi kan utvide redaksjonen med et fjerde medlem (se annonsen i dette nummeret) og at dere også i fremtiden kan bidra spontant med å skrive innlegg i Onkorytt.**

Vi er glade for å ha fått Anne Turid Bjørnevik (medlem i NOF styret) som fast bindeledd mellom redaksjonen og NOF styret og ser frem til å fortsette samarbeidet med NOF styret.

Stephanie, René og Eva

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

René van Helvoirt
Spesialit 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

Still a long way to go to achieve multidisciplinary for the benefit of patients: commentary on the ESMO position paper (Annals of Oncology 25(1): 9–15, 2014)

The paper by ESMO 'The current and future role of the medical oncologist in the professional care for cancer patients: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO)' [1] conveys some important key messages for the whole oncology community. A working group (WG) involving 21 oncology and related societies would like to comment on the paper from a multidisciplinary perspective in the conviction that a more transparent and open definition of individual professional roles better supports the patients' care and facilitates best practices and progress in comprehensive cancer care.

We strongly support a balanced positioning of disciplines related to cancer patients' care, and we support ESMO in this initiative: having well established and recognized disciplines is the starting point of a comprehensive fight against cancer, pursuing together the optimum care of the patient as the ultimate goal. As health care professionals we are all aiming for the well-being of the patient, improving and ensuring the best treatments and quality of life—based both on multidisciplinary and on tailored, personalized medicine. However, we find that some statements presented in the ESMO paper are of concern, especially when it comes to the persistent central positioning of medical oncology during the whole cancer journey and that the medical oncologist in certain situations might be a surrogate for the multidisciplinary team.

The EPAAC Policy statement on multidisciplinary cancer care, published in 2013 [2] and signed by 20 societies, including ESMO, includes the following: 'Multidisciplinary teams (MDTs) are an alliance of all medical and health care professionals related to a specific tumour disease whose approach to cancer care is guided by their willingness to agree on evidence-based clinical decisions and to co-ordinate the delivery of care at all stages of the process, encouraging patients in turn to take an active role in their care' [2]. It is unrealistic today, and even more so in the future, that one profession can oversee the whole complexity of oncology. The whole cancer community strives to improve cancer care. Research relies on networks of knowledge and expertise. Every discipline needs the mutual support and findings of the others in order to advance patient care. Overall, the whole is greater than the sum of its parts.

The ESMO position paper states that: 'Medical oncologists have a special qualification in the care for the increasing number of co- and multimorbid patients and in the integration of their needs in the MDT' [1]; while we agree that medical oncologists indeed have a special qualification in the care for the increasing number of patients with sometimes complex co-morbidity and in the integration of their specific needs in the MDT, several other medical and psychosocial disciplines that are active in the field of oncology are well positioned to handle these complex needs as well. The close collaboration, and not the preeminent

position of one physician over another, is the ideal setting for optimal cancer care. If otherwise, this would imply the unrealistic situation where the medical oncologist would need to be trained in all oncological disciplines in order to recognize all possible working mechanisms and side-effects related to all types of treatments and subsequently manage them optimally.

The positioning of a discipline, especially in a multidisciplinary environment such as contemporary oncology, cannot be self-referential [3]; on the contrary, it should be based on optimal collaboration with all other disciplines and not, as stated in the ESMO position paper, on collaboration with other professionals 'where appropriate': 'Preserving a cancer patient's quality of life in all phases of disease and after successful treatment also includes continuously assessing the patient's physical and psychological symptoms and making sure that these problems are fully recognised and adequately addressed. Where appropriate, this is done in collaboration with experts of other medical and non-medical disciplines' [1]. The collaboration with all other disciplines is not and cannot be an option left to the decision of one single discipline, whichever discipline that might be.

Multidisciplinary is also mirrored in research, to which the contribution of medical oncology is unquestionable, but we cannot share the positioning of medical oncology as the discipline which 'has contributed probably more than any other medical discipline to the development and use of novel cancer treatment options' [1]. Medical oncologists cannot safely apply any new treatments without strong support from basic scientists to help in understanding and applying these new technologies. Similar to the progresses made in radiation therapy, surgery, cancer-related health care sciences and other diagnostic and clinical disciplines, medical oncology has advanced greatly in the last decades. It is this joint progress that has allowed all disciplines to move forward together in the fight against cancer and which offers further challenging opportunities to all oncology and related disciplines, rather than to one single treatment option.

The ESMO position paper states that the well-being of the patient and progress in cancer care are central and the contribution of medical oncology to the MDTs is affirmed. The WG strongly supports these statements, sharing entirely the goal that ESMO wants to achieve. However, it should be stressed that multidisciplinary is the way forward by joining forces and combining efforts toward optimal interprofessional collaboration. Collaboration, recognition of each individual discipline and the centrality of the patient–physician–care provider relationship will lead to a better environment for the patient with all disciplines collaborating and cross-fertilizing each other.

We think that the ESMO policy statement is a first and firm positive step in setting the scene from the medical oncology perspective, and we are sure that other consequent propositions will follow to provide a more integrated participation in the multidisciplinary framework, where the collaborative participation of medical oncology is warmly welcomed. The ESMO position paper opens the discussion for improvement and exchange of ideas: the WG would be glad to contribute to this process, promoting a positive evolution of all involved cancer disciplines in order to advance the development of a truly multidisciplinary structure and *modus operandi*.

V. Valentini^{1,2}, P.-A. Abrahamsson^{3,4}, S. K. Aranda^{5,6},
A. Astier^{7,8}, R. A. Audisio^{9,10}, M. Boniol^{11,12}, L. Bonomo^{13,14},
A. Brunell^{15,16}, B. Bultz^{17,18}, A. Chiti^{19,20}, F. De Lorenzo²¹,
J. G. Eriksen^{22,23}, V. Goh^{24,25}, M. K. Gospodarowicz^{6,26},
L. Grassi^{27,28}, J. Kelly²⁹, R. D. Kortmann^{30,31}, T. Kutluk^{6,32},
A. Plate³³, G. Poston^{10,34}, T. Saarto^{35,36}, R. Soffiotti^{37,38},
A. Torresin^{39,40}, W. H. van Harten^{41,42}, J. F. Verzijlbergen^{20,43},
C. von Kalle^{44,45} & P. Poortmans^{2,46*}

¹Department of Radiation Oncology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

²European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Brussels, Belgium

³Department of Urology, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden

⁴European Association of Urology (EAU), Arnhem, The Netherlands

⁵School of Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia

⁶Union for International Cancer Control (UICC), Geneva, Switzerland

⁷Department of Pharmacy, Henri Mondor University Hospitals, Créteil, France

⁸European Society of Oncology Pharmacy (ESOP), Luxembourg, Luxembourg

⁹Department of Surgery, University of Liverpool, St Helens Teaching Hospital, St Helens, UK

¹⁰European Society of Surgical Oncology (ESSO), Brussels, Belgium

¹¹University of Strathclyde Institute of Global Public Health at iPRI, International Prevention Research Institute, Lyon, France

¹²Euroskin, Hamburg, Germany

¹³Department of Radiological Sciences, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

¹⁴European Society of Radiology (ESR), Vienna, Austria

¹⁵Department of Thoracic Surgery, St James's University Hospital, Leeds, UK

¹⁶European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), Exeter, UK

¹⁷Division of Psychosocial Oncology, Department of Oncology, University of Calgary, Calgary, Canada

¹⁸International Psycho-Oncology Society (IPOS), Charlottesville, USA

¹⁹Department of Nuclear Medicine, Istituto Clinico Humanitas, Milan, Italy

²⁰European Association of Nuclear Medicine (EANM), Vienna, Austria

²¹European Cancer Patient Coalition (ECPC), Brussels, Belgium

²²Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

²³European Union of Medical Specialists (UEMS), UEMS Section of Radiation Oncology and Radiotherapy, Brussels, Belgium

²⁴Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, St Thomas' Hospital, London, UK

²⁵European Society of Oncologic Imaging (ESOI), Vienna, Austria

²⁶University of Toronto, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada

²⁷Institute of Clinical Psychiatry, Department of Biomedical and Specialty Surgical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

²⁸IPOS Federation of Psycho-Oncology Societies, Charlottesville, USA

²⁹Association of European Cancer Leagues (ECL), Brussels, Belgium

³⁰Department of Radiation Therapy, University of Leipzig, Leipzig, Germany

³¹Paediatric Radiation Oncology Society (PROS), Lyon, France

³²Department of Pediatric Oncology, Hacettepe University Cancer Institute, Ankara, Turkey

³³Myeloma Patients Europe, Brussels, Belgium

³⁴Department of Surgery, University of Liverpool, Aintree University Hospital, Liverpool, UK

³⁵Cancer Center, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

³⁶European Association for Palliative Care (EAPC), Milan, Italy

³⁷Department Neuro-Oncology, University, Turin, Italy

³⁸European Association of Neuro-Oncology (EANO), Brussels, Belgium

³⁹Department of Medical Physics, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, Italy

⁴⁰European Federation of Organizations for Medical Physics (EFOMP), York, UK

⁴¹Executive Board Member Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

⁴²Organization of European Cancer Institutes (OEI), Brussels, Belgium

⁴³Department of Nuclear Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

⁴⁴National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg and German Cancer Research Center (DKFZ) Heidelberg, Germany

⁴⁵European Association for Cancer Research (EACR), Nottingham, UK

⁴⁶Department of Radiation Oncology, Dr B. Verbeeten Institute, Tilburg, The Netherlands

(*E-mail: poortmans.ph@bvi.nl)

disclosure

The author has declared no conflicts of interest.

references

1. Popescu RA, Schafer R, Califano R et al. The current and future role of the medical oncologist in the professional care for cancer patients: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 25: 9–15.
2. Borras JM, Albrecht T, Audisio R et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer* 2013; 50(3): 475–480.
3. Valentini V, Bourhis J, Hollywood D. ESTRO 2012 strategy meeting: vision for radiation oncology. *Radiother Oncol* 2012; 103: 99–102.

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> at OUP site access on November 18, 2014

Annonce

Annonce

Annonce

Kjære kollega!

Moderne kreftbehandling er i en rivende utvikling med tilgang på persontilpasset behandling til stadig flere. Mange kreftdiagnoser rutinetestes på ulike mutasjoner i tumorgenomet og på overuttrykk av ulike reseptorer på tumorcelleoverflaten. Påskrudd aktivitet i disse fungerer som en onkogen driver. Nye substanser som spesifikt hemmer disse prosesser er tilgjengelig i klinikken, og stadig flere kommer. I tillegg er immunterapi på full fart inn. CTLA4 antistoffer er i klinisk bruk og PD1/PD L1 hemmere er rett rundt hjørnet. Enkelte substanser gir en svært god effekt med betydelig forlenget overlevelse, men majoriteten gir begrenset effekt med median overlevelse på uker til få måneder. Uten unntak prises disse nye medikamenter høyt. At høy pris er en følge av høye utviklingskostnader er til å forstå, men den farmasøytiske industri opptrer kollektivt og ønsker å oppnå den prisen som markedet er villig til å betale. Beslutningsforum er nå det organ i helse-Norge som avgjør om et nytt medikament skal refunderes i det offentlige eller ikke. Beslutningsforum består av de fem RHF direktørene som også har et totalansvar for økonomi. Avgjørelser i Beslutningsforum baserer seg på utredninger i SLV med hjelp av Kunnskapssenteret. Beslutning om bruk eller ikke-bruk baserer seg på en vurdering av effekt og kostnad. I denne effektvurderingen kommer begrepet QALY inn, som er et mål for vunnet levetid og livskvalitet. Enkelt sagt vil et stoff som gir 1 år ekstra levetid med full (1,0) livskvalitet gi 1 QALY. Et stoff som gir 2 år ekstra levetid med halv livskvalitet (0,5) generer også 1 QALY. Bruk av QALY som mål for effekt er omdiskutert, men er per i dag den beregningsmodell som våre myndigheter baserer seg på. Sammenholdt med pris på medikamentet kan det beregnes en økonomisk størrelse for hvert vunnet QALY.

Beslutningsforum har vært i funksjon siden mai 2014. Fram til desember 2014 er 30 ulike legemidler vurdert, hvorav 22 av disse er medikamenter mot kreft. Mange av stoffene har fått tommelen ned grunnet for høy kostnad vurdert opp mot vunnet QALY. De stoffene som blir vurdert er alle godkjente legemidler i Norge, og har god dokumentasjon for effekt.

Som kreftspesialist blir vi utfordret overfor enkeltpasienten når vi kjenner til medikamenter som kan brukes, men som vi ikke kan ta i bruk grunnet kostnader. Med de mange nye stoffene som kommer, vil dette bli en permanent utfordring. Plikter vi som onkologer å informere om medikamenter som har effekt, men som vi ikke kan tilby? Hva gjør vi dersom en pasient ønsker å få behandling på eget sykehus og betale medikamentkostnadene selv? Dette er uavklarte spørsmål som ikke er drøftet offentlig, men som bør få en juridisk avklaring. Kommer vi dit at pasienter kan kjøpe seg behandling ved egenbetaling av medikament, er vi på full fart inn i et to-delt helsevesen. Er dette en ønsket utvikling?

Alle vil være enig i at det må være en øvre kostnad innenfor det offentlige helsevesen for bruk av et medikament med palliativ effekt. NOF har tidligere kritisert Beslutningsforum for manglende åpenhet. Dette blir nå endret ved at en brukerrepresentant skal være til stede når beslutninger fattes. Prioriteringer i hverdagen gjør vi som klinikere hele tiden. Men våre prioriteringer bør være i samsvar med egen etikk og dette utfordres vi nå på. Det er derfor viktig at de vedtak som blir fattet i Beslutningsforum blir kommunisert utad slik at vi som klinikere forstår hvorfor og aksepterer grunnlaget.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk Onkologisk Forening*



MR scanning, del 2:

Diffusjons vektet imaging og «diffusion tensor imaging»



Av Thierry Huisman, Professor i radiologi og barneradiologi, Johns Hopkins, Baltimore USA
Oversatt av René van Helvoirt, Spesialist i onkologi, Sørlandet sykehus, Kristiansand



Introduksjon

Diffusjons vektet imaging (DWI) er en avansert funksjonell MR teknikk som har brakt en revolusjon innen billediagnostikk. Selv om teknikken allerede ble beskrevet i midten av 60-tallet, var det ikke før 20 år senere at software og hardware utviklingen hadde kommet til det nivået som var nødvendig for å kunne implementere det i rutine kliniske MR maskiner. Både i bekkenradiologi (prostata) og i nevrologi har det blitt en meget viktig modalitet. Ved prostatakreftundersøkelse er DWI av stor hjelp for å kunne identifisere de sannsynlig mest maligne områdene (viktig ved evt målrettede biopsier). Ved hjerneundersøkelse gir det for eksempel muligheter for å skille mellom vasogent og cytotoxisk ødem, abscess og nekrotisk tumor, og tumorresidiv og stråleindusert vevsskade. DWI får en stadig større plass i kreftdiagnostikken og etter hvert også i både planlegging og oppfølging av strålebehandlingen. Formålet med dette innlegget er å gi en basal innføring i teknikken slik at man som onkolog er bedre rustet til å diskutere og tolke MR bilder.

For å bedre kunne forstå det som står nedenfor, anbefales det å lese MR scanning

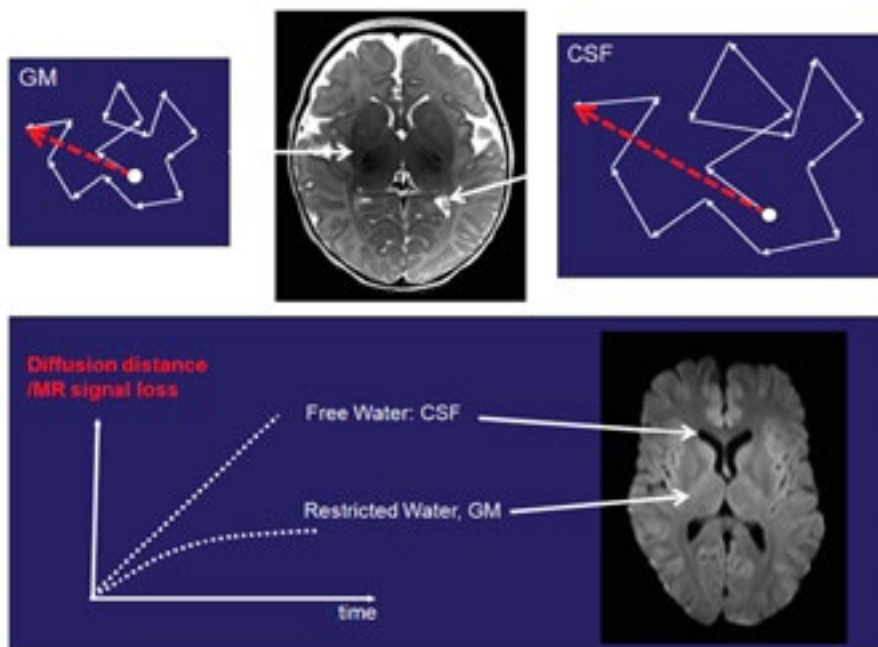
del 1 som sto på trykk i Onkonytt nr 1, 2014 (også tilgjengelig via NOF's internettside www.onkologi.no).

Diffusjons vektet imaging (DWI)

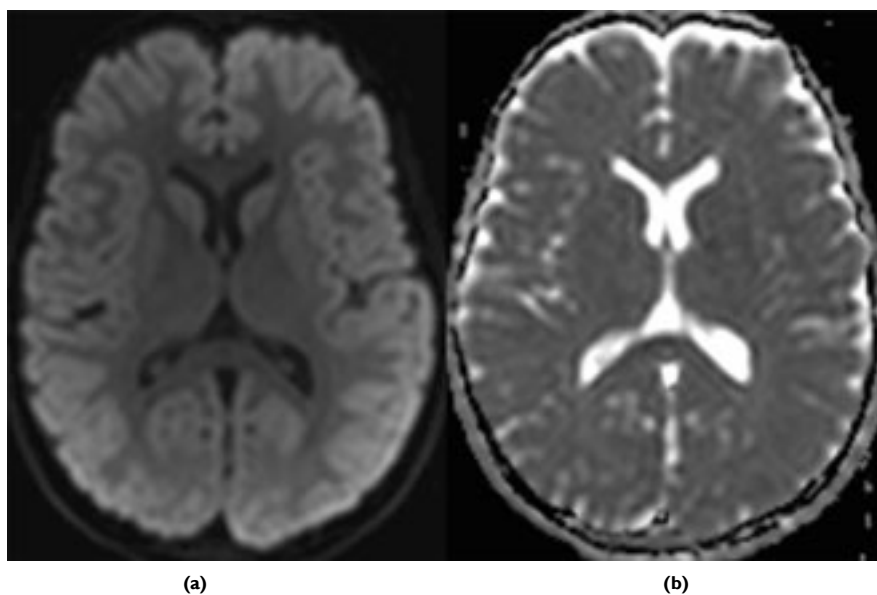
DWI MR gir kontrast i bildene basert på forskjeller i hvor mye vannmolekylene diffunderer i det fremstilte vevet. Diffusjonen representerer den vilkårlige termiske bevegelsen av molekyler, den såkalte browniske bevegelsen. Graden av diffusjon bestemmes av forskjellige faktorer, blant annet molekyltype, temperatur og mikromiljøets arkitektur. For eksempel er molekylidiffusjonen i cerebrospinal væske (CSF) større enn den intracellulære eller

interstitielle diffusjonen. Ved å bruke MR sekvenser som er sensitive for diffusjon kan man fremstille forskjeller i diffusjon gjennom forskjeller i farge på bildene, det vil si at man får kontraster (figur 1). Det genereres kvantitative data som viser de forskjellige gradene av diffusjon i det undersøkte vevet i 3 dimensjoner.

Informasjonen om diffusjon blir stort sett hentet ut gjennom å legge til 2 ekstra gradienter ('diffusjons gradienter') til en T2 weighted echo image sekvens. Jo større bevegelsesmulighet vannmolekylene har, jo raskere vil MR signalet avta. Dermed vil tap av signalet etter diffusjons gradient pulsen



Figur 1: Grafisk framstilling av bevegelsen av vannmolekylene i hvv grå substans (gray matter, GM) og cerebrospinal væske (cerebrospinal fluid, CSF). Den effektive avstanden som vannmolekylene avlegger er mindre i GM enn i CSF (røde piler). Grafikken viser avlagt distanse som funksjon av tid. Jo større avstand vannmolekylene avlegger, jo større vil tap av MR signalet bli. Det høye signaltapet i CSF gjør at den er hypointens sammenlignet med GM hvor signaltapet er lavere.



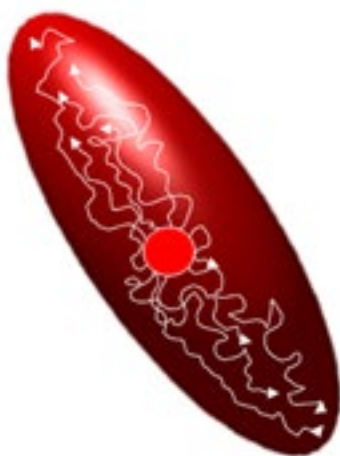
Figur 2: Eksempel av en (a) DWI map og en (b) ADC map av hjernen. I DWI er hjernens cortex litt mer intens enn hvit substans på grunn av det underliggende T2 signal. CSF er hypointens på DWI (større signaltap). ADC er fri for T2 signal og det gjør at intensiteten i cortex og hvit substans er lik. Siden diffusjonen er begrenset både i cortex og i hvit substans, er de hypointense sammenlignet med CSF som har høy diffusjon.

skje mye raskere i fritt flytende væske (f.eks. i CSF) enn i kompakt celledett vev (f.eks. i hjernecortex eller i en cellerik tumor). Signalet som leses ut vil da være T2 signalet (tap av den transversale magnetiseringen, se MR scanning del 1), redusert med signaltapet forårsaket av diffusjonen og er avhengig av styrken av diffusjonsgradienten. Hvert lille volumelement (voksel) i det undersøkte vevet får et tall som kvantifiserer signalintensiteten etter diffusjonsgradienten og i likhet med konvensjonelle T1 og T2 weighted images, blir det framstilt i et 2 dimensjonalt bilde som kalles for DWI map (figur 2a). Som det står ovenfor brukes det 2 diffusjonsgradienter og de er forskjellige. Ved å analysere endringen i signalintensiteten fra den ene til den andre, får man informasjon om graden av diffusjon (diffusion rate), målt i areal per tidsenhet (mm^2 per sekund). Denne graden av diffusjon er benevnt som Apparent Diffusion Coefficient, ADC. ADC verdiene av hver voxel blir framstilt i et 2 dimensjonalt bilde som kalles for ADC map (figur 2b). Ved høy diffusjon er ADC verdien høy og det vises som hyperintens (hvit) på ADC map (f.eks. CSF). Er diffusjonen begrenset er ADC verdien lav og det vises som hypointens (mørk) på ADC map (f.eks. hvit substans og cortex hvor celledemembranene begrenser diffusjonen). Fordelen med ADC map er at den er fri for T2 signal som kan skjule lesjoner på en DWI map. ADC er dermed en ren kvantitativ måling av vannmolekylenes bevegelser og egner seg

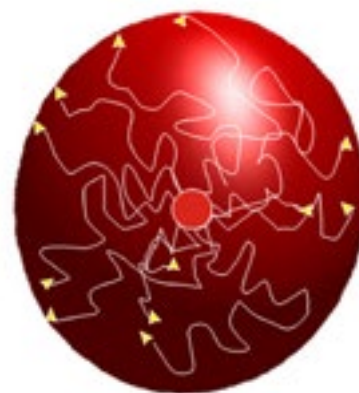
også godt for sammenligning av sekvensielle undersøkelser. For eksempel påfølgende undersøkelser hos en prostatacancer pasient i «active surveillance»: i tilfelle av en dedifferensiering (d.v.s. høyere Gleason score) får tumoren som oftest en høyere celledetthet og det gir lavere ADC.

Diffusjon er en 3 dimensjonal prosess som har retning, størrelse og form. Størrelsen og den 3-dimensjonale formen vil variere avhengig av vevsarkitekturen og fysiologiske prosesser. Dette kan illustreres godt hvis man ser på situasjonen i hjernen. Diffusjonen i hvit substans foregår for

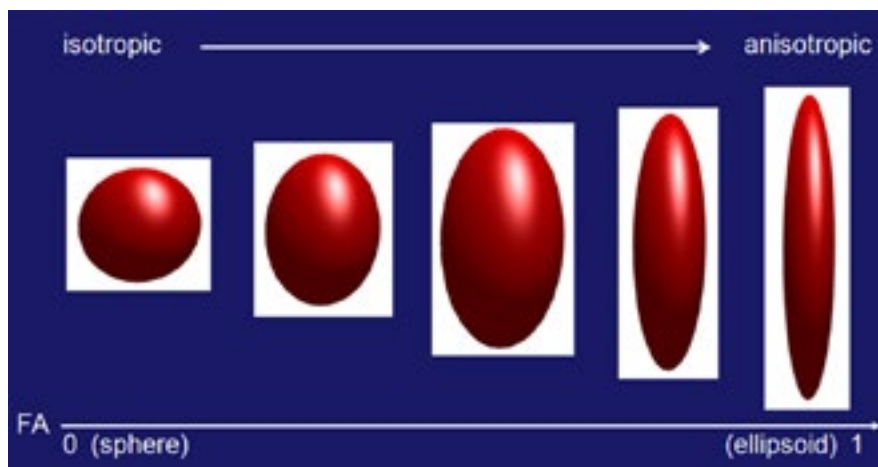
eksempel hovedsakelig i retningen parallelt med den lange aksen av nervebanene og er begrenset i retningene loddrett på banene. Diffusjonsretningen i hvit substans kan grafisk fremstilles som en ellipsoide eller sigar og kalles for anisotropisk diffusjon (figur 3a). Dette i motsetning til isotropisk diffusjon hvor diffusjonen er lik i alle retninger, for eksempel i CSF. Isotropisk diffusjon kan fremstilles som en sfære (figur 3b). Gjennom å anvende diffusjonsgradienter langs forskjellige retningsakser, kan MR gi informasjon om diffusjonsretningen.



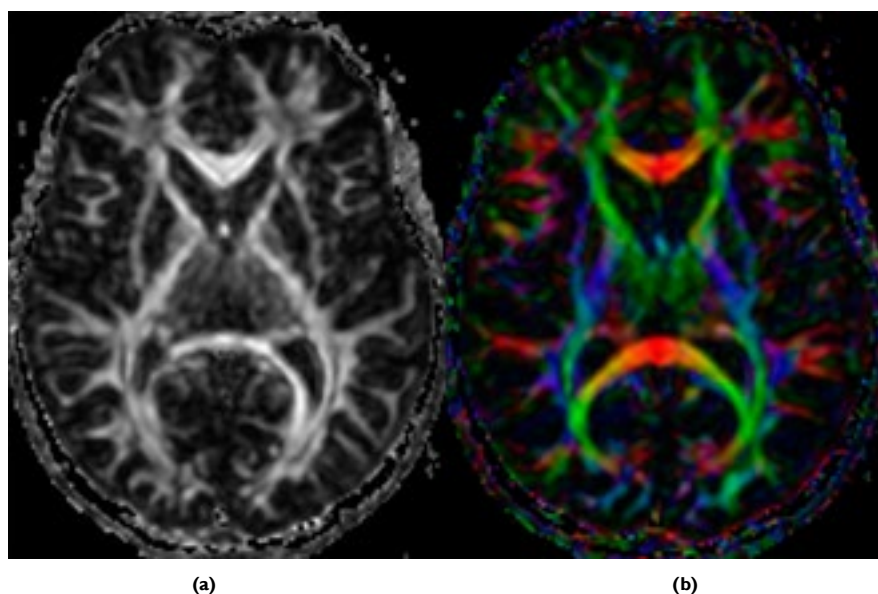
Figur 3a: Ved anisotropisk diffusjon foregår diffusjonen i hovedsak langs en lengdeakse. Dette kan grafisk fremstilles som en ellipsoide / sigar.



Figur 3b: Ved isotropisk diffusjon foregår diffusjonen lik i alle retninger. Dette kan grafisk fremstilles som en sfære.



Figur 4: Grafisk fremstilling av diffusjonsmønstrene observert i de forskjellige vevstypene, varierende fra fullstendig isotropisk diffusjon (sfære, FA = 0) til maksimal anisotropisk diffusjon (ekstrem smal ellipsoide, FA 1).



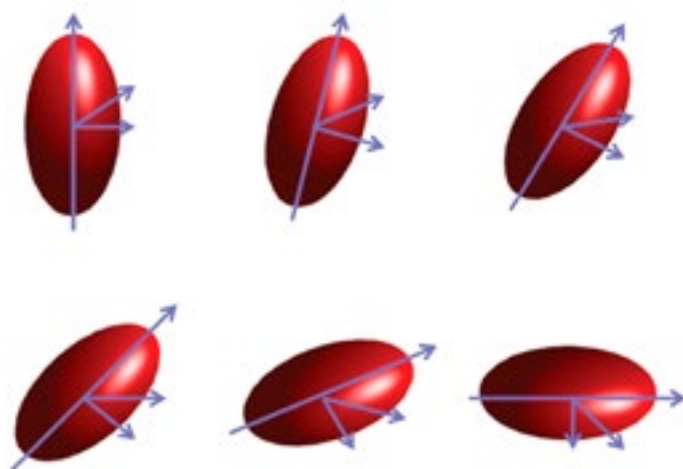
Figur 5: Eksempel av en (a) FA map og en (b) fargekodet FA map av hjernen. FA map viser en høy grad av anisotropisk diffusjon i hvit substans i capsula interna og corpus callosum. CSF og cortex som har hovedsakelig isotropisk diffusjon, er mørke. Fargekodet FA map viser hovedretningene av diffusjonen. Den er for eksempel venstre-høyre i corpus callosum (rød), anterior-posterior i frontal hvit substans (grønn) og cranio-caudal i capsula interna (blå).

Diffusion tensor imaging (DTI)

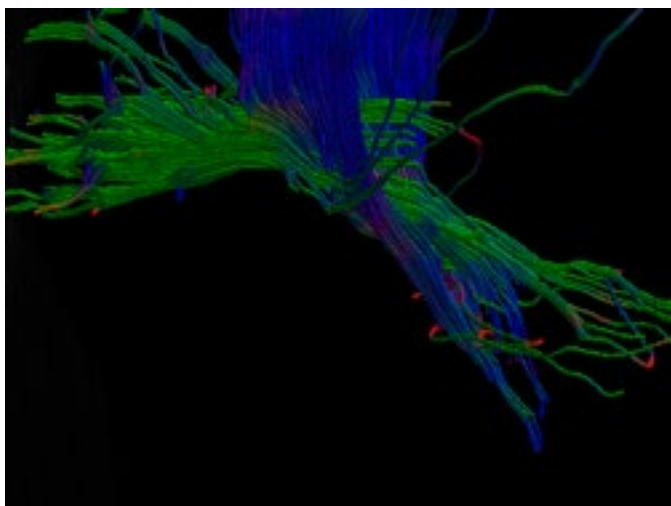
Den 3-dimensjonale formen av diffusjonen kalles for diffusion tensor, og diffusion tensor imaging (DTI) analyserer denne formen. Diffusion tensoren gir verdifull informasjon om vevets mikrostruktur. For å kunne lage DTI er det nødvendig med 7 forskjellige gradient målinger (6 forskjellige retningsakser). Ved å slå sammen informasjonen fra disse målingene og DWI og ADC mappene, kan det konstrueres en såkalt fractional anisotropy (FA) map. FA er definert som forholdet mellom den anisotropiske komponenten av diffusion tensoren og hele diffusion tensoren (d.v.s. summen av anisotropisk og isotropisk diffusjon). FA varierer fra 0 til 1, hvor 0 representerer fullstendig isotropisk diffusjon

(en perfekt sfære) og 1 representerer maksimal anisotropisk diffusjon som om det foregår i en lang sylinder med minimalt tverrmål (figur 4). FA verdiene kalkuleres for hver voxel og områder med høye verdier (hovedsakelig anisotropisk diffusjon, f.eks. i corpus callosum og i capsula interna) er lys og områder med lave verdier (hovedsakelig isotropisk diffusjon, f.eks. i CSF og i cortex) er mørk (figur 5a). Sammenlign figur 2 med figur 5a og legg merke til at det er kontrast mellom CSF og cortex på DWI og ADC bilder på grunn av at det er høy diffusjon i CSF og lav diffusjon i cortex, mens det *ikke* er kontrast mellom CSF og cortex på FA bilder, siden diffusjonen er hovedsakelig isotropisk begge steder.

Analysen av diffusion tensoren gir i tillegg informasjon om i hvilken retning diffusjonen hovedsakelig foregår (figur 6). Denne retningsinformasjonen kan legges til i bildene gjennom å fargekode FA mappen. Rød farge indikerer venstre-høyre rettet-, grønn farge indikerer anterior-posterior rettet- og blå farge indikerer cranio-caudal rettet anisotropisk diffusjon (figur 5b). En slik fargelegging gjør undersøkelse av hvit substans lettere og man kan på denne måten rekonstruere forløpet av nervebanene. Teknikken bærer på antagelsen at voksels som har en lik retningsmessig orientering av sin hovedsakelig anisotropiske diffusjonen er en del av den samme nervebanen. Visualisering av nervebanene in vivo kalles for traktografi (figur 7). Ved å bruke



Figur 6: Diffusion tensor imaging (DTI) gjør det mulig å kalkulere både formen av diffusjonen (for eksempel ellipsoid) og retningen som den har i det 3-dimensjonelle rommet. Det vil si at tensoren blir representert av 3 vektorer som både har retning og størrelse. På denne måte kan man for eksempel få informasjon om orienteringen av de forskjellige hvite substans banene i hjernen.



Figur 7: Forløpet av de forskjellige nervebanene i hvit substans kan bli rekonstruert på basis av DTI dataene. Denne traktografien viser de descenderende corticospinale banene (blå) og de anteriøre -posteriøre banene (grønn).

enda flere gradienter (d.v.s. flere enn de 6 forskjellige retningsaksene nevnt ovenfor) kan man få informasjon om komplekse kryssninger innenfor hver voxel (multitensor imaging; minimum 3 Tesla feltstyrke er nødvendig).

DWI/DTI i praksis

Det foregår mye forskning innen DWI / DTI og nyvinningene blir stadig implementert i den daglige rutinen. Teknikken har revolusjonert innsikten i den fysiologiske hjerneutviklingen og cerebrale utviklingsdefekter. Den har ellers vist seg til å være av stor hjelp ved identifisering av cerebral iskemi. DWI / DTI kan for eksempel allerede påvise vevsskade innen 30 minutter etter at

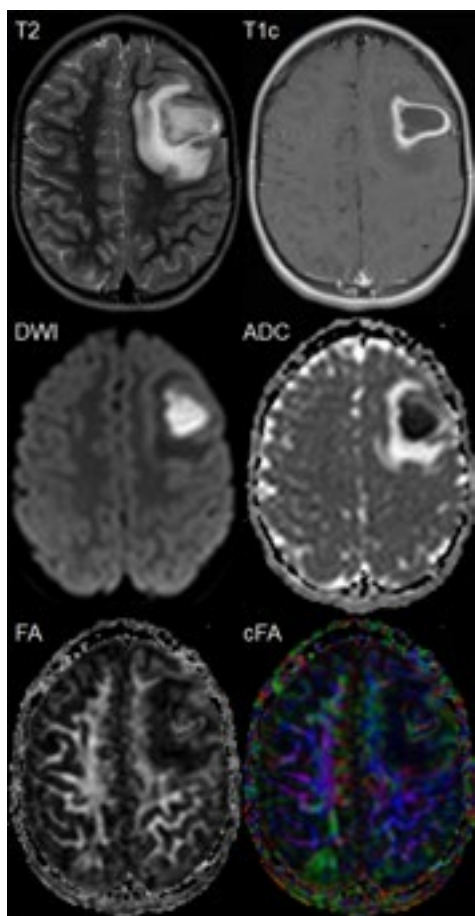
det har oppstått en vaskulær okklusjon, mens konvensjonelle T1 og T2 sekvenser fremdeles er upåfallende. Ved å kombinere DWI / DTI data med perfusjonsbildene (perfusjon-vektet imaging, PWI, en teknikk som framstiller den hemodynamiske vevssituasjonen) kan man identifisere potensielle infarktomer, og ved å være tidlig ut, kan man muligens intervensere før skaden har blitt varig. I onkologisk diagnostikk har DWI / DTI fått sin plass ved å kunne avgjøre om en vevsoppfyllning sannsynligvis er en abscess (figur 8) eller en cystisk tumor (figur 9). Etter gjennomgått strålebehandling er det ikke sjeldent at man ved nyoppståtte vevsforandringer har både tumorresidiv og stråleinduserte vevsskader som differensialdiagnoser. I slike tilfeller

kan DWI / DTI gi viktig supplerende informasjon (figur 10). Traktografi vil vise om en tumor infiltrerer og destruerer nervebaner (figur 11).

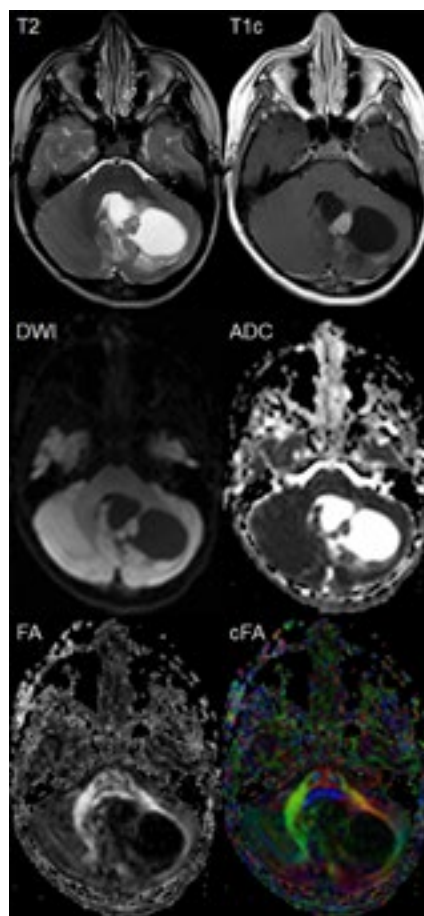
Figurkilder:

Figur 1-10: Professor Thierry Huisman og dr Andrea Poretti, dept of Pediatric Radiology and Pediatric Neuroradiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA.

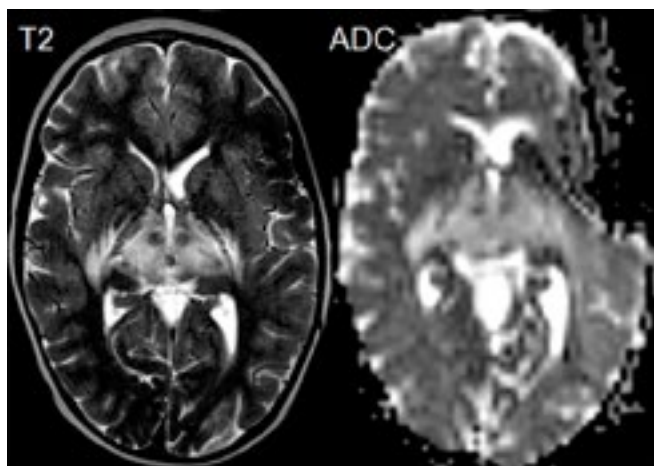
Figur 11: Neuroimaging of Pediatric Posterior Fossa Tumors Including Review of the Literature, Andrea Poretti, MD,1,2 Avner Meoded, MD,1 and Thierry A.G.M. Huisman, MD1, J Magn Reson Imaging. 2012 Jan;35(1):32-47*



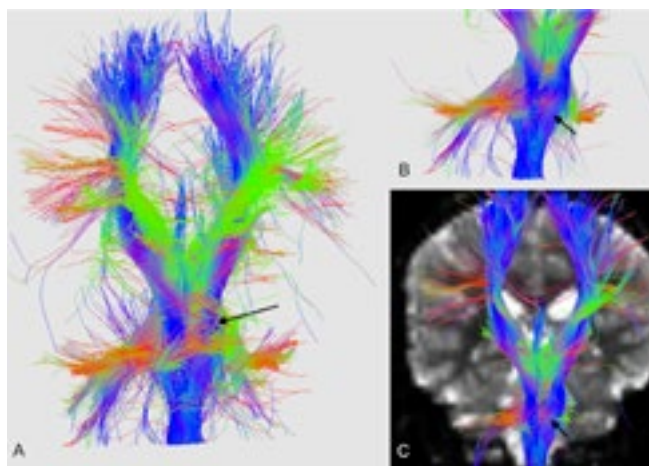
Figur 8: Eksempel av en pasient med en hjerne abscess. T2 og kontrast T1 bildene viser en cystisk lesjon med kontrast oppladning i randsonen og omkringliggende ødem. Lesjonens innhold er hyperintens på DWI og hypointens på ADC, noe som betyr at diffusjonen er begrenset og at det er forenlig med en abscess. Ødemet omkring er ADC hyperintens og det er forenlig med en vasogen årsak. Diffusjonen i denne vasogene ødemsonen er hovedsakelig isotropisk og det gir hypointensitet på FA.



Figur 9: Eksempel av en pasient med et cerebellært pilocytic astrocytom. T2 og kontrast T1 bildene viser en dels solid og dels cystisk lesjon med noe kontrast oppladning. Innholdet av den cystiske delen er hypointens på DWI og hyperintens på ADC, noe som betyr at diffusjonen er høy og at man kan utelukke abscess. Diffusjonen er isotropisk og det gir hypointensitet på FA. Fargekodet FA viser at de grønne hvit substans banene i den cerebellære pedunkelen er komprimerte.



Figur 10: Eksempel av en pasient som har gjennomgått strålebehandling for et ependymom. T2 bildet viser Axial T2-weighted image shows hyperintense signal within the midbrain (with sparing of the red nuclei and substantia nigra) and posterior limbs of the bilateral internal capsule. On the ADC maps the ADC values are increased (increased diffusion), which is typical for this kind of injury (and different from tumor recurrence, which usually shows restricted diffusion on ADC maps if the tumor is a high-grade one).



Figur 11: Traktografi av en pasient med et diffust voksende hjernestamme gliom. Anterior fremstilling i A, anterolateral fremstilling i B og fusjonert med koronal T2 i C. Bildene viser skader som følge av tumor infiltrasjon i transverse pontine baner, corticospinale baner og lemniscus (piler).

Annonce

Diagnostisk Enhet – UNN Tromsø

Et pilotprosjekt for bedre utredning av alvorlig sykdom med uspesifikk debutmanifestasjon

Det som meget feilaktig er blitt lansert som UNNs Dr House-klinikk finner høy andel alvorlig sykdom blant våre pasienter med uklare symptomer. Vi presenterer våre erfaringer og refleksjoner etter de første 11 måneder.

Av Mats Irgen Olsen, kst overlege Diagnostisk Enhet og Hematologisk Seksjon UNN Tromsø.
Mailadresse: mats.irgen.olsen@unn.no.

Pasienter hvis alvorlige sykdom debutterer uten karakteristiske og organspesifikke symptomer eller tegn, kan oppleve en lengre og mer kronglete vei mot diagnostisk avklaring. Norsk helsevesen blir stadig mer spesialisert. En fare ved dette er at generell kompetanse forvitrer. I verste fall kan vi oppleve en vegring mot å ta ansvar for mennesker med klare tegn til alvorlig sykdom, der det er uklart om etiologien faller inn under behandlerens spesialitet.

Etter innledende erfaring med pakkeforløp for kreft i Danmark fant man at pasienter

med slikt ukarakteristisk bilde fikk et dårlig tilbud. Man opprettet Diagnostiske Sentre som skulle forbedre utredningen ved mistanke om alvorlig sykdom som kunne være kreft, og metastaser uten kjent primærfokus. Sammen med Akershus Universitetssykehus ble UNN Tromsø gitt oppdraget om å gjennomføre pilotprosjekter for tilsvarende tilbud i Norge. Diagnostisk Enhet UNN Tromsø ble formelt åpnet 11. Desember 2013. Innledningsvis har pasientene kommet fra eget lokalsykehusområde (120 000 innbyggere).

Arbeidsform

Vi utarbeidet en henvisningsmal som ble presentert for aktuelle fastleger og sykehusleger både i fysiske møter og via

elektronisk nyhetsbulletin. Vi forsøker å være lett tilgjengelige pr telefon for potensielle henvisere. Vår spissformulering av henvisningsgrunn er "Hvis du tror dette er noe alvorlig det haster å finne ut av, og det er uklart hvor man skal begynne lete, da er det en sak for oss. Tisser pasienten blod skal han fortsatt til urologen, hoster hun blod til lungelegen osv."

Før oppstart var det inngått samarbeidsavtaler med nøkkellavdelinger på eget sykehus. Dermed var det klargjort hvordan vi raskt og forutsigbart kunne få gjennomført radiologisk diagnostikk, biopsitagning og nødvendige tilsyn. Vi har forhåndsreserverte ressurser på CT-lab, endoskopilab og utsluset operasjonsstue.



Pasientkoordinator Mona Brox og lege Mats Irgen Olsen. (Bildet er tatt av fotograf Jan Fredrik Franzen).

Tabell 1
Årsaker til henvisning til diagnostisk enhet (aksepterte)
Vekttap (15)
Høy senkning / CRP (13)
Radiologisk mistanke om kreft (10) Skjelettsmerter (5)
Magesmerter (4)
Asteni (4)
Anemi (3) Nattesvette (3) Hoste (3) Glandelsvulst (3) Splenomegali (2) Alarmerende blodprøver (2) Dyspne Diare Skuldersmerter

Tabell 2
Stilte kreftdiagnoser
Ca pulm (2) Myelofibrose (2)
Ca coli (2) Ca prostata (2)
Myelomatose (2)
Non Hodgkin lymfom (2)
Hodgkin lymfom
Ca ovari
Essensiell trombocytose
Ca vesica
Ca pancreas
Plasmacelleleukemi
Ca øsofagi
AML med kodebuterende diabetes insipidus

Tabell 3
Andre diagnoser stilt
Depresjon (4) Polymyalgia rheumatica (3) Aortitt (2) Irritabel tarm (2) Ervervet immunsvikt (AIDS) Amiodaroneindusert lungfibrose Amyotrofisk Lateral Sklerose (ALS) Asthma Bronchiale Diabetes Mellitus II Alkoholindusert hepatitt Mazabraud syndrom Seronegativ polyartritt Mb Bechterew Primær skleroserende cholangitt Kryptogen cirrose (videre utredning ved gastroenterolog) Revmatoid artritt Gynekomasti Aortastenose, alvorlig

Felles for disse avtaler er at vi aktivt må bekrefte bruken av ressursen innen en viss frist; hvis ikke anvendes ressursen i den generelle drift. Ut over dette gjennomførte vi korte møter med nøkkelpersonell fra et stort antall avdelinger for å spre forståelse om vårt oppdrag og arbeidsmåte. Vi har møtt gjennomgående velvilje. Vårt sykehus er ikke svært stort, og vi har nok dratt fordel av preeksisterende gode relasjoner.

I oppstartfasen har en pasientkoordinator (sykepleier) og en lege (relativt omfattende erfaring fra indremedisin og hematologi) fulgt pasientene gjennom forløpet. Våre pasienter er heterogene. En fast mal for undersøkelser er neppe hensiktsmessig. Ved første konsultasjon har lege hatt en og en halv time til rådighet til en inngående anamnese og undersøkelse. Dette har vært en viktig ressurs. Forut for denne time har det vært bestilt laboratorieundersøkelser ut fra henvisning. Radiologisk diagnostikk er oftest bestilt først ved første legekonsultasjon i enheten. Forhåndsbestilling gjøres i noen tilfeller ut fra henvisning og geografi. Ved første konsultasjon legges plan for videre utredning. Pasientkoordinator loser pasienten gjennom dette. Ved avslutning

av forløpet henvises pasienten til videre behandling ved relevant avdeling, eller videre oppfølging ved fastlege der vi ikke finner grunnlag for alvorlig sykdom.

Henvisningsgrunner

Hyppest forekommende årsaker til henvisning til oss har vært uforklarlig vekttap, dernest uforklart forhøyet senkning / CRP (tabell 1). Det er en fortløpende prosess å kommunisere vår rolle til henvisere. Henvisninger har blitt avvist eller omdirigert på tre grunnlag: 1. Pasient med organspesifikke sykdomsmanifestasjoner som tilsier mer spisset utredning innen relevante spesialitet. 2. Henviser har ikke mistenkt alvorlig sykdom. 3. Geografisk begrensning i prøveperioden.

86 % av henvisningene har kommet fra allmennleger. De resterende fra leger på eget og andre sykehus. Vi har så langt ikke mottatt henvisninger fra private avtalespesialister. Det er en klar tendens til at yngre allmennleger henviser mer til oss enn eldre. Vi har ikke inntrykk av at henvisningene fra yngre allmennleger er dårlig indisert.

Resultater

Pasientstrømmen har vært noe mindre enn forventet. Det er fortsatt behov for å gjøre virksomheten bedre kjent blant potensielle henvisere. Vi finner høy andel alvorlig sykdom blant våre pasienter. Blant de 70 pasientene som er ferdigutredet pr 01.12.14 er det påvist kreft hos 20 (28.6%) og annen alvorlig sykdom hos 22 (31.4%). Blant de resterende 40% finner vi ikke holdepunkt for alvorlig sykdom.

Graden av utredning før vi konkluderer med at det ikke er grunnlag for mistanke om alvorlig sykdom varierer sterkt. I noen tilfeller har denne konklusjon vært trukket utelukkende basert på innledende laboratoriediagnostikk, grundig anamnese og klinisk undersøkelse. I andre tilfeller er konklusjonen først truffet etter omfattende klinisk, biokjemisk, histologisk og radiologisk diagnostikk inkludert PET-CT. Med våre pasienters samtykke har vi nylig gått gjennom EPJ for de hvor vi ikke fant holdepunkt for alvorlig sykdom. Hittil har ingen av disse fått påvist alvorlig sykdom i ettertid. Her må det bemerkes at observasjonstiden er kort.

Tabell 4

Forløpstider i kalenderdager, median og spredning

	Kreft	Annen alvorlig sykdom
Henvising – 1. frammøte	4 (1-9)	4 (1-13)
Henvising – ferdig utredning	15 (1-32)	16 (2-60)
Ferdig utredning – startet behandling	10 (0-37)	5 (0-15)

Forløpstider

Vi registrerer prospektivt tid fra henvising til innledning utredning, og til avsluttet utredning. Der det har vært indikasjon for behandling i sykehus har vi registrert tid fra avsluttet utredning til oppstart behandling. For de som har fått påvist kreftsykdom har median tid fra henvising til avsluttet utredning vært 15 kalenderdager (spredning 1-32).

Vi ble ved oppstart utfordret på å igangsette utredning innen 48 timer etter henvising. Henvisingene vurderes minst en gang daglig og aktuelle pasienter ringes opp av vår pasientkoordinator senest 2 dager etter at vi har mottatt henvising. Vi har i stor grad kunnet tilby oppmøte til utredning innen 48 timer. Vi opplever imidlertid at dette etterspørres av svært få av pasientene. Alle har fått tilbud om utredningsstart innen en

uke. I de tilfeller der utredningen er startet senere, har det vært etter pasientens ønske.

Refleksjoner og veien videre

Diagnostisk Enhet UNN Tromsø er vedtatt videreført med regional funksjon for Helse Nord. Tilsvarende enheter etableres i alle helseregioner. Enhetene vil som i Danmark særlig få ansvar for utredning av pasienter innen Diagnostisk Pakkeforløp og Pakkeforløp for metastase med ukjent primærfokus. Enhetenes regionale funksjon tror vi tilsier samarbeid med lokalsykehusene, i alle fall i regioner med store avstander. Som i Danmark vil det sannsynligvis være fornuftig å koble enhetene til seksjoner innenfor de indremedisinske klinikkene. I Tromsø tar vi sikte på en kobling mot hematologisk seksjon.

Det kliniske arbeidet i Diagnostisk Enhet oppfattes meningsfullt. Det er svært tilfredsstillende å kunne gi mennesker med mistanke om alvorlig sykdom et tilbud som oppleves som helhetlig, med god kontinuitet og i de langt fleste tilfeller raskt. Koordinatorfunksjonen er meget viktig for dette. Pasienttilfredsheten er systematisk registrert ved anonyme spørreskjema og er så langt svært høy.

Samtidig er arbeidet meget krevende. Tilnærmet alle våre pasienter frykter alvorlig sykdom. Den diagnostiske prosessen kan være vanskelig pga fraværet av spesifikke symptomer. Det stilles store krav til beslutningsdyktighet hos ansvarlig kliniker. Pasientgruppen er svært heterogen, og til syvende og sist må det gjøres en skjønnsmessig vurdering av hva som er adekvat utredning i hvert enkelt tilfelle. Vårt viktigste redskap her er tett pasientkontakt. Der vi ikke finner grunnlag for alvorlig sykdom er det alltid en utfordring å kunne gi enkeltmennesket trygghet til å leve videre, balansert opp mot forsvarlig årvåkenhet for nye tegn på sykdom.

I likhet med de fleste av Onkonytts lesere har vi en jobb som bringer oss svært tett på mennesker. Det kan være en utfordring, men er framfor alt et privilegium.

Kurs, nominasjoner og stipender

Tildelte stipender Norsk onkologisk forening

I 2014 har NOF tildelt følgende stipender:

Generell fagstipend:

NOF medlemmer kan søke om stipend med maks beløp inntil 15.000 kr. per person for deltakelse ved ulike konferanser / kongresser, kurs eller for hospitering ved en annen institusjon. Følgende kolleger fikk tildelt stipend i det siste året:

- Hege Sagstuen, UNN, Tromsø, for deltagelse på ASCO 2014, Chicago
- Jannicke Bjercke, Hospice Lovisenberg, Oslo, for hospitering på en palliativ avdeling i Irland
- Einar Dale, OUS, Oslo, for deltagelse på kurset Image-guided radiotherapy in clinical practice, Brussel
- Maria Thomsen, OUS, Oslo, for deltagelse på European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress (EMCCC), Amsterdam

ESTRO kurs stipend:

NOF har satt av et beløp ad kr 100.000 for å styrke stråleterapien i

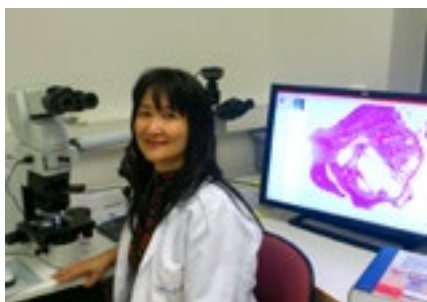
form av stipend for deltagelse i ESTRO kurs (se <http://www.estro.org/school/courses/FirstLevel/Live+courses>). Beløp er inntil 15.000 kr. per person. Følgende kollega fikk tildelt stipend i det siste året:

- Christian Ekanger, HUS, Bergen for deltagelse på Physics for modern radiotherapy, Madrid
- Jon Espen Dale, HUS, Bergen, for deltagelse på Clinical Particle Therapy, Nice
- Solveig Smedsland, OUS, Oslo, for deltagelse på Accelerated Partial Breast Irradiation, Barcelona
- Hanne Tøndel, St. Olav hospital, Trondheim, for deltagelse på Multidisciplinary Management of Head and Neck Oncology, Athen
- Camilla Sævereide, SFK, Kristiansand, for deltagelse på Basic Clinical Radiobiology, Istanbul

NOF oppfordrer sine medlemmer om å søke stipend. Annonse med mer informasjon finner du i denne utgaven av Onkonytt.

Annonce

Patologenes rolle i persontilpasset medisin



Av Ying Chen
Leder, Den norske patologforening

Patologifaget har alltid hatt en nøkkelrolle i diagnostikk av kreft. Antall krefttilfeller øker, og det diagnostiseres nå ca. 30.000 nye krefttilfeller i Norge hvert år. Nesten alle kreftdiagnoser baserer seg på undersøkelse av vevs- og celleprøver som er sendt til landets patologiavdelinger. Diagnosene baserer seg fortsatt på tradisjonell makro- og mikroskopisk undersøkelse av materialet. Kartlegging og bruk av nye biomarkører i forbindelse med skreddersydd kreftbehandling er i ferd med å etablere seg som en stor og ressurskrevende oppgave for patologene. Biomarkører kartlegges ved immunhistokjemiske vevsanalyser av spesifikke proteiner, og molekylærgenetiske analyser av mutasjoner, translokasjoner og genekspressjon for å kartlegge hvilke biologiske egenskaper svulsten har. Den mikroskopiske undersøkelsen danner grunnlaget for at man undersøker riktig vev for de aktuelle biomarkørene. Dette er avgjørende for å kunne gi moderne, målrettet og persontilpasset behandling. Videre er slike undersøkelser i mange tilfeller nødvendige for å kunne tilby pasienten ny utprøvende behandling når det vanlige behandlingsregimet har feilet.

Patologiavdelingene har ansvar for en rekke molekylærpatologiske analyser som

utføres ved kreftsykdom og en rekke andre tilstander. Ifølge årsrapporten for Den norske patologforening (DNP) for 2013 ble det utført over 13.000 molekylære analyser ved norske patologilaboratorier, og i tillegg over 15.000 analyser av HPV (molekylær subtyping av humant papilloma virus). Antallet immunhistokjemiske analyser er betydelig høyere (>70.000).

Molekylærpatologi

Det finnes et stort antall biomarkører. Mange av disse har vist seg å ha være viktige i diagnostikk og behandling av kreft. Antallet nye biomarkører er raskt økende. Den er en stor utfordring å validere funn fra basale prosjekter i forhold til klinisk nytte. Dette er helt nødvendig for eventuell rutinemessig bruk. Nedenfor nevnes noen få eksempler på biomarkører som har fått klinisk-patologisk anvendelse.

- Prediktiv informasjon om forventet behandlingsrespons, f.eks. Her2 og Ki67 ved brystkreft (genamplisering og ekspresjon); EGFR og ALK ved ikke-småcellet lungekreft, BRAF ved malignt melanom samt RAS mutasjoner i coloncancer.
- Diagnostisk hjelpemiddel ved svulster med kjente genforandringer, f.eks. MDM2/CDK4 amplifikasjon i liposarkomer, BRAF-mutasjoner ved thyreoidealesjoner, cyclin D1 ved B-cellelymfomer
- Prognostisk tilleggsinformasjon, f.eks. mikrosatelittinstabilitet ved coloncancer
- Identifisere etiologisk faktor, f.eks. HPV (human papillomavirus) og påvise onkogen transformasjon, f.eks. P16.
- Identifisere minimale residual tumorceller eller påvise tidlig recidiv basert på individspesifikke markører, f.eks. immunglobulin eller T-celle reseptor ved lymfatiske leukemier.

Patologifagets utfordringer fremover

Arbeidsmengden i patologilaboratoriene knyttet til celle- og vevsdiagnostikk har vist en økning på ca. 20% de siste 5 årene, og spesialundersøkelser har økt med ca. 40 % i samme periode. I tillegg til at nye screeningprogrammer har blitt initiert, har også kompleksiteten i diagnostiske tilleggss undersøkelser med fokus på persontilpasset behandling innen kreft økt. Dette gjelder særlig nye immunmarkører og molekylærbiologiske parametre. Utvidelsen skyldes først og fremst forskningsbaserte fremskritt som gir klinikere bedre muligheter for oppfølging av pasientene, og etablerte retningslinjer gitt i de nasjonale krefthandlingsplanene. Det foregår utstrakt tverrfaglig møteaktivitet med klinikere, noe som er meget tidkrevende for patologene, dessuten er det økende krav til rapportering til forskjellige registre. Det er et stort ressursunderskudd i de fleste patologiavdelingene, og patologidiagnostikk kan være en forsinkende flaskehals i utredning av kreft. Dette forventes å øke ved innføring av kreftpakker med krav om rask diagnose og utredning.

Forskning, utvikling og utdanning

Utvikling innen molekylærmedisin har stor betydning for vårt fag. Molekylærpatologi er i ferd med å bli et veldefinert subspecialfelt. Biologiske markører blir mer og mer etterspurt og representerer viktig informasjon både for rutinediagnostikk og for skreddersydd behandling. Det er vår oppgave å delta aktivt i denne fascinerende utviklingen. Forskning og videre utdanning av spesialister i patologi er nødvendig for å kunne imøtekomme det økende kravet om mer presis diagnostikk for å kunne gi presis behandling til et økende antall kreftpasienter. Høy faglig kompetanse er helt nødvendig for å sikre høy kvalitet i diagnostikken. Den medisinske utviklingen

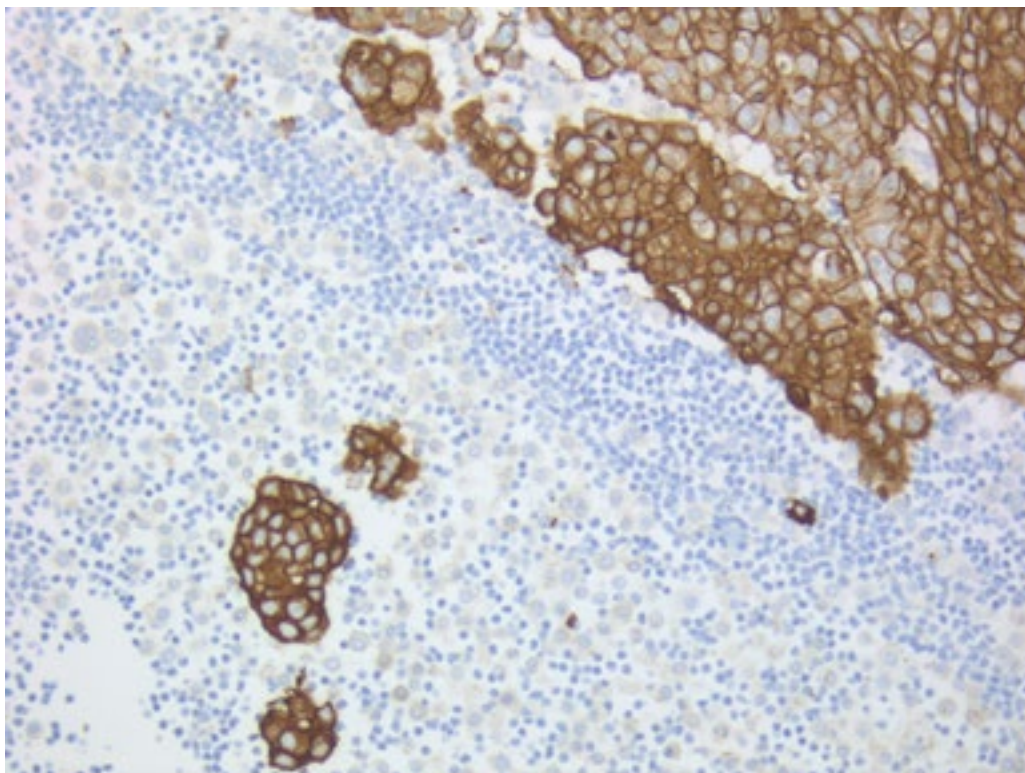


Fig. 1A: Brystkreft med kraftig ekspresjon av proteinet Her-2 (3+) i tumorcellene ved immunhistokjemisk undersøkelse.

skjer raskt, og patologene må holde seg faglig oppdatert innen sine spesialfelter til enhver tid.

For å øke presisjonen i behandlingen ytterligere, er det nødvendig med mer forskning innen faget. I dag finnes det allerede fremragende forskning i patologimiljøet, blant annet CCBIO (Centre for Cancer Biomarkers) som ledes av patolog. Forskning gir økt forståelse og innsikt i kreftutvikling og sikrer tidlig og korrekt diagnose av aggressive svulster, noe som igjen gir bedre og mer målrettet behandling. Det er mange patologer som deltar aktivt i basalforskning og klinisk rettet translasjonsforskning.

Tett samarbeid med onkologiske og andre fagmiljøer

Implementering og evaluering av persontilpasset medisin bør skje i tett samarbeid mellom kliniske spesialister og patologimiljøene. I dag er det bygget opp

mange velfungerende tverrfaglige fora på flere av sykehusene.

DNP har opprettet 15 faggrupper som arbeider med oppdatering av ulike typer faglige retningslinjer og anbefalinger. Gruppene vil ha et ansvar for å være oppdatert i grenseoppgangen mellom forskning og diagnostisk praksis. Patologforeningen anbefaler samarbeid mellom faggruppene og de kliniske miljøer om implementering av nye diagnostiske metoder, klassifikasjoner og rutiner. I DNPs 15 faggrupper sitter det representanter fra hvert av de regionale helseforetakene, og de har representanter tilknyttet gruppene under Onkologisk Forum. Oversikt over DNPs faggrupper og kontaktinformasjon finnes på DNPs nettside (<http://legeforeningen.no/Fagmed/Den-norske-patologforening/faggrupper/>)

DNP anbefaler at kliniske miljøer som ønsker at patologene skal ta i bruk nye

metoder og molekulære klassifikasjoner, lar henvendelsen gå gjennom de relevante faggruppene for på den måten å sikre forankringen i patologimiljøet.

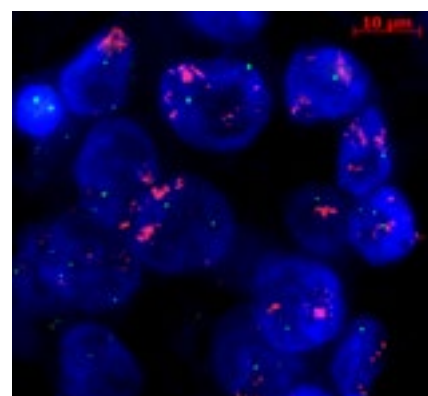


Fig. 1B: Brystkreft med Her-2 genamplifisering i tumorcellene ved FISH undersøkelse (grønt signal er kromosom 17 og rødt signal er Her-2 genot).

Årets Onkolog 2015



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

NOF inviterer til nominering Årets Onkolog 2015

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

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

Prisen vil bli delt ut på Onkologisk Forum 2015 og består av kunst til en verdi av 10.000 kr pluss diplom.

Fristen for innmelding er 01.10.2015.

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

Annonse

Annonce

Nye behandlingsmuligheter for pasienter med fjernspredning fra maligne melanomer



Av Martha Nyakas¹ og Jürgen Geisler² 12.12.14

¹Overlege, Seksjon for Klinisk kreftforskning, Enhet for Utprøvende behandling, Oslo Universitetssykehus – Radiumhospitalet;

²Overlege, Akershus Universitetssykehus, Kreftavdelingen & Professor II, Universitetet i Oslo, Campus AHUS

Innledning

Fjernspredning fra et malignt melanom er en ytterst alvorlig diagnose, som har vært ensbetydende med en dårlig prognose og kort forventet levetid i flere tiår¹. Grunnet dårlig erfaring med cellegift som DTIC og CCNU hos de fleste melanompasienter med fjernmetastaser, har man jobbet intens med utviklingen av helt nye legemidler som har endret den kliniske situasjonen dramatisk i løpet av de siste 5 år. BRAF hemmere som vemurafenib og dabrafenib har endelig vist økt overlevelse hos pasienter med BRAF V600 mutasjon. Det har også immunterapi som ipilimumab (anti-CTLA4), som har vist økt totaloverlevelse hos pasienter med utbredt malignt melanom - for første gang i historien. Videre er det kommet lovende kombinasjonsbehandlinger som dobbel blokkade av MAPK signalveien med BRAF hemmere + MEK hemmere og dobbel "immune-checkpoint" blokkade med ipilimumab + PD-1 hemmer. PD-1 hemmere og MEK hemmere har også effekt som monoterapi. PD-L1/L2 hemmere har vist aktivitet mot melanom, men rollen i melanombehandlingen for disse

medikamentene er ikke avklart. En rekke kombinasjoner med disse medikamentene og nye medikamenter er under utprøving. Vi ønsker her å gi en kort oppsummering over de medikamentene som er nå kommet i klinisk bruk og de mest lovende som befinner seg i kliniske studier.

MAPK-signalvei-hemmere BRAF-hemmere

Serin-treonin-protein-kinasen BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) er mutert i tumorceller hos ca. 50-60 % av alle melanompasienter². Aktiverende mutasjoner i BRAF som f. eks. BRAF-V600E eller BRAF-V600K aktiverer MAPK-kinase-signalveien, øker celleproliferasjonen og beskytter mot apoptose³. Mutert BRAF ble vurdert som et lovende mål for nyere, målrettet behandling. Tidlige fase I-II studier med BRAF-hemmeren PLX 4032 (Vemurafenib) viste effekt hos ca. 50% av alle pas. med BRAF-mutasjoner⁴. Disse funn ble senere bekreftet i fase-III-studier som omtales i de kommende avsnitt. To BRAF-hemmere er nå godkjent i Norge for klinisk bruk: vemurafenib (Zelboraf) og dabrafenib (Tafinlar). Medikamentene er tilgjengelig i Norge via såkalte H-reseptor (helseforetak-reseptor).

Vemurafenib

Etter lovende resultater i tidlige studier med PLX-4032 (vemurafenib) ble det avgjort å gjennomføre en fase-II-studie med vemurafenib etter at pasientene hadde fått påvist progress av sin sykdom til tross for 1-2 andre linjer med behandling (kjemoterapi, IL-2-behandling etc.). 132 pasienter ble behandlet med vemurafenib dosert til 960 mg x 2 / dag til sykdomsprogressjonen⁴. Resultatene viste en objektiv responsrate på 53% med 6% komplette remisjoner og 47% partielle remisjoner. Bare 14% av alle

pasienter hadde en primær resistent sykdom. Den progresjonsfrie overlevelsen (median) ble målt til 6,8 måneder. Den mediane totaloverlevelsen var 15,9 måneder i denne studien. Typiske bivirkninger var artralgi, hudreaksjoner, fotosensivering, og hårtap. 26% av alle pasienter ble diagnostisert med plateepitel-carcinomer i huden, hovedsakelig klassifisert som keratokanthomer. Basert på disse resultater ble det gjennomført en fase-III-studie som sammenlignet vemurafenib (960 mg x 2 / dag) med dakarbacin (1000 mg / m² kroppsoverflate hver 3. uke). 675 pasienter ble randomisert⁵. Etter 6 måneder var 84% av alle pasienter i vemurafenib-armen i livet sammenlignet med 64% i DTIC-armen. Responsratene for vemurafenib og DTIC var 48% versus 5%. Etter en interim-analyse som viste en 63% reduksjon i risiko for død og 74% for død eller progresjon sammenlignet med DTIC, fikk alle pasienter i DTIC-armen tilbud om videre behandling med vemurafenib.

Dabrafenib

Dabrafenib er en reversibel, ATP-kompetitiv hemmer av BRAFV600E-kinase⁶⁻⁸. Medikamentet ble brukt i fase-I-II studier hvor den objektive responsraten ble beregnet til 59%⁷. Også dabrafenib ble vurdert i en fase-III studie og sammenlignet med DTIC-monoterapi i pasienter med metastatisk sykdom⁸. 250 pasienter ble randomisert mellom dabrafenib (187 pas.) og DTIC (63 pas.). Den mediane progresjonsfrie overlevelsen var 5,1 måneder i dabrafenib-armen versus 2,7 måneder i DTIC-armen (p < 0.001). Typiske bivirkninger under behandling med dabrafenib var hudreaksjoner, feber, fatigue, artralgi og neutropeni.

MEK-hemmere i kombinasjon eller i sekvens med BRAF-hemmere

Monoterapi med BRAF-hemmere har ført til et nytt behandlingstilbud, men er belastet med en del bivirkninger som utvikling av nye hudtumores, hyperkeratose og pyreksi hos noen pasienter. I tillegg er det kjent at monoterapi med BRAF-hemmere kan føre til en paradoksal aktivering av MAPK signalveien via celler som ikke er BRAF-mutert. En har derfor prøvd å kombinere BRAF-hemmere med MEK-hemmere for å utsette resistens mot BRAF-hemmere og for å redusere bivirkninger. Flere studier har bekreftet at konseptet fungerer i praksis ⁹⁻¹¹. En avgjørende fase III- studie ble nylig publisert av C. Robert et al. i New England Journal of Medicine i november 2014. 704 pasienter med metastaserende maligne melanomer ble randomisert mellom vemurafenib monoterapi (960 mg x 2 / dag) og en kombinasjonsbehandling bestående av dabrafenib (150 mg x 2 / dag) og trametinib (2 mg x 1 /dag). Den mediane progresjonsfrie overlevelsen var 7.3 mnd. i vemurafenib monoterapiarmen og 11.4 mnd. i kombinasjonsarmen (P < 0.001). I tillegg forlengret kombinasjonsbehandling signifikant den totale overlevelsen i denne viktige studien. Hyppigheten av hudbivirkninger ble redusert fra 18% i vemurafenib-gruppen til 1% i kombinasjonsarmen.

Nyere studieresultater har nå indikert at oppstart med en MEK-hemmer har lite for seg for de fleste pasienter som har progress på monoterapi med en BRAF-hemmer ¹².

IMMUNTERAPI

Ipilimumab

Ipilimumab (IPI) har siste året vært brukt i Norge i Ipi4 studien (fase 4 studie initiert av myndighetene, den såkalte "Støre studien"). Norske pasienter fikk endelig tilgang til IPI fra våren 2013 i påvente av oppstart av studien. IPI er et monoklonalt antistoff mot CTLA-4 som er viktig for nedreguleringen av T-celle aktivering. To fase 3 studier har vist økt overlevelse (både tidligere behandlet og ubehandlede pasienter) med utbredt melanom ^{13,14}. Objektive responsrater er lave (10.9 % til 15 %), men et mindretall opplever komplett respons. Meta analyse presentert på ECCO-ESMO 2013 ¹⁵ viste at av nesten 5000 behandlede IPI pasienter er det ca. 20 % langtids overlevende, hvor

noen har levd over 10 år i USA (her i Norge har vi pasienter som har levd over 7 år etter oppstart av IPI behandling). Hovedproblemet er bivirkninger i form av autoimmune sykdommer hvor diare/kolitt, dermatitt, hepatitt og endokrinopati er vanligst (15-20%). På ASCO 2013 kom de første resultatene fra fase 1 studien med kombinasjonen ipilimumab og PD-1 hemmeren nivolumab med overraskende høy responsrate (40 %), men også mer toksisitet (grad 3/4 terapirelatert toksisitet hos 53 % av pasientene) ¹⁶.

PD-1-hemmere

Hemming av Programmed Cell Death-1 (PD-1) og dens primære ligand, PD-L1, ser ut til å ha effekt på en rekke kreft typer inkludert melanom. PD-1 er en reseptor uttrykt av T-celler og PD-L1 er uttrykt på tumor celler. PD-1/PD-L1 antistoffer har forskjellig virkningsmekanisme når det gjelder immunaktivering enn anti-CTLA-4, de øker T celle respons på en mer spesifikk, tumor rettet måte. Flere tidlig fase studier har rapportert god effekt både av PD-1 hemmere (nivolumab, pembrolizumab (MK3475) og PD-L1 hemmer (BMS-936559, MPDL3280A) ¹⁷⁻²⁰. Det ser ut til å være mindre toksisitet på disse medikamentene. En savner fremdeles tumormarkører for denne type behandling da PD-L1 uttrykk i tumor ikke er entydig markør, også pasienter som har PD-L1 negative tumorer responderer på behandling.

Pembrolizumab

KEYNOTE-001 studien fra MSD har vist svært gode resultater på PD-1 hemmeren Pembrolizumab. På ASCO 2014 kom data på 411 melanompasienter behandlet med anti-PD-1 antistoffet pembrolizumab (MK3475). Både ipilimumab naive (IPI-N) og ipilimumab behandlede (IPI-T) pasienter fikk pembrolizumab enten 10mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q3W eller 2mg/kg Q3W. De ble evaluert hver 12. uke med RECIST 1.1 og irRC ("immune-related respons criteria"). Blant 365 som hadde målbar sykdom ved baseline var ORR målt med RECIST 40 % (95% CI 32 %-48 %) hos IPI-N og 28 % (95% CI 22 %-35 %) hos IPI-T. Median PFS målt med RECIST var 24 uker hos IPI-N og 23 uker hos IPI-T. Median OS er foreløpig ikke nådd, men 1 års OS var 71 % hos alle pasienter. Pembrolizumab viste effekt hos alle subgrupper uavhengig av ECOG

status, LD nivå, BRAF status, M stadium og antall tidligere behandlinger. Det var 12 % medikamentrelatert grad 3/4 AE. Ingen medikamentrelaterte dødsfall. Dette er svært lovende ²¹.

KEYNOTE -002 studien ble presentert på SMR konferansen i november 2014. I denne studien ble pasienter som hadde progrediert på IPI innen 24 uker etter behandling inkludert. Pasientene som var BRAF V600 positive kunne også inkluderes etter behandling med BRAF eller MEK hemmer. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til pembrolizumab 2mg/kg IV Q3W, 10mg/kg IV Q3W eller kjemoterapi (paclitaxel + carboplatin, paclitaxel, carboplatin, dacarbazine, temozolamide). Pasientene som fikk kjemoterapi kunne vurderes for crossover etter progresjon. 540 pasienter ble inkludert. PFS viste henholdsvis 34 %, 38 % og 16 % ved 6mnd og 24%, 29% og 8% ved 9mnd (gj.snitt mnd 5.4, 5.8 og 3.6). ORR (95% CI) 21% (15-28%), 25%(19-32%) og 4%(2-9%). Som tidligere vist ble pembrolizumab også godt tolerert på denne pasientgruppen med få alvorlige bivirkninger.

Nivolumab

På ASCO og på SMR ble resultatene av langtidsoppfølging av ipilimumab (IPI) naive pasienter med utbredt malignt melanom behandlet med nivolumab (anti-PD-1/ NIVO) i en fase 1 studie (CA209-003) vist. Resultatene for 3 og 4 års OS ble presentert. Pasienter med utbredt melanom som hadde fått tidligere systemisk behandling (ikke IPI) var inkludert. De fikk 0.1, 0.3, 1, 3 eller 10 mg/kg Q2W for <= 96 uker. De ble evaluert for OS, PFS og PD-L1 uttrykk på cellemembranen ble evaluert retrospektivt. 107 pasienter fikk NIVO i forskjellige doser. 25% hadde fått > 3 typer behandling tidligere. 2 og 3 års overlevelsen var 48% (95% CI 38-57%), henholdsvis 41% (95% CI 31%-51%). 4 års overlevelsen var 35%. 34 av 107 pasienter (32%) hadde OR etter RECIST. Median varighet var 22.9 måneder. Data på PD-L1 uttrykk vil presenteres senere ²². Rebehandling med nivolumab etter behandlingstopp kan også gi sykdomskontroll (5 pasienter).

I CA209-066 presentert på SMR ble NIVO (3mg/kg IV Q2W) sammenlignet med DTIC (1000mg/m2 IV Q3W) som 1.linjes

behandling i en dobbeltblindet fase 3 studie. 1 års overlevelsen viste OS på 73% for NIVO og 42% for DTIC noe som resulterte i at studien ble avblinded. ORR (95% CI) viste 40% (33-47%) henholdsvis 14% (10-19%). PD-L1 status var ikke avgjørende for OS.

CA209-037 studien vist på SMR bekrefter som KEYNOTE-002 studien for pembrolizumab at NIVO etter IPI svikt gir respons. Her ble NIVO 3mg/kg IV Q2W randomisert mot DTIC 1000mg/m² IV Q3W eller carboplatin AUC 6 IV + paclitaxel 175 mg/m² Q3W. ORR (95 % CI) NIVO 32 % (24-41 %) og kjemoterapi 11 % (4-23 %). Det var respons uavhengig både av BRAF og PD-L1 status selv om det var noe bedre respons hos PD-L1 positive pasienter.

IPILIMUMAB-NIVOLUMAB kombinasjonsbehandling

På ASCO 2014 kom resultatene på overlevelse, responsvarighet og virkning etter BRAF mutasjonsstatus hos pasienter inkludert i en fase 1 studie med kombinasjonsbehandling av ipilimumab (IPI) og nivolumab (NIVO). 53 melanom pasienter som hadde fått ≤ 3 tidligere systemiske behandlingsregimer ble inkludert mellom 2009-2012. De fikk NIVO + IPI Q3W x 4 doser, fulgt av NIVO Q3W x 4. Etter uke 24 fikk pasienter, som ikke hadde progresjon og ikke hadde opplevd alvorlige bivirkninger, fortsette med NIVO + IPI Q12W x 8. De ble evaluert etter WHO + irRC. 1 og 2 års overlevelse var 82 % og 75 %. CR hos 9/53 (17 %). Det var ikke noe forskjell av effekt på pasienter med og uten BRAF mutasjon. Ved uke 36 hadde 42 % av pasientene over 80 % reduksjon i tumor byrde. DOR (duration of response) ikke nådd. 53 % av pasientene hadde grad 3/4 bivirkninger hvor lipase stigning var vanligst (13 %). Studien er utvidet med en ny kohort pasienter (siste pasient inkludert nov 2013) som får NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg Q3W x 4 fulgt av NIVO 3 mg/kg Q2W. Resultater vil bli rapportert senere ²³. På ESMO 2014 ble 3 års-overlevelsen rapportert til å være på 71 %.

IL-2

Resultater av biokjemoterapi (BC) med IL-2 for metastatisk melanom - retrospektiv

langtidsoppfølging av 100 pasienter ble vist på ASCO. Median oppfølgingstid var 9 år. Pasientene ble behandlet etter O'Day regimet med Temodal 150mg/m², 6 sykler med BC, avtakende doser IL-2 36-18-9-9 miu/day og vedlikeholdsterapi med IL-2 puls 108 miu/42 timer månedlig for 6-18 mnd. etter BC. 28 pasienter er fremdeles i live uten tegn til sykdom.

Dette kan være en aktuell terapi etter IPI svikt, men det trengs tilgang til intensiv overvåkning og leger med god kompetanse på denne type behandling.

I Danmark har man god erfaring med IL-2 behandling, hvor 16-17 % har respons og ca. 6 % har langvarig respons over år ²⁴. Behandlingen brukes i Danmark som 2.-linje etter IPI hos utvalgte pasienter.

INTRATUMORAL BEHANDLING T-VEC

OPTIM studien, en randomisert fase III studie med talimogene laherparepvec (T-VEC) vs. sc. GM-CSF for utbredt malignt melanom ble vist på ASCO ²⁵. T-VEC er en onkolytisk immunterapi utviklet fra herpes simplex virus type-1 og designet til å selektivt replikere i tumorer til å produsere GM-CSF for å fremme systemisk antitumor immune responser. 436 pasienter ble inkludert. ORR var 26 % med T-VEC (11% CR), henholdsvis 6% ORR med GM-CSF (1% CR). DRR (PR eller CR kontinuerlig for over 6 mnd. som starter ved 12 mnd.) var 16 % for T-VEC og 2 % for GM-CSF. Tolerabel toksisitet. OS var ikke statistisk signifikant. Fase 2 studie med T-VEC + IPI er i oppstartsfase.

Elektrokjemoterapi

På Radiumhospitalet har man nå fått utstyr og mulighet til elektrokjemoterapi for behandling av lokale svulster i hud-underhud som er vanskelig å fjerne kirurgisk og som kan gi pasientene et stort lokalt problem.

ADJUVANT BEHANDLING

På ASCO kom endelig foreløpige resultater på EORTC 18071 studien, en fase 3 studie med ipilimumab (IPI) vs. placebo for stadium 3 pasienter etter komplett reseksjon. IPI har god effekt på utbredt malignt melanom, og det store spørsmålet

var om det kunne virke forbyggende hos høyrisikopasienter etter operasjon. 951 pasienter med kutant melanom ble randomisert 1:1 for å få IPI 10 mg/kg eller placebo hver 3 uke 4 doser etterfulgt av vedlikeholdsbehandling hver 3 mnd. inntil 3 år, tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet. Primært endepunkt er PFS, sekundær endepunkt er OS, DMFS, AE profil og livskvalitet. Median oppfølgingstid var 2.7 år. RFS var median 17.1 mnd. for placebo og 26.1 mnd. for IPI. Grad 3-4 bivirkninger var GI (15.8 % vs. 0.8 %), hepatiske (10.6 % vs. 0.2 %) og endokrine (8.5 % vs. 0 % dette er høyere enn det man har sett tidligere). Av 471 som startet med IPI stoppet 245 pga. AE. 5 pasienter (1.1 %) døde pga. medikament relatert AE (3 med kolitt (2 perforasjoner), 1 myokarditt og 1 Guillain-Barre syndrom). RFS gevinsten var mindre enn forventet, men er statistisk signifikant. Regimet var som forventet toksisk, men AE'ene ble som regel greit håndtert etter kjente behandlings algoritmer. OS blir avgjørende for videre bruk. Ny fase 3 studie med IPI 3 eller 10 mg/kg vs. høydose IFN (E1609) rekrutterer pasienter.

BRIM-8 studien har rekrutteret også pasienter med vemurafenib vs. placebo, det samme gjorde COMBI-AD studien med dabrafenib+ trametinib vs. placebo. Studiene har avsluttet rekruttering.

Studier med PD-1 hemmere som adjuvant behandling er under planlegging og vil åpne Q4 2014/2015. Forhåpentligvis vil vi få adjuvant behandling som virker uten for mye bivirkninger om ikke altfor lenge.

Konklusjoner

Per i dag anbefales å gi IPI som 1.linjes behandling så sant ikke pasienten har rask sykdomsprogresjon og for stor tumorbyrde (LD $\leq$ x 2 ULN). PD-1 hemmere er spennende behandlingsalternativ, som både ser ut til å virke relativt raskt, er uavhengig av BRAF status og gir god effekt i kombinasjon med IPI og alene. FDA har allerede godkjent PD-1 hemmeren Pembrolizumab som 2.linjes behandling ved IPI svikt. Godkjenningen for Nivolumab er rett rundt hjørne for samme indikasjon. EMA godkjenning forventes på nyåret. I påvente av godkjenning har norske pasienter tilgang på behandling med PD-1 hemmeren

Pembrolizumab som ”compassionate use program” fra MSD, og neste år kommer studie med Nivolumab fra BMS på samme indikasjon. Ved rask sykdomsprogresjon og/eller stor tumorbyrde vurderes cellegift (DTIC/Temodal/Taxol-Carboplatin) eller BRAF +/- MEK hemmer hos de BRAF mutasjon positive pasientene både som 1. og 2. linjes behandling. Rollen til PDL-1 hemmere er ennå uklare, men prøves nå ut i forskjellige kombinasjoner. Resultatet på adjuvant behandling i EORTC 18071 studien var litt skuffende, spesielt pga. relativt høy toksisitet.

OS data blir avgjørende for videre bruk, og studier for å avklare dosering med evt. 3 mg/kg er underveis. Per i dag har vi ikke etablert adjuvant behandling, men satser på inklusjon i studier i førsterekke PD-1 hemmerne som kommer over nyttår.

Vi er ett skritt videre med kunnskap om melanom behandling, men fremdeles mangler det gode biomarkører spesielt på immunterapi. Med kombinasjonsbehandlinger vil nok kostnadene øke betraktelig og pasienter forventes å få flere linjer systemisk behandling, da blir det enda viktigere å finne rett behandling til den enkelte pasient.

Referanser:

- Geisler, J., et al. Malignant melanoma-diagnosis, treatment and follow-up in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen* **133**, 2154-2159 (2013).
- Davies, H., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* **417**, 949-954 (2002).
- Gray-Schopfer, V., Wellbrock, C. & Marais, R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* **445**, 851-857 (2007).
- Sosman, J.A., et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* **366**, 707-714 (2012).
- Chapman, P.B., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* **364**, 2507-2516 (2011).
- Menzies, A.M. & Long, G.V. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* **20**, 2035-2043 (2014).
- Ascierto, P.A., et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* **31**, 3205-3211 (2013).
- Hauschild, A., et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* **380**, 358-365 (2012).
- Flaherty, K.T., et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* **367**, 1694-1703 (2012).
- Long, G.V., et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* **371**, 1877-1888 (2014).
- Larkin, J., et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* **371**, 1867-1876 (2014).
- Johnson, D.B., et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK Inhibition (Trametinib) in Patients With BRAFV600-Mutant Melanoma Experiencing Progression With Single-Agent BRAF Inhibitor. *J Clin Oncol* **32**, 3697-3704 (2014).
- Hodi, F.S., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* **363**, 711-723 (2010).
- Robert, C., et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* **364**, 2517-2526 (2011).
- Schadendorf, D. Oral presentation (24LBA) at ECC 2013. (2013).
- Wolchok, J.D., et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* **369**, 122-133 (2013).
- Hamid, O., et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* **369**, 134-144 (2013).
- Topalian, S.L., et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* **366**, 2443-2454 (2012).
- Brahmer, J.R., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* **366**, 2455-2465 (2012).
- Brahmer, J.R., et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* **28**, 3167-3175 (2010).
- Robert, C., et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* **384**, 1109-1117 (2014).
- Topalian, S.L., et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* **32**, 1020-1030 (2014).
- Sznol, M. Blockade of the B7-H1/PD-1 pathway as a basis for combination anticancer therapy. *Cancer J* **20**, 290-295 (2014).
- Schmidt, H., et al. Subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha plus cisplatin with and without prophylactic cimetidine in patients with metastatic malignant melanoma: a phase II study. *Melanoma Res* **10**, 66-77 (2000).
- Kaufman, H.L. & Bines, S.D. OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma. *Future Oncol* **6**, 941-949 (2010).

Et blikk på utviklingen i gastrokirurgisk kreftbehandling de siste ti årene.



Kristoffer Lassen og Stig Norderval,
Gastrokirurgisk Avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
Tromsø

Det gastrokirurgiske fagfeltet har vært preget av en omfattende sentralisering og spesialisering i det siste tiåret. I samme periode er de tverrfaglige møtene (TFM) blitt obligatoriske og vi har fått strukturerte utrednings- og behandlingsløp (pakkeforløp) med definerte tidsfrister. Resultatene av behandlingen har fått øket oppmerksomhet fra pasienter og henvissende kolleger, noe som igjen har bidratt til øket interesse for resultatmåling i registre og for diskusjoner om detaljnivå og anonymitet i offentliggjøring av resultater og om hvilke kvalitetsmål som er viktige.

Taktisk har vi sett et øket fokus på multimodal behandling og på stratifisering av pasienter mht prognose og antatt behandlingsgevinst både med hensyn til overlevelse og livskvalitet. Vi har fortsatt svært begrensede tumormarkører til slikt bruk og er avhengige av kliniske og radiologiske karakteristika. Et viktig aspekt her er hvorvidt vi er årvåke nok overfor begreper som «nyttesløs behandling» (eng. *futility*), men vår oppfatning er at dette anerkjennes i økende grad.

Optimalisering av pasienten før kirurgi, samt utvikling og innføring av strukturerte, evidensbaserte protokoller

for perioperativ behandling har bidratt til fallende komplikasjonsfrekvens, kortere liggetid i sykehus og bedret resultat av kirurgisk behandling. Operativt er utviklingen dominert av laparoskopi som er blitt standard tilgang ved en rekke kreftoperasjoner. Robotassistert laparoskopi er kommet for å bli og er nyttig ved noen av de mest teknisk krevende inngrepene. For cancerte i helt tidlig stadium er det et økende fokus på endoskopisk behandling som kan spare pasienter for større kirurgiske inngrep. Dette er særlig aktuelt hos svært gamle eller hos pasienter med betydelig komorbiditet.

Sentralisering

Kreftkirurgien er sentralisert over de siste to tiårene, både formelt og uformelt. Det har vært en langvarig vitenskapelig debatt om gevinsten, og om hvor mange inngrep som utgjør vippepunktet kvalitetsmessig, men utviklingen har vært helt parallell i de fleste vestlige land. Denne sentraliseringen medfører øket institusjonsvolum for et mindre antall enheter. Videre skjer det innad i de enkelte institusjonene en ytterligere sentralisering i form av en subspecialisering av kirurgene. De teknisk mest krevende inngrepene søkes lagt over på få hender slik at volumet for den enkelte operatør går opp. Failture-to-rescue (FTR) er et begrep i økende bruk og beskriver institusjonens evne til å behandle de som gjennomgår alvorlige komplikasjoner og avverge dødsfall hos disse. FTR gjenspeiler naturlig nok mer av institusjonens kompetanse (bl.a. intensivbehandling) enn operatørens.

Resultater av behandlingen: Kvalitet

Det er et økende fokus på målbart resultat av behandlingen og på sammenligning mellom institusjonene. Pådrivere for dette har vært både pasienter og pasientorganisasjoner, fagmiljø og fagmyndigheter, media, eiere og politikere. Vi som arbeider med kvalitetsregistre opplever nå en sterk støtte for registerarbeid og for etablering av robuste, fornuftige og relevante

kvalitetsindikatorer. Dette arbeidet har i dag helt andre økonomiske og praktiske betingelser enn bare for ti år siden. Det er en rask og klar trend mot offentliggjøring av tall på navngitt institusjonsnivå. I England ble det sommeren 2013 offentliggjort mortalitetstall på kirurgnivå for aortakirurgi, noe som avstedkom betydelige og høyrøstede diskusjoner. I det påfølgende året er det kommet slike resultater for flere andre kirurgiske felt - så og si uten reaksjoner. Vi tror gode kvalitetsregistre er et avgjørende hjelpemiddel for å bedre pasientbehandlingen og at åpenhet om resultater er en sunn (og ustopkelig) utvikling. En forutsetning er naturligvis at forskjeller i pasientpopulasjonene fremkommer i slike offentlige rapporter. Det gastrokirurgiske miljøet har med dette for øyet utviklet Norsk Register for Gastrokirurgi (NoRGast) som startet opp inneværende år.

Multimodal behandling og tverrfaglige møter

Tverrfaglige møter er en utmerket læringsarena og utvilsomt nyttig for å få en diskusjon med innspill fra mange aktører. Det letter den praktiske flyten i de moderne utredningspakkene der det er blitt et fokus på tid og frister. De illustrerer også den nye virkeligheten: Kun de eldste, de mest svekkede og de med sykdom på et tidlig stadium kan oppleve kun å få kirurgisk behandling. Kreftbehandling i vårt felt er i utgangspunktet alltid multimodal i dag.

Like viktig som å planlegge kirurgi på pasienter som kan gjennomgå reseksjon med kurabelt siktemål er å legge opp et optimalt palliativt løp for de som ikke skal, eller ikke kan, opereres. For pasienter med kreft i øsofagus eller ventrikel (øvre GI), eller med kreft i lever, pancreas eller galleveier (HPB) vil dette gjelde over halvparten av dem vi får henvist; for noen grupper gjelder det opp mot 80 %. I disse områdene (Øvre GI og HPB) er gastrokirurgien dermed preget

av mye utredning og med reseksjon med kurativt siktemål bare for et mindretall. Alle skal imidlertid utredes og vurderes ved institusjoner som kan forestå kirurgien om dette er aktuelt. For kolorektalkirurgien er dette motsatt: Nesten alle pasientene gjennomgår kirurgi.

Meningsfull behandling?

Multimodal kreftbehandling er i dag langvarig og består ofte av et stort antall innleggelser og intervensjoner. Resultatene blir sakte bedre, men selv om bedre tolererte kjemoterapeutika, reduserte stråledoser og mini-invasiv kirurgi reduserer påkjenningen av den enkelte intervensjon, vil hele behandlingen samlet sett bli en stor belastning for pasienten. Å erkjenne dette, og se de reelle konsekvensene for den enkelte pasienten gjennom skogen av de små prosentpoengenes gevinst i meta-analysene, er en utfordring. Statistisk gevinst er noe annet en reell, klinisk gevinst og det er ikke alt som skal telles i uker eller måneder. Grenser tøyes hele tiden, og *skal* tøyes i utvalgte miljøer, men på en transparent og edruelig måte.

I forlengelsen av dette er skillet mellom begrepene *kurativ* og *palliativ* intensjon blitt så uklare at de nærmest har mistet sin verdi. Et stort antall pasienter får idag meningsfull og god behandling og lever i mange år også med en kreftsykdom som enten ikke har vært helt sanert eller som har residivert. Andre grupper gjennomgår vellykket radikal (*kurativ*) reseksjon i situasjoner hvor dette likefullt er assosiert med svært begrenset tre-års overlevelse.

Optimalisering og forbedret rekonvalesens

Erkjennelsen av risikofaktorer som røyking og dårlig lungefunksjon er langt fra nytt, men det nye er kjennskapen til at selv korte perioder med røykestopp og intensiv trening har signifikant effekt på tilhelingsevne og lungefunksjon også hos gamle pasienter. Selv intervaller så korte som de to-tre ukene

som i dag forløper fra diagnose til kirurgi kan brukes aktivt til å påvirke pasientens risikoprofil[1]. Strukturerede protokoller for evidensbasert, optimal perioperativ behandling er nå tilgjengelig for nesten alle de store operasjonsgruppene[2-6]. Slike protokoller gjør lite inntrykk i onkologien, en spesialitet oppstått i flysikkerhetens, retningslinjenes og dokumentasjonens tidsalder, men i kirurgien var dette på det nærmeste ukjent for femten år siden.

Den laparoskopiske revolusjonen

Mens denne teknikken avløste åpen kirurgi for cholecystektomi og fundoplikasjon allerede tidlig på nittitallet lå utviklingen innen kreftkirurgien etter. Dette skyldtes flere forhold, blant annet bekymring for onkologisk resultat. En rekke randomiserte studier ble gjennomført. Felles for disse var treg inklusjon, svært lav intern- og ekstern validitet (generaliserbarhet), og dårlige resultater i kontrollgrupper (åpen kirurgi), en naturlig følge av at problemstillingen er lite egnet for randomisert sammenligning[7]. Mer på tross av enn på grunn av disse studiene er landskapet nå fullstendig endret: I dag fullføres 66 % av colonkirurgien og 79 % av rektumkirurgien i Tromsø laparoskopisk. Det samme gjelder de fleste distale pancreasreseksjoner (corpus/hale), nesten halvparten av leverreseksjonene og for de siste to årene også en tredjedel av ventrikkelreseksjonene og 70 % av bukdelen av øsofagusreseksjoner. Opprinnelig var det mest fokus på at gevinsten ved laparoskopi først og fremst var et kortere postoperativ sykeleie. Med den parallelle utviklingen av åpen kirurgi er denne forskjellen kommet mer i bakgrunnen. Den utgjør fra 1-2 døgn (colon- og leverreseksjoner) til 3-4 døgn (rektum og ventrikkelreseksjoner). Viktigere i dag er at re-reseksjoner (særlig ved leverkirurgi) blir mye lettere da det knapt dannes adhesjoner, selve inngrepet blir lettere (bekkenbunnen) og undervisning fasiliteres (alle ser det samme på skjermen). Det er i tillegg data som tyder på at komplikasjonsraten faller,

at langtidsresultatet blir bedre og endog at overlevelse kan bedres (*K. Mortensen, under utarbeidelse*). Dette er data som er vanskelig å tolke fordi det er så mange andre faktorer som endres sammen med tilgang og teknikk (operatør- og institusjonsvolum, seleksjon på operatør og pasientvariabler, tidsperioder, bedret onkologisk behandling etc). Robotassistert laparoskopi er seneste (men sikkert ikke siste) skudd på stammen. Etter betydelig kontrovers om dokumentert nytte og om kostnadseffektivitet opplever én av oss (SN) dette i dag som et betydelig hjelpemiddel på de teknisk vanskeligste stegene ved rektumkirurgi.

Endoskopisk behandling

Utviklingen av utstyr har bidratt til raskt økende interesse for endoskopiske reseksjoner av mukosale lesjoner (Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi, TEM; Endoskopisk Mukosal Reseksjon, EMR og Endoskopisk Submukosal Disseksjon, ESD). Ikke-invasive lesjoner samt cancerte i tidlig stadium kan fjernes endoskopisk. Ikke så sjelden har vi for eksempel problemstillingen der en større, bredbasert polypp i rektum viser grov dysplasi. Vi vet at det i mange tilfeller skjuler seg en cancer i en slik polypp, og ved å fjerne denne radikalt med TEM eller ESD vil vi få eksakt histologisk diagnose. Dermed kan vi unngå unødvendig større kirurgi hos pasienter som viser seg ikke å ha cancer eller cancer i helt tidlige stadium og hvor denne behandlingen kan anses som kurativ. Denne metoden kan med noen begrensninger nå brukes i øsofagus, ventrikkel, duodeum, colon og rektum, og vil spare noen pasientgrupper for transabdominal reseksjon.

På samme måten som vi rutinemessig benytter rectal ultralyd under utredningen av lesjoner i rectum, er endoskopisk ultralyd (EUS) blitt et viktig adjuvans i diagnostikk og stadieinndeling av utvalgte lesjoner i øvre GI-traktus og i pancreas.

Kirurgien

For øsofagus og ventrikel er inngrepene som nevnt preget av den laparoskopiske revolusjonen. Diskusjonen om hvor mye pasientene tjener på utvidet lymfeknutetoilette er nok ikke avsluttet, men de siste studiene har ikke gitt støtte til utvidet reseksjon (D2). Mange vil allikevel ha dette som standard.

Mens laparoskopisk reseksjon av distale pancreas raskt er blitt etablert er denne tilgangen kun eksperimentell for proksimale tumores (Whipple). Vi har ikke forsøkt dette laparoskopisk i Tromsø. En liten (men økende) del av reseksjonene gjøres for premaligne cystiske lesjoner (IPMN og MCN). Komplikasjonsraten ved Whipple har falt markant over de siste 10-20 år og dette er etter hvert et rimelig trygt rutineinngrep. Økende erfaring med karrekonstruksjoner (v. porta/v. mesenterica superior) og begynnende bruk av downstaging kjemoterapi der tumor har kontakt med arterie (mesenterica superior/hepatica communis) har flyttet grensene for resektabilitet.

Leverreseksjonene er alt overveiende for colorektale metastaser og et mindretall for HCC. Langtidsresultatene vil stort sett gjenspeile seleksjon. Det er flere ikke-anatomiske reseksjoner enn for 10 år siden. Det skyldes både en erkjennelse av at fri rand er nok (det trengs ikke ytterligere margin) og at man ønsker å spare mest mulig parenkym da pasientene ofte har fått levertoksisk kjemoterapi. Over halvparten av disse inngrepene gjøres laparoskopisk hos oss. Re-reseksjoner blir vanligere og det brukes teknikker for å øke gjenstående funksjonelt levervolum for å kunne gjennomføre reseksjoner (bl.a. portvenembolisering, PVE). Leverreseksjon tåles stort sett godt og har lav morbiditet - også ved re-reseksjoner. For HCC med levercirrhose er transplantasjon svært god behandling og donortilgangen i Norge gjør dette til et høyst reelt tilbud. Termisk destruksjon (ablasjon) av svulster i lever med radio- eller mikrobølger er blitt et nyttig tilbud til utvalgte pasienter med lesjoner under 3 cm i diameter som av forskjellige grunner ikke er egnet for reseksjon. Langtidsresultatene begynner å komme og tyder på at vellykket ablasjon kan sammenlignes med reseksjon.

Operasjon for colorectal cancer (CRC) i Tromsø er i utgangspunktet laparoskopisk. Parallelt med innføringen av denne teknikken har vi opplevd en betydelig reduksjon i komplikasjoner samtidig som de onkologiske "kvalitetsmål" som antall høstede lymfeknuter og kvaliteten på mesorectum i resektatet er minst like god som ved vår åpen kirurgi (K. Mortensen, under utarbeidelse). Ved rectumkirurgi har det vært et sterkt fokus på total mesorectal eksisjon (TME) for å redusere risikoen for lokale residiv. Denne teknikken har sammen med preoperativ bestråling hos om lag halvparten av pasientene ført til en reduksjon av lokale residiv fra 15% til 5% i Norge.

Ved vårt sykehus fikk vi Da Vinci-robot i 2012. Innen gastrokirurgien benytter vi den ved rektuminngrep (lav fremre reseksjon, rektumamputasjon og avanserte bekkenbunnsinngrep sammen med gynekologene). Metoden har en læringskurve som fordrer regelmessig bruk og er holdt på få hender for å sikre volum og kvalitet. Den gjør oss i stand til lettere å gjennomføre kirurgi dypt i bekkenet, og robot er i 2014 brukt ved 44 % av de laparoskopiske rektumreseksjonene hos oss.

På samme måte som total mesorektal eksisjon har endret rektumkirurgien, er det nå et sterkt fokus på total mesokolisk eksisjon ved koloncancer-kirurgi[8]. Dette stiller større krav til kirurgisk nøyaktighet ved kolnreseksjoner. Laparoskopisk teknikk egner seg godt for slik opplæring, siden det nå eksisterer rikelig med demonstrasjonsvideoer. Det forventes at total mesokolisk eksisjon vil bidra til ytterligere bedring av overlevelse etter koloncancer.

Behandling av metastatiske lesjoner

Det alt overveiende er reseksjon av levermetastaser med colorektalt eller neuroendokrint utgangspunkt (se over). Termisk destruksjon (ablasjon) av levermetastaser kan gjøres perkutant ved alle universitetssykehusene. Det er en forsiktig glidning mot å vurdere begrenset leveraffeksjon ved annet origo.

Peritonektomi med intraabdominal applikasjon av kjemoterapi (HIPEC) og levertransplantasjon er potensiell kurativ behandling som tilbys få og svært selekterte

pasientgrupper med metastatisk sykdom til disse organene. Begge disse tilbudene er sentralisert til OUS.

Reference List

1. Fearon KC, Jenkins JT, Carli F, Lassen K: Patient optimization for gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg* 2013, 100:15-27.
2. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schafer M, Parks RW, Fearon KC, Lobo DN, Demartines N, Braga M, Ljungqvist O, Dejong CH: Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *World J Surg* 2013, 37:240-258.
3. van Dam RM, Hendry PO, Coolsen MM, Bemelmans MH, Lassen K, Revhaug A, Fearon KC, Garden OJ, Dejong CH: Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 2008, 95:969-975.
4. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schafer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K: Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Br J Surg* 2014, 10.
5. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J: Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012, 31:801-816.
6. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O: Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) society recommendations. *Clin Nutr* 2012, 31:783-800.
7. Lassen K, Høye A, Myrmet T: Randomised Trials in Surgery: The Burden of Evidence. *Rev Recent Clin Trials* 2012, 7:244-248.
8. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perakis A, Finan PJ, Quirke P: Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010, 28:272-278.

Annonce

«Spacer» mellom rectum og prostata: presentasjon av en teknologi.

Av Christoph Müller, Spesialist i onkologi,
Senter for kreftbehandling, Sørlandet Sykehus,
Kristiansand



Strålebehandling for cancer prostatae og rectumdose

Å flytte på et risikoorgan kan være en strategi for å redusere uønsket strålebelastning. For en liten gruppe pasienter vil det være en forutsetning for å kunne gi ekstern høydosert strålebehandling i det hele tatt.

Prostata og rectum skilles av Denonvilliers fascie. Det er relativt enkelt å etablere og utvide et rom mellom fascie og rectumveggen ved injeksjon av saltvann og mer langvarig ved injeksjons av polymeriserende geler eller implantasjon av en ballong. Slike systemer er i dag kommersielt tilgjengelig ^{1,2}.

Ved kurativ strålebehandling av prostatakjertelen får den fremre rectumveggen en høy stråledose og kan bli varig strålenskadet. Med konformal eller intensitetsmodulert stråleplanlegging og gullmarkører i prostata for image guiding (IGRT), kan dosebelastningen som regel holdes innenfor akseptable grenser og risikoen for plagsom stråleindusert kronisk proctitt er mindre enn 5 % ³. Men noen pasienter vil ha uheldige anatomiske forhold i bekkenet med manglende perirectal fett, liten rektumvolum og vesikler som legger seg rundt rektum. Stråleterapeuten og pasienten stilles da for et valgt enten å godta en høy dose mot en større del av rectumveggen (og dermed høyere risiko for rectumskade) eller velge en alternativ behandling. For noen pasienter kan det være et reelt alternativ å velge prostatektomi eller høydoserat brachyterapi. For andre vil det dessverre være kontra indisert av forskjellige årsaker.

For et par år siden hadde jeg en slik samtale med en av min pasienter. Han måtte informeres om at vi regnet med en betydelig risiko for stråleproctitt til tross for optimalisert doseplanlegging (inkludert en IMRT plan med knappe marginer). Han var da litt over 70 år og ved god helse. Palpatorisk var prostatakjertelen upåfallende, men multiparametrisk MR viste en betydelig infiltrasjon av den høyre sædblæren. Gleason score var 4+3=7b og PSA 8. Laparoskopisk lymfeknutestaging var negativ. Høydoserat brachyterapi var kontra indisert på grunn av omfattende vesikkelinfiltrasjon og urologen avviste radikal prostatektomi på grunn av risiko for ufrie marginer. Prostatektomi ville nesten sikkert ha medført behov for postoperativ strålebehandling, en kombinasjonsbehandling som pasienten ikke var interessert i. I stedet for kom han etter en kort betenkning tilbake med forslag om en spacer injeksjon. Han er tilstrekkelig

velstående og var innstilt på å betale for prosedyren dersom jeg ville støtte forslaget. Men dette hadde jeg da ikke hørt om før.

Spacer

Tanken om flytte prostata bort fra rectum er enkelt og fulgt av flere grupper ⁴⁻⁸. Jeg kjenner i dag til to systemer på markedet, et polyethylenglycol basert gel (SpaceOARTM System,

Augmenix, Waltham, MA, USA ¹) og et ballong-implantat (BioProtect, Kfar-Saba, Israel ²). Det foreligger en rekke publikasjoner som dekker effekt, sikkerhet og forskjellige indikasjoner (primær ekstern strålebehandling, brachyterapi og adjuvant strålebehandling men antall pasienter i disse serier er lav. Jeg beskriver her data fra bruk av SpaceOARTM gel. Ballongimplantasjon er litt mer invasiv fordi det krever en liten hudsnitt og dilatasjon men vil for øvrig gi et lignende resultat.

Injeksjon av et spacer gel kan gjennomføres på en dagkirurgisk enhet i en kort og enkel prosedyre. Det kreves narkose. Under transrektal ultralyd kontroll injiseres en saltvanns mellom rectum og prostata. Dersom dette er vellykket settes en bifasisk gel gjennom den sammen nålen. Blandingen polymeriserer innen fem minutter etter injeksjon. Gelputen er stabil i 3 måneder og resorberes innen 6 måneder uten rest ⁷. Song et al viste at avstanden mellom rectum og prostata økte med minst 7,5 mm i 50/52 pasienter og V70 (volumet som får en dose på minst 70Gy) til rectum ble redusert med over 25% (i gjennomsnitt 8 Gy dosereduksjon) ⁸. Toleransen for strålebehandlingen med spacer er meget god ⁹. Kontraindikasjoner mot spacer implantasjon er lokale forhold som affiserer perirectum (boks).

Det er viktig å presisere at det bare finnes publikasjoner som omhandler pasienter med svulster i klinisk stadium T 1-2. Lateral ekstrakapsulær infiltrasjon eller vesikkelinnvekst utelukker ikke implantasjonen, som gjennomføres regelmessig også for T3 a/b cancer f. eks. Heidelberg (muntlig kommunikasjon, dr Gencay Hatiboglu). Implantasjon av en spacer krever T staging med multiparametrisk MR og bildene må vurderes av implanterende urolog før henvisning.

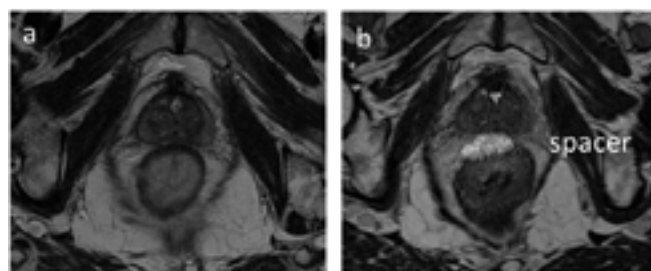
Prisen for denne i prinsippet enkle teknologien utelukker bredt anvendelse. OAR spaceren selges uten moms for 1900 € og Bio Protects Ballong implantat koster ca. 1500 €. Kostnader for prosedyren, ev. reise og opphold tilkommer. Utenlandsavdelingen ved Oslo Universitetssykehus dekket, etter forhåndssøknad, implantasjonen for to pasienter ved Universitetsklinikken i Heidelberg.

Vellykket

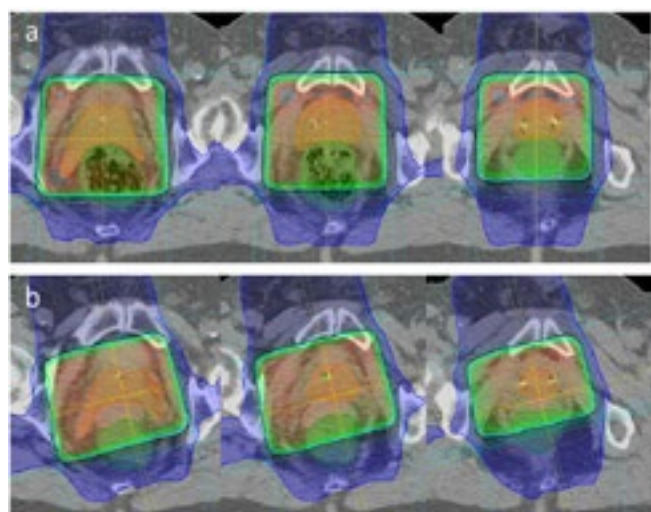
Jeg må takke min pasient for forslaget. Han har gitt meg tillatelse til å gjenfortelle historien hans. MR bildene ble på forhånd drøftet med dr Hatiboglu i Heidelberg. Implantasjon av spaceren var ukomplisert og spaceren ga forventet volumeffekt (figur1). Estimert rectumdose var betydelig lavere etter spacerimplantasjon (figur 2). Det ligger 5 måneder mellom de to planseriene og prostatakjertelen forandret form og volum noe i denne tiden. Det var fortsatt ikke mulig å strålebehandle begge vesikler til 74 Gy. Venstre vesikkel ble behandlet opp til 60 Gy. Høyre vesikkel og prostata ble boostet til en totaldose på 74 Gy. En slik plan hadde vært umulig uten spacer, men økt avstand mellom prostata og rectum gjorde det mulig å gjennomføre behandlingen. I dag ligger behandlingen 1,5 år tilbake. Pasienten har fram til nå ikke opplevd vesentlig stråleindusert toksisitet og har bevart en normal rektumfunksjon.

Referanser:

1. <http://www.augmenix.com/products/spaceoar/>
2. <http://www.bioprotect.co.il/>
3. Widmark A, Klepp O., Solberg A. et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9660): 301-8
4. Wilder RB, Barme GA, Gilbert RF, et al. Cross-linked hyaluronan gel reduces the acute rectal toxicity of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77(3): 824-30
5. Noyes WR., Hosford CC., Schultz SE., et al Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(5): 1918-22
6. Melchert CI, Gez E, Bohlen G, et al. Interstitial biodegradable balloon for reduced rectal dose during prostate radiotherapy: results of a virtual planning investigation based on the pre- and post-implant imaging data of an international multicenter study. *Radiother Oncol.* 2013 Febr; 106(2): 210-4
7. Hatiboglu G, Pinkawa M, Vallée JP, et al. Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy. *BJU Int.* 2012; 110: E647-52
8. Song DY, Herfarth KK, Uhl M et al., A multi-institutional clinical trial of rectal dose reduction via injected polyethylene-glycol hydrogel during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: analysis of dosimetric outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87(1): 81-7
9. Uhl M, Herfarth K, Eble MJ, et al. Absorbable hydrogel spacer use in men undergoing prostate cancer radiotherapy: 12 month toxicity and proctoscopy results of a prospective multicenter phase II trial. *Radiat Oncol.* 2014 Apr 24;9:96



Figur 1: T2 vektet MR bilde av prostata før (a) og etter (b) implantasjon av spacer.



Figur 2: Doseplan før (a) og etter (b) implantasjon av spacer. 65 Gy isodose i svart, like utenfor den grønne linjen.

Kontraindikasjoner for bruk av en spacer:

- Inflammatorisk tarmsykdom
- Kronisk prostatitt
- Perianal sykdom
- Pelvis kirurgi inkl. cryoterapi
- Tumorinfiltrasjon av rectumvegg

Norsk gastrointestinal cancer gruppe colorectal (NGICG-CR)

Av Marianne Guren

Norsk gastrointestinal cancergruppe (NGICG) består av et styre, og av 3 faggrupper. Faggruppen NGICG-ØV arbeider med øsofagus- og ventrikkeltumor, NGICG-HPB arbeider med lever-, galle- og pancreascancer, mens NGICG-CR arbeider med colorectal cancer. I tillegg til å være faggruppe for colorectal kreft, er den også referansegruppe for Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft (Colorectalcancerregisteret). Faggruppen består av gastrokirurger og onkologer fra hver helseregion, samt patolog, gastroenterolog, radiolog og representanter fra Kreftregisteret.

Etter oppdrag fra Helsedirektoratet har NGICG-CR utarbeidet et Handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft. Dette ble utgitt i 2010, og det har senere



vært revidert to ganger. Tredje revisjon er ferdig fra NGICG-CR, og skal vurderes av Helsedirektoratet før den blir publisert. Oppdatert handlingsprogram ligger på Helsebibliotekets nettsider <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm>.

Det arbeides med et nasjonalt handlingsprogram for analcancer, etter oppdrag fra Helsedirektoratet. Det blir sannsynligvis publisert i 2015.

Colorectalcancerregisteret lager årsrapport, som omfatter utredning, diagnostikk og behandling av alle pasienter med tykk- og endetarmskreft i Norge. Årsrapporten beskriver trender over tid, og resultater av behandling som residivrate og overlevelse. En del parametre rapporteres på sykehusnivå. Årsrapporten ligger på Kreftregisterets nettsider <http://kreftregisteret.no/no/Registre/Kvalitetsregistre>.

For å ha nasjonale data av høy kvalitet er det viktig at alle tilfeller av tykk- og endetarmskreft meldes til Kreftregisteret. Meldeskjema for tykk- og endetarmskreft ligger sammen med skjema for andre kreftformer på KREMT – Kreftregisterets elektroniske meldetjeneste.

Flere av medlemmene i NGICG-CR har i høst vært involvert i arbeidet med å utarbeide Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft, i regi av Helsedirektoratet. Pakkeforløpet skal implementeres i januar 2015.

Det pågår tre doktorgradsarbeider med data fra Colorectalcancerregisteret. I Stavanger pågår et arbeid der de undersøker resultater etter behandling for coloncancer, i Trondheim pågår et arbeid som fokuserer på tidlig endetarmskreft og kirurgisk teknikk, og i Oslo pågår et arbeid for å se på effekten av strålebehandling.

Mer informasjon om NGICG finnes på <http://ngicg.no>.

Annonce

Annonce

Cand.med. Harald Bull Ragnum disputerte for PhD-graden ved Universitetet i Oslo den 18. juni 2014. Tittelen på avhandlingen var "Hypoxia in prostate cancer: Gene expression profiling in relation to disease aggressiveness and treatment interventions:

"Svulsthypoksi ved prostatakraft"

Hovedveileder: Forsker Heidi Lyng, OUS, Radiumhospitalet. Medveiledere: Professor Anne Hansen Ree, Akershus Universitetssykehus, samt Professor Kjersti Flatmark og Overlege Wolfgang Lilleby, begge OUS, Radiumhospitalet.



Svulsthypoksi er en velkjent utfordring innen stråleterapi og er assosiert med behandlingsresistens ved en rekke kreftsykdommer. I denne avhandlingen studerte vi svulsthypoksi ved prostatakraft, der behandlingsresistens kan utgjøre et problem og behovet for prognostiske markører er stort.

Pasienter med prostatakraft henvist til prostatektomi fikk infundert en markør for svulsthypoksi dagen før operasjon. Under veiledning fra preoperativ MR-undersøkelse tok vi biopsier fra indekstumor rett etter operasjon og undersøkte genuttrykket på mRNA-nivå ved bruk av mikromatriseteknologi. Genuttrykket i de hypoksiske svulstene var assosiert med tegn på aggressiv sykdom som lymfeknutemetastaser ved operasjonstidspunktet. I tillegg hadde pasienter i en separat pasientkohort redusert overlevelse uavhengig av kjente prognostiske markører ved høyt uttrykk av de hypoksiasosierte genene.

Hypoksi-induserbar faktor 1 (HIF1) er et protein som er viktig for den cellulære responsen til hypoksi, ved blant annet å regulere genuttrykket. Vi fant at uttrykket av dette proteinet, og genene det styrer, var nedregulert i dyremodeller for androgen deprivasjon. Vi studerte også hvordan genuttrykket og strålefølsomheten i prostatakraftcellelinjer endret seg ved eksponering for histon-deacetylase-hemmeren (HDAC-hemmeren) vorinostat. Vorinostat økte effekten av stråling i den mest stråleresistente cellelinjen, også ved bestråling under eksperimentelle hypoksiske betingelser.

Våre resultater kan forhåpentligvis bidra til et nytt prognostisk verktøy ved prostatakraft. Strålesensitiverende behandling med HDAC-hemmere er lovende, men resultatene våre må bekreftes i *in vivo*-modeller.

Bente Sandvei Skeie disputerer fredag 20. juni 2014 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen:

”Gamma Knife Surgery for Intracranial Tumours – Clinical and Experimental studies”



Arbeidet omhandler hjernesvulster behandlet med gammakniven/strålekniven. Hun har sett på resultat og nytteverdi av slik behandling med spesielt fokus på svulster som er regnet for å være lite følsomme for vanlig stråleterapi og der lokalisasjonen i hjernen medfører at konvensjonell kirurgisk behandling medfører stor risiko eller er umulig. Skeie

har spesielt studert «godartede» hjernehinnesvulster med vanskelig lokalisasjon, tilbakefall av ondartede primære hjernesvulster (glioblastom) og hjernemetastaser fra føflekkreft og tykktarmskreft. Hun har vist at gammaknivbehandling er effektivt og trygt for alle disse svulstene og at pasientenes livskvalitet opprettholdes etter behandlingen.

Videre omhandler avhandlingen laboratoriearbeid der hun har utviklet en rottemodell for behandling av hjernesvulster i strålekniven med det formål å kunne finne metoder for å øke effekten av denne behandlingen. Hun har i denne modellen medikamentelt øket strålefølsomheten for ondartede hjernesvulster (glioblastom) behandlet med denne metode. Dette har ledet til en søknad om klinisk utprøving av medikamentet som allerede er godkjent for bruk hos pasienter med andre lidelser, og der en har godt håp om at det også relativt raskt vil kunne komme til nytte for pasienter med hjernesvulster.

Personalia

Bente Sandvei Skeie er født i 1971. Hun fullførte medisinstudiet i 1997, har vært ansatt ved nevrokirurgisk avdeling siden 1999 og ble spesialist i nevrokirurgi i 2005. Doktorgradsarbeidet utgår fra Institutt for klinisk medisin, K1 og er utført under veiledning fra professor Per Øyvind Enger ved Institutt for Biomedisin ved Det medisinske -odontologiske fakultet og Paal-Henning Pedersen ved Institutt for klinisk medisin.

Bjørnar Gilje disputerer fredag 20. juni 2014 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen: “Disseminated tumor cells in bone marrow from breast cancer patients – methods for detection and clinical implications”.

Beinmargsanalyser gir bedre klassifisering av brystkreft



Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner. Medisinske fremskritt som følge av intensiv forskning de seneste årene har bidratt til at dødeligheten nå er i ferd med å reduseres. Omfattende bruk av cellegift, hormonbehandling, strålebehandling og biologisk behandling bidrar til å forhindre tilbakefall.

Med dagens diagnostikk er det imidlertid ikke mulig å identifisere alle som får tilbakefall. Samtidig vil mange som i dag får tilleggsbehandling etter kirurgi sannsynligvis klare seg bra også uten slik behandling.

Nyere forskning har vist at påvisning av kreftceller i beinmarg er forbundet med høyere risiko for tilbakefall av brystkreft. Det er likevel mange spørsmål som er ubesvart med tanke på hvordan beinmargen skal analyseres og hvordan resultatene skal brukes i tilpasningen av moderne brystkreftbehandling.

Bjørnar Gilje viser i sin avhandling at kreftceller kan påvises indirekte fra beinmargsprøver ved påvisning av spesifikke genprodukter som normalt ikke er tilstede i beinmarg. Funn av mRNA-markørene KRT19, TWIST1 og hMAM er forbundet med dårligere langtidsprognose etter kurativ brystkreftbehandling. Resultatene av beinmargsanalysene er så sammenlignet med graden av celledeling i morsvulsten. Resultatene viser at både funn av disse mRNA-markørene i beinmarg og graden av celledeling har betydning for tilbakefall av brystkreft. Påvisning av kreftceller i beinmarg ved såkalt PCR-basert (molekylærbiologisk-basert) teknikk er videre sammenlignet med påvisning av intakte celler ved automatisert mikroskopi. Vi finner interessante forskjeller mellom de to metodene, der den PCR-baserte metoden identifiserer flere kvinner med positive funn i beinmarg.

Dette arbeidet bidrar til økt forståelse for hvordan beinmargen fungerer som et organ hvor kreftceller kan leve videre i lengre tid etter at morsvulsten er fjernet fra kroppen. Analyse av beinmarg hos brystkreftpasienter kan således forbedre klassifiseringen av brystkreft og muliggjøre en mer presis behandling.

Cand.med. Solveig Roth Hoff (Institutt for Kreftforskning og molekulærmedisin, NTNU) disputerte for PhD graden i klinisk medisin ved Ålesund sjukehus 13.11.13.

Radiologiske og epidemiologiske sider ved brystkreft



Brystkreft er den vanligste årsaken til kreft og kreftdød hos kvinner i hele verden. Mange vestlige land har derfor screeningprogram der målsetningen er å redusere brystkreftdødelighet. Det norske Mammografiprogrammet gir kvinner i aldersgruppen 50-69 år tilbud om mammografiscreening annethvert år. Denne avhandlingen fokuserer på kvalitet og oppmøte i Mammografiprogrammet, basert på resultater fra fylkene Møre og Romsdal (M&R) og Vestfold.

Hvis man regransker diagnostiske bilder og tidligere screeningbilder av kvinner som har fått påvist brystkreft ved screening eller i intervallet mellom to screeningrunder (intervallkreft), vil det i noen tilfeller være tegn til kreft også på de tidligere bildene. Disse tilfellene kan klassifiseres som «oversette». Det er ikke oversett kreft i juridisk forstand, da regranskning er en kunstig situasjon der informasjon om den senere påviste svulsten er tilgjengelig når man vurderer de tidligere screeningbildene. Informasjon om mammografifunn hos slike oversette tilfeller gir likevel kunnskap som kan bidra til å heve kvaliteten på screeningtyding i fremtiden. Selv om digital teknikk gradvis har erstattet analog teknikk i mammografiscreening, mangler man regranskingsstudier på oversett kreft ved bruk av digital teknikk. Avhandlingen inneholder resultat fra to regranskingsstudier med 130 tilfeller av intervallkreft og 209 tilfeller av screeningpåvist kreft fra analog og digital mammografi i M&R og Vestfold. Prosentdel oversett intervallkreft var 30% ved analog og 33% ved digital teknikk, mens tilsvarende tall for oversett screeningpåvist kreft var henholdsvis 21% og 20%. Hoff fant en tendens til at asymmetri var et vanligere mammografifunn og mikrokalk et sjeldnere mammografifunn ved tilfeller som var oversett ved digital teknikk sammenlignet med analog teknikk. Overgang fra analog til digital teknikk i mammografiscreening har derfor ikke redusert utfordringen med oversett kreft, men kan ha endret hva slags mammografifunn som er vanskelige å oppfatte og/eller tolke.

Den tredje studien i avhandlingen omfatter symptomfri brystkreft utenfor et organisert screeningprogram. Oppmøtet i Mammografiprogrammet i M&R er lavere enn landsgjennomsnittet mens intervallkreftrenten er noe høyere enn anbefalt. Man regner med at brystkreft påvist utenfor programmet har dårligere prognose. Et lavt oppmøte og en høy intervallkreftrente gir derfor grunn til uro over hvorvidt programmet vil kunne oppnå målsetningen om redusert brystkreftdødelighet. Hoff har analysert hvordan alle 50-70 år gamle kvinner bosatt i M&R fikk påvist brystkreft i 2002-2008. Hun fant at 32% av brystkrefttilfellene hos kvinner som ikke tok del i Mammografiprogrammet og 20% av intervallkrefttilfellene likevel var symptomfrie med like gode prognostiske faktorer som screeningoppdaget brystkreft i programmet. Den viktigste metoden for påvisning av symptomfri kreft utenfor programmet var screening ved private institutt. Da det foregår «screening» også utenfor Mammografiprogrammet, er det nødvendig med individdata om påvisningsmetode for alle brystkrefttilfeller. Mangel på slik informasjon kan medføre en underestimert av den reduksjon i brystkreftdødelighet som kan tilskrives deltagelse i et screeningprogram.

Cand.med. Marit Synnøve ved Institutt for klinisk medisin forsvarte sin avhandling for graden ph.d. (philosophiae doctor):

Risk and intervention in early breast cancer: Studies of primary tumour and disseminated tumour cells



I avhandlingen "Risk and intervention in early breast cancer: Studies of primary tumour and disseminated tumour cells," har lege Marit Synnøve funnet at påvisning av enkeltstående kreftceller i benmargen hos pasienter med tidlig brystkreft

potensielt har klinisk nytteverdi som et monitoreringsverktøy for mikroskopisk restsykdom og som en surrogatmarkør for behandlingsrespons. I en studie med 1121 brystkreftpasienter i tidlig stadium, ble analyse av kreftceller i benmarg benyttet som markør for identifisering av pasienter med høy risiko for tilbakefall etter standard cellegiftbehandling. Pasienter med kreftceller i benmargen fikk tilleggsbehandling med en annen type cellegift (docetaxel). Etter docetaxel forsvant kreftcellene i benmargen hos majoriteten av pasientene.

Resultatene taler også for at en kombinert bruk av flere prognostiske faktorer i primærsvulsten i brystet kan identifisere en spesielt god prognosegruppe, dvs pasienter som sannsynligvis ikke har behov for den cellegift og-/eller hormonbehandling som i dag gis rutinemessig etter avsluttet kirurgisk behandling.

Utgangspunktet for avhandlingen var behovet for å forbedre den prognostiske klassifikasjonen av pasienter med tidlig brystkreft. Det er behov både for å identifisere pasienter med høy risiko for tilbakefall som trenger effektiv tilleggsbehandling, og for bedre metoder til å identifisere pasienter med meget god prognose som ikke har behov for cellegift/hormonbehandling. I dag mottar mange en cellegift/hormonbehandling de ikke trenger, med den risiko for korttids- og/eller langtidsbivirkninger som slik behandling medfører.

I avhandlingen avdekkes forøvrig en heterogenitet innen populasjonen av de enkeltstående kreftcellene. Funnene tyder på at denne heterogeniteten både har biologisk og klinisk relevans, hvilket belyser viktigheten av en videre biologisk karakterisering av disse cellene.

Målfrid Mangrud disputerer torsdag 5. juni 2014 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen:

”Identification of patients with high and low risk of progression of urothelial carcinoma of the urinary bladder stage Ta and T1”



Kreft i urinblæren er den fjerde hyppigste krefttypen blant norske menn og noe mindre hyppig blant kvinner. I Norge får hvert år i underkant av 1500 personer denne diagnosen. Valg av behandling og oppfølging av disse pasientene hviler i stor grad på mikroskopisk vurdering av svulstvevet, men vurderingen kan være vanskelig. I tillegg til å vurdere type blærekreft og hvor dypt inn i blæren svulsten vokser vurderes grad, noe som ideelt skal kunne si noe om risiko for tilbakefall og sykdomsprogresjon. Denne avhandlingen har sammenlignet de to mest brukte graderingssystemene for blærekreft og vurdert måter for å forbedre systemene med tanke på vurdering av prognose, slik at flere pasienter kan unngå over- eller underbehandling.

I Norge i dag brukes to graderingssystemer, et fra 1973 og et fra 1998 (implementert i WHOklassifikasjonen i 2004). Man mente at det nye systemet var bedre reproducerbart enn det tidligere brukte, men senere sammenligningsstudier har kommet til sprikende konklusjoner. I sitt doktorgradsarbeid har Mangrud vist at det kun er minimal forskjell på de to systemene med tanke på reproducerbarhet og prognostisk verdi.

Videre ble de to systemene vurdert med tanke på om individuelle kriterier, som f.eks. kjernestørrelse, kjempekjerner, celledelingsfrekvens og svulstens vekstmønster, var reproducerbare og hvorvidt disse kunne si mer om svulstens utviklingspotensial. Studien understreker at vurderingen av denne typen svulster er vanskelig; bare ett av 22 kriterier var godt reproducerbart (tilstedeværelse av kjempekjerner). I tillegg var kun ett av de andre kriteriene prognostisk. Avhandlingen vurderte også bruk av biomarkører for celledelingsfrekvens. Telling av mitoser viste seg å ha en noe høyere prognostisk verdi enn de to etablerte graderingssystemene.

Resultatene i avhandlingen inneholder viktig informasjon om reproducerbarhet og prognostisk verdi av gradering av blærekreft og kan bidra til videre utvikling av disse systemene.

Personalia:

Målfrid Mangrud (1976) er oppvokst på Hamar og avla medisinsk embetseksamen ved Universitetet i Liverpool, Storbritannia, i 2002. Hun gjennomførte spesialistutdanning i patologi ved Sykehuset Innlandet, Lillehammer, og Stavanger universitetssjukehus, og arbeider nå som overlege ved Avdeling for patologi, Sykehuset Innlandet. Doktorgradsarbeidet er utført ved Avdeling for patologi, Stavanger universitetssjukehus, med veiledere dr. Emiel Janssen og professor Jan Baak.

Crina Elena Tiron disputerer fredag 20. juni 2014 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen:

”The Role of the Axl Receptor Tyrosine Kinase in Breast Cancer”



Brystkreft er den vanligste krefttypen hos kvinner og kommer som nummer to når det gjelder dødelighet, nest etter lungekreft. 90 prosent av dødsfallene skyldes metastaser, som er spredning av kreftceller fra den opprinnelige kreftsvulsten (tumor). Disse kreftcellene vil så danne nye tumorer. Det er derfor viktig å forstå de molekylære mekanismene for denne prosessen, slik at man kan hindre at dette skjer.

Tiron har i sitt doktorgradsarbeid hatt hovedfokus på Axl, en reseptor tyrosine kinase (RTK) som viser seg å ha betydning for mange typer kreft, deriblant brystkreft. Hun har undersøkt hvilken rolle Axl har i dannelsen av tumorer og påfølgende metastaser samt sammenhengen mellom reseptoren Axl og genregulering.

Arbeidet i avhandlingen viser at Axl-reseptoren i brystkreftceller er korrelert med dårligere prognose. Inhibering av Axl medfører en hindring av brystkreftceller sin evne til å spre seg til andre organer. Det er vist at Axl er påvirket av tumorcellene sine omgivelser, som fører til signalveier som er nødvendig for tumordannelse og tumorspredning. Hemming av Axl kan være en ny mulighet til å utvikle nye medikamenter mot brystkreft.

Personalia

Crina Tiron (f. 1977) er opprinnelig fra Romania og har fullført sin mastergrad i biologi ved University Alexandru Ioan Cuza, Iasi, Romania. Hun har i perioden 2008 - 2014 vært stipendiat ved Institutt for biomedisin, finansiert av Universitetet i Bergen. Veileder har vært professor James B. Lorens.

Annonce

Fremskritt i moderne onkologisk behandling har ført til flere langtidsoverlevende. Dette har igjen ført til økt oppmerksomhet rettet mot senskader etter kreftbehandling. Et organ som er utsatt for senbivirkninger, er hjertet. Både strålebehandling og kjemoterapi virker kardiotoxisk. Antrasykliner og trastuzumab er legemidler som begge er kjent for å negativt påvirke venstre ventrikkelfunksjon og dermed øke faren for utvikling av klinisk hjertesvikt. Kardiale bivirkninger kan gi redusert livskvalitet og føre til at den onkologiske behandlingen utsettes eller må avbrytes. Det finnes i dag ingen retningslinjer med tanke på forebygging av hjertesvikt hos kreftpasienter under pågående adjuvant behandling. Ved Akershus Universitetssykehus gjennomføres det en randomisert placebokontrollert, dobbeltblind studie hos tidlig opererte brystkreftpasienter for å se om hjertesvikt som følge av antrasykliner, trastuzumab og stråling kan forebygges med vanlige hjertemedisiner som betablokker og/eller angiotensin-reseptorblokker.

Hjertestudie hos brystkreft pasienter

Av Geeta Gulati^{1,2,3}, Siri Lagethon Heck^{2,3,4}, Anne Hansen Ree^{3,5}, Berit Gravdehaug⁶, Helge Røsjø^{2,3,7}, Kjetil Steine^{1,3}, Åse Bratland⁸, Pavel Hoffmann⁹, Jürgen Geisler^{3,5}, Torbjørn Omland^{1,2,3}

¹ Hjertemedisinsk avdeling, Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus, ² Senter for hjertesviktforskning og K.G. Jebsen Cardiac Research Centre, ³ Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, ⁴ Radiologisk avdeling, Akershus universitetssykehus, ⁵ Kreftavdelingen, Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus, ⁶ Avdeling for bryst- og endokrinkirurgi, Akershus universitetssykehus, ⁷ Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus, ⁸ Avdeling for Kreftbehandling Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet, ⁹ Seksjon for kardiologisk intervensjon Kardiologisk avdeling Hjerne-, lunge- og karklinikken Oslo Universitetssykehus, Ullevål



Bakgrunn

Brystkreft er den vanligste kreftformen hos kvinner i Norge i dag (1). Moderne utredning og behandling for brystkreft med diagnostikk, operasjon, cellegift, antistoffbehandling, antihormonbehandling og stråling har ført til at 5-årsoverlevelsen har økt fra 66,5 % på 70-tallet til 89,1 % (1). På den andre siden er spesielt antrasykliner og trastuzumab kjent for sin kardiotoxiske effekt med påfølgende økt risiko for redusert venstre ventrikkelfunksjon (2).

Antrasykliner

Eldre studier viser at opptil 63 % av de som ble behandlet med høydose antrasykliner utviklet hjertesvikt innen 20 år (3). Effekten er doseavhengig, og i nye mindre studier med asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon som utfallsvariabel, varierer insidensen. Antrasykliner forårsaker type 1 kardiotoksisitet, det vil si aktivering av mekanismer som via nekrose eller apoptose fører til kardiomyocyttedød og dermed irreversibel skade (4).

Trastuzumab

I retrospektive analyser av fase 2- og fase 3-studier har trastuzumab-behandling vært assosiert med signifikant nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon hos opptil 7 % av pasientene. Ved samtidig administrering av antrasyklin er insidensen rapportert å være opp mot 27 % (5). Trastuzumab forårsaker type 2 kardiotoksisitet, det vil si kardiomyocytt dysfunksjon og ikke celledød, noe som tilsier at trastuzumabindusert kardiotoksisitet til en viss grad er reversibel (4). Litteraturen viser likevel sprikende data (6).

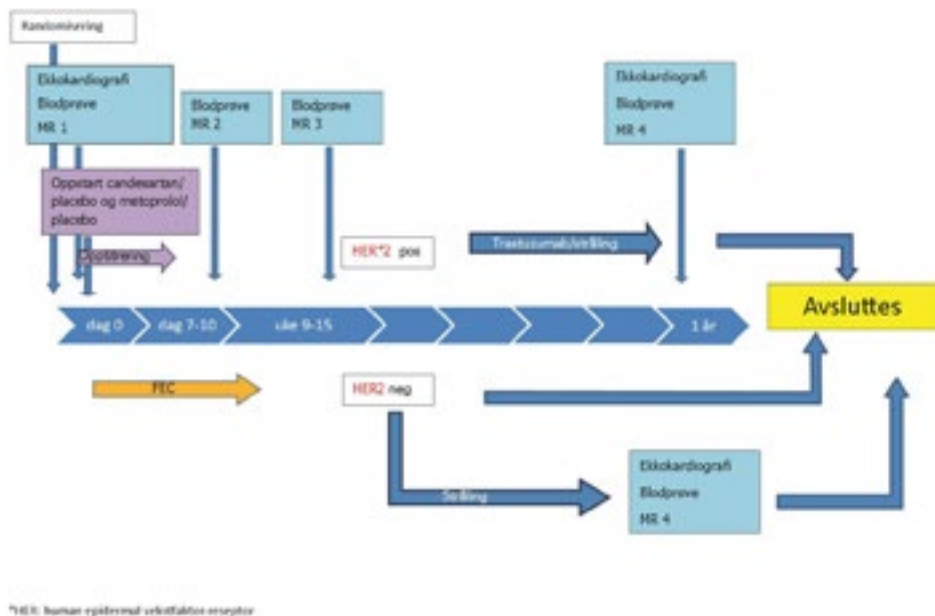
Tidligere studier

Angiotensin-konverterende enzym-hemmere (ACE-hemmere/ angiotensin-reseptorblokkere (ARB) og betablokkere er standardmedikamenter i hjertesviktbehandling. Flere mindre studier tyder på at medikamentene kan ha en gunstig effekt ved behandling av antrasyklinindusert hjertesvikt. Det mangler imidlertid randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindende studier av den forebyggende effekten av ACE-hemmer/ARB og betablokker ved antrasyklin, trastuzumab og stråleindusert kardiotoksisitet i en homogen pasientgruppe.

PRADA-studien

PRevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA) -studien er en randomisert, placebokontrollert, 2 x 2 faktoriell, dobbeltblindet studie som for tiden pågår på Akershus Universitetssykehus (7). Hovedformålet med studien er å se om angiotensin-reseptorblokkeren candesartan og betablokkeren metoprolol virker kardioprotektivt og kan redusere fall i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ved hjerte MR (magnetisk resonans) etter tidlig brystkreftbehandling. Sekundære endepunkter er å evaluere den forebyggende effekten disse medisinene har på hjertets systoliske og diastoliske funksjon målt ved MR, ekkokardiografi og kliniske hjertesviktsymptomer. Vi vil også evaluere om det er mulig å identifisere pasienter med økt risiko for hjertesvikt ved å måle endring i hjertebiomarkører, som blant annet høysensitiv troponin I og T og NT-pro-BNP. Til slutt vil vi evaluere bruk av hjerte MR opp mot moderne ekkokardiografi.

Figur 1



Figur: Flytskjema for PRADA-studien.

Inkludering/randomisering:

Inkluderingen foregår postoperativt på Mammapoliklinikken ved Akershus Universitetssykehus. Hjerterfriske kvinner i alderen 18-70 år som ikke har annen alvorlig komorbiditet, ikke bruker eller har kontraindikasjon mot ACE-hemmer/ARB eller betablokker, ikke har kontraindikasjoner for gjennomføring av MR og som skal ha adjuvant brystkreftbehandling som inneholder antrasyklin, får tilbud om å være med i studien. De inkluderte blir blokkrandomisert og stratifisert for eventuell trastuzumabbehandling. Candesartan og metoprolol eller placebo blir gitt etter den første MR undersøkelsen, men før oppstart av kjemoterapi. Studiemedisinene skal brukes daglig inntil siste kontroll i studien (figur 1). Candesartan/placebo titreres opp fra 8 mg til maks 32 mg og metoprolol/placebo fra 25 mg til maks 100 mg.

Status

Inkludering har pågått siden 01.09.11 og ble avsluttet 30.09.14. Totalt 130 kvinner har blitt randomisert. 110 har avsluttet studien pr 23.10.14. Oppfølging vil pågå frem til sommeren 2015. Av de 130 som er randomisert har 75 tumor i høyre bryst, 52 i venstre og 3 bilateralt. 78 ble operert med ablatio og av disse har 39 tumor i høyre bryst, 36 i venstre og 3 bilateralt. Hos de 52 med brystbevarende kirurgi har 36 tumor i høyre bryst og 16 i venstre. 29 ble planlagt behandlet med FEC (5-FU, epirubicin, cyklofosfamid) 100x4, 76 med FEC 60x4 og 25 med 60x6. 29 kvinner er HER2 (human epidermal vekstfaktor-reseptor) positive og fikk dermed også trastuzumab. Hos 83 pasienter var det indikasjon for strålebehandling. Resultater foreligger ennå ikke da studien er blindet. Vi antar at resultater vil bli klare i siste kvartal av 2015.

Betydning

Ut fra søk på [clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org) er PRADA-studien en av de første randomiserte, placebokontrollerte dobbeltblinde studiene for å evaluere den kardioprotektive effekten av candesartan og metoprolol i en homogen kreftgruppe. Studien vil være et viktig bidrag i kampen mot kardiale bivirkninger i kreftbehandling og et viktig grunnlag for videre forskning innen emnet.

Referanser:

1. <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Brystkreft-Alt2/> (26.08.14)
2. Gulati G, Heck SL, Ree AH et al. [Cardioprotective treatment during adjuvant cancer therapy]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række* 2013; 133: 1832-6.
3. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1991; 266: 1672-7.
4. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 2900-2.
5. Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20: 1215-21.
6. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast cancer research and treatment* 2009; 117: 357-64.
7. Heck SL, Gulati G, Ree AH et al. Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) Trial. *Cardiology* 2012; 123: 240-7.

Kirurgi eller strålebehandling ved lokal avansert prostatakraft- en åpen randomisert klinisk studie, SPCG15

Av Wolfgang Lilleby, Avdeling for kreftbehandling, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet



Kirurgi eller strålebehandling?

Prostatakraft er den hyppigste kreftformen hos menn i Skandinavia. Vi gjennomfører nå et stort forskningsprosjekt i regi av et skandinavisk forskningssamarbeid (Scandinavian Prostate Cancer study Group, SPCG). Forskningsprosjektet handler i korthet om å sammenligne kirurgisk behandling mot strålebehandling blant pasienter som har lokalavansert prostatakraft.

Ved histologisk bekreftet cancerdiagnose må det foretas en kartlegging av sykdomsutbredelse etter UICC TNM-klassifikasjon: lokalt (T1-T2N0M0), lokalavansert (T3N0/N1M0), fjernspredning (N2/M1) for å finne en optimalisert behandlingsplan. All innsamlet informasjon (TNM, sPSA verdi, Gleason skår) overføres til en gruppeinndeling som gir veiledning til videre tiltak. Risikogruppene omfatter en prognostisk lav-intermediær til høy-risikoprofil som trenger forskjellige tidsmessige-tilrettelagte intervensjoner i videre behandlingsstrategi. T3-svulster som oppfattes lokalavansert, og menn med forventet levetid > 5 år, henvises rutinemessig til strålebehandling i Norge.

Prostatakraft er en heterogen sykdom og fagfeltet er i en rivende utvikling som fører til at den faglig-medisinske «sannheten» må revideres regelmessig. Tidligere trodde man at lokalt avansert prostatakraft ikke kunne kureres, men bare bremses ved hjelp av hormon-behandling. Når det gjelder prognostisk høyrisiko pasienter (Gleason skår 8-10 eller PSA >20ng/mL eller lokalavanserte svulster (T3) finnes det tilstrekkelig dokumentasjon innenfor fase III studier at strålebehandling i kombinasjon med langvarig hormonterapi gir en klinisk overlevelsesgevinst (SPCG 7, EORTC 22863, PR3/MRC-

PRO7, RTOG 92-02) i denne gruppen. I motsetning er betydning av radikal prostatektomi derimot ikke entydlig dokumentert.

Empirisk har man sett i et økende omfang behandling av T3 svulster med robotkirurgi etter innføring av daVinci i Norge. I en situasjon hvor en etablert metode brukes utenfor gjeldende anbefalte retningslinjer («game changer» kirurgi) mot en standardmetode (konformal stråleterapi), bør en randomisert studie introduseres både for å kvalitetssikre langtidsgevinst og fange opp potensielle bivirkninger for menn med lokalavansert prostatakraft (Hellman S 1991, NEJM).

Ut ifra internasjonale og egne studier vet man at pasienten aksepterer en større grad av behandlings-betingete bivirkninger ved valg av kurativ-rettet behandling og at moderne behandlingsteknikker ved stråleterapi fører til moderate skader (Stensvold et al. BJU 2012, Lilleby et al Prostate 2013). Det er så langt uklart om bivirkningsfrekvens ved bruk av åpen radikal prostatektomi eller robot-assistert laparoskopisk prostatektomi er ikke forskjellig for menn med lokalavansert prostatakraft.

Forskningsprosjektet har altså to hovedmål:

1. Undersøke om primær kirurgibehandling gir like god eller bedre overlevelse.
2. Undersøke hvilken av primærbehandlingene som påvirker livskvaliteten minst under de 10 første årene etter avsluttet behandling.

Det planlegges inklusjon av 1200 pasienter i løpet av en 3 års periode.

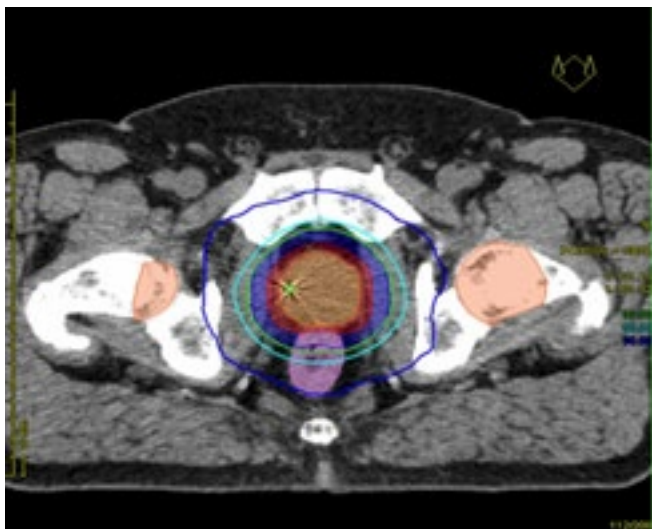
Behandlingsgruppene (Baseline work up: MR prostata og 50 mL blod og 50 mL urin)

Standard behandling (RAD, n=600)

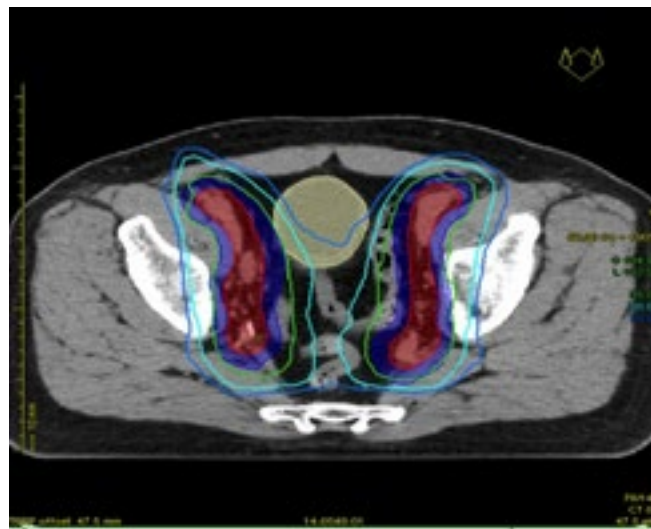
78 Gy (brakyterapi boost mulig)
(Neo-)adjuvant ADT 6 mo + adjuvant antiandrogen 24 mo

Eksperimentell (PR, n=600)

Radikal prostatektomi inklusive LND
Tilleggs strålebehandling (adjuvant/salvage) ihht. flytskjema



VMAT Prostata, veldig konform dose.



VMAT, lymfeknutebehandling.

Studien vil ha 90% styrke til å påvise en signifikant forskjell på 2.5-4% antatt at akkumulert prostata-spesifikk dødelighet over 10 år vil ligge på 15% for standard armen (RAD).

Inklusjonskriteriene

≤75 år

T3 (DRE eller MR bedømt)

Forekomst av Gleason grad 4

N0M0 bekreftet

Ingen lymfeknute => 1.5 cm ved CT/MR undersøkelse

sPSA < 100 ng/mL

Egnet for både behandlingsopsjoner

Strålebehandling

Strålebehandling serie1 (PTV-PNV): 2Gy x 25 fraksjoner mot prostata, sædblære og pelvine lymfeknuter

Strålebehandling serie 2 PTV-P): 2Gy x 14 fraksjoner mot proximale sædblære og prostata

eller alternativ

Serie 1 og serie 2 med simultan integreert boost (SIB): 2.2 Gy x 35 mot prostata/proximale sædblære, totaldose 77 Gy og 1.6 Gy til pelvine lymfeknuter i 35 fraksjoner, totaldose 56 Gy.

10 års oppfølging

Pasienten registreres i en web-basert sentralregister (Laggers IT AB, Sverige). I denne databasen vil alle pasientopplysninger bli behandlet

uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenner opplysninger. En kode vil knytte pasientens opplysninger til vår database ved OUS-Radiumhospitalet. QoL spørreskjema leveres ut ved baseline, 1 år, 2 år, 5 år og 10 år. Spørreskjemaer består av studie-spesifikke spørsmål og en validert internasjonal tilgjengelig spørreskjema (EPIC-26). Det tas skjelettskan ved 5 år og 10 år hvis PSA er målbart.

SPCG15 monitoreres av hovedutprøver, Olof Akre, Karolinska Universitetssykehus Stockholm, Sverige. Sponser for studien er SPCG men det er så langt uavklart om forskningsstøtte kan gis.

Studien er godkjent av REK-Sør/Øst, forskningsprotokollutvalg ved OUS, personvernombudet og følger Helsinki deklarasjon og GCP for forskningsetikk og dokumentasjon henholdsvis.

Nasjonal utprøver har fått aksept for innsamling av overskuddsmaterialet i forskningsøyemed. Prøvene lagres i OUS-biobank.

Det legges opp til eCRFne. Livskvalitetsskjemane kan brukes både i papir- og elektronisk webversjon.

SPCG 15 betraktes som «landmark-trial» og støttes bredt av NUCG og NUF.

Ved flere spørsmål vedr. SPCG 15 kan enten urolog Bjørn Brennhovd (BJORB@ous-hf.no) eller onkolog Wolfgang Lilleby (WLL@ous-hf.no) kontaktes.

BI Cancer Research Award 2014

På høstens Onkologisk forum delte Norsk lungekreftgruppe for tredje gang ut et stipend (BI Cancer Research Award) i form av en pris til "Årets beste poster". Prisbeløpet er på totalt kr 40.000,- og er donert av legemiddelfirmaet Boehringer Ingelheim. Formålet med prisen er å stimulere til forskning innen fagområdet lungekreft, for økt oppmerksomhet om sykdommen, og som et bidrag til økt rekruttering til fagfeltet.

En uavhengig komité bestående av lungelege Ellinor Heitmann og onkologene Stein Sundstrøm og Paal Fr. Brunsvig har vurdert et antall innsendte postere.

Etter en grundig vurdering, og der juryen uttaler at alle kandidatene var gode, konkluderte man med at BI Cancer Research Award for 2014 går til

Oluf Dimitri Røe og Robin Mjelle,
for posteren

"HUNTING" early diagnostic biomarkers for lung cancer / mesothelioma : a pilot analysis from the Cancer-Biomarker-HUNT study.", som ble presentert på IMIG-kongressen (International Mesothelioma Interest Group), 22-24 okt., Cape Town, Sør-Afrika.

www.nlcg.no

Posteret kan sees her: [http://www.nlcg.no/sites/default/files/files/Cancer-Biomarker-HUNT-IMIG-2014-posterfinal1\(1\).pdf](http://www.nlcg.no/sites/default/files/files/Cancer-Biomarker-HUNT-IMIG-2014-posterfinal1(1).pdf)



Oluf Dimitri Røe.



Nye tidlig diagnostiske biomarkører for mesotheliom og lungekreft, Cancer-Biomarker-HUNT studien.

I denne posteren som ble publisert ved IMIG (International Mesothelioma Interest Group) i Cape Town, Sør-Afrika 22-24 oktober 2014, sier vi noe om bakgrunn, studiedesign samt noen tidlige funn. Studien er et samarbeid mellom Nord-Trøndelag HF, NTNU, Aalborg Universitetssykehus, University of Crete og Uppsala Universitet. Ansvarlig for studien er Oluf Dimitri Røe.

Robin Mjelle, Trygve Andreassen,
Vincenzo Lagani, Ioannis Tsamardinos,
Tone Bathen, Oluf Dimitri Røe

Lungekreft er den kreftform som idag tar flest liv globalt og som fortsatt har 5-års-overlevelse på 15%, og mesotheliom i pleura har 5-års-overlevelse på under 5%. Begge sykdommene karakteriseres av for sen diagnose og manglende effektiv systemisk behandling. Screening er meningsfullt for disse kreftformene da det fins distinkte risikogrupper (tobakksrøyk, asbest eller kombinasjon) med 20-60 års latenstid, og der tidlig diagnose vil kunne gi store positive utslag på overlevelsen, spare pasientene og samfunnet for lidelser samt store utgifter for palliativ behandling. Billedanalyse (CT) har vist effekt på overlevelsen i en subgruppe av storrøykere, men med store økonomiske omkostninger samt pasientbelastning grunnet falsk positive funn¹⁻³. Biologisk non-invasiv screening basert på molekylsignaturer i blodet kunne bli kost-effektiv samt unngå faren for sekundær cancer som man har ved CT-screening.

Målet med vår studie er å oppdage tidlig diagnostiske biomarkører for lungekreft og mesotheliom ved å kombinere microRNA-sekvensering, metabolomics og proteomics i pre-diagnostiske serumprøver fra HUNT, en populasjonsbasert, høy-kvalitets biobank på 78 000 deltakere i Nord-Trøndelag⁴.

I første pilot analyserte vi serumprøver fra 10 tilfeller (5 adenocarcinom, 5 mesotheliom) tre år før diagnosen sammenlignet med 20 matchede kontroller (1:2) som ikke fikk en kreftdiagnose i samme periode. MicroRNA bibliotek med spike-in kontroller av 100 microl serum ble opprettet ved hjelp av Illuminas TruSeq Small RNA protokoll.

Metabolske signaturer ble identifisert ved hjelp av magnetisk resonans metabolomics (MRS) på 100 microl serum fra de samme prøvene. Ulike bioinformatiske analyseverktøy ble brukt for å finne differensielt uttrykte microRNA og metabolitter. Proteomics var ikke gjort enda.

Våre preliminnære analyser viste at flere differensielt uttrykte microRNA kunne skille mesotheliom og adenokarsinom fra ikke-kreftprøver.

Det er kun fire studier publisert internasjonalt der man ser på microRNA i pre-diagnostisk serum eller plasma for lungekreft, men ingen studier der en også ser på metabolitter og proteiner⁵⁻⁸.

Vi håper at de videre analysene vil kunne gi signaturer som er klinisk relevante med høy sensitivitet og spesifisitet.

Oluf Dimitri Røe, MD&PhD
Kreftpoliklinikken, Sykehuset Levanger,
Nord-Trøndelag HF.
Kirkegata 2, 7600 Levanger, Norway
Tel: +47 74 09 84 24
Institutt for Kreftforskning og Molekylær
Medisin
NTNU, Trondheim
Erling Skjalgssons gt. 1,
7491 Trondheim, Norway
Tel: +47 72 82 52 63
Mob: +47 95 43 24 96
Email: olufdroe@yahoo.no oluf.roe@ntnu.no

Referanser

1. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The*

New England journal of medicine. Aug 4 2011;365(5):395-409.

2. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6:CD001991.
3. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *The New England journal of medicine*. Nov 6 2014;371(19):1793-1802.
4. Krokstad S, Langhammer A, Hveem K, et al. Cohort Profile: the HUNT Study, Norway. *International journal of epidemiology*. Aug 2013;42(4):968-977.
5. Keller A, Leidinger P, Gislefoss R, et al. Stable serum miRNA profiles as potential tool for non-invasive lung cancer diagnosis. *RNA biology*. May-Jun 2011;8(3):506-516.
6. Boeri M, Verri C, Conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Mar 1 2011;108(9):3713-3718.
7. Sozzi G, Boeri M, Rossi M, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 10 2014;32(8):768-773.
8. Chen X, Hu Z, Wang W, et al. Identification of ten serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as novel noninvasive biomarkers for nonsmall cell lung cancer diagnosis. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Apr 1 2012;130(7):1620-1628.

20 års dansk-norsk samarbeid vedrørende hode/hals-kreft: DAHANCA studiene

Av Jan Folkvard Evensen
Avdeling for kreftbehandling
Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet



Introduksjon

Det er deilig å være norsk i Danmark, men det er ikke så verst i Frankrike heller. Litt avhengig av hva man liker best, øl eller vin. Jeg foretrekker det siste, til god mat.

I september 1993 deltok jeg på ESTROs kurs i "Basic clinical radiobiology" i Tours, Frankrike. Kursleder var professor G. Gordon Steel, Radiotherapy Research Unit, Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK. Steels lærebok "Growth kinetics of tumours: cell population kinetics in relation to the growth and treatment of cancer" (1) var obligat lesning for oss som podet svulster på mus. Selv brukte jeg C3H/Tif mamma-karsinom implantert på fottryggen til CD2F1/Bom mus levert fra Bomholt gård, Ry i Danmark. Dette var en godt etablert modell som muliggjorde studier av svulstvekst etter forskjellige former for behandling (Fig. 1).

I anledning kurset kom første utgave av "Basic Clinical Radiobiology" med GG Steel som redaktør (2). Boken (Fourth Edition 2009) redigeres nå av M Joiner og A van der Kogel og anbefales på det varmeste (Fig. 2).

En kveld ble jeg sittende å ta en øl med Jens Overgaard. Han inviterte meg til å bli med i DAHANCA og fra 1994 var vi med.

DAHANCA 4: har kjemoterapi en plass ved hode/hals-kreft?

I ettertid viste det seg at den første DAHANCA studien vi deltok i var det man i Danmark kalte DAHANCA 4. Dette var en studie initiert av Bristol-Meyers og gjennomført i regi av Scandinavian Society for Head and Neck Oncology (SSHNO), altså et Nordisk studie. Det ble inkludert pasienter fra 1986 til 1991. I alt ble 461 pasienter inkludert, hvorav 423 var evaluerbare. Jeg overtok ØNH i 1989 og kom relativt sent med. Det var en prospektiv, randomisert, multisenter studie som tok sikte på å evaluere effekten av neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin og 5FU (CIFU) hos pasienter med avansert plateepitelkarsinom i hode-hals regionen. Det ble randomisert mellom standard behandling (stråleterapi eller stråleterapi etterfulgt av kirurgi) og neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av samme standard behandling. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to armer verken når det gjaldt lokoregional kontroll eller overlevelse (3).

Ingen enkeltstudier eller metaanalyser publisert før 2000 hadde vist signifikant økt overlevelse ved den neoadjuvante tilnærming.

I 1994 ble min mentor Halvor Vermund (1916 – 2006) invitert av Jean Pierre Pignon og Jean Bourhis ved Institut Gustave-Roussy til å være med i den såkalte MACH-NC metaanalysen. Vermund var på det tidspunkt i USA og overlot jobben til meg. Halvor Vermund (Fig. 3) var den som satte behandling av hode/hals-kreft i system på Radiumhospitalet og Norge forøvrig. MACH-NC er en metaanalyse basert på oppdaterte individuelle pasientdata fra i alt 63 randomiserte studier (1965–1993), hvorav 2 var norske og en nordisk (ovennevnte DAHANCA 4). Analysen inkluderte 10 741 pasienter og sammenliknet lokoregional behandling med samme behandling pluss kjemoterapi ved lokalt avansert plateepitelcarcinom i hode-hals regionen. Kjemoterapi ga generelt 4 % signifikant bedret 5-års overlevelse ($p < 0.0001$), men fordelene med kjemoterapi var relatert til «timing» av denne. Verken neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi ga signifikant bedret overlevelse, men subgruppeanalyse viste en signifikant bedret overlevelse for pasienter som fikk neoadjuvant behandling med cis- eller karboplatin og 5FU (hazard ratio 0.88, 95 % CI 0.79–0.97). Konkomitant/alternerende radiokjemoterapi ga en signifikant bedret 5-års overlevelse på 8 % ($p < 0.0001$). Metaanalysen viste ellers redusert forekomst av fjernmetastaser hos pasienter som fikk kjemoterapi (4). I 2009 ble det publisert en oppdatering av metaanalysen med flere nyere studier. Denne bekreftet de tidligere resultatene, med en absolutt overlevelsesgevinst på 6,5 % etter 5 år (5). MACH-NC metaanalysen er bakgrunnen for at pasienter under 70 år med avansert hode-/hals-kreft (stadium III og IV) får konkomitant radiokjemoterapi.

DAHANCA 6 og 7: hjelper det å akselerere strålebehandlingen?

De to neste studiene vi deltok i var DAHANCA 6 og DAHANCA 7. DAHANCA 6 var en randomisert multisenter undersøkelse av 5 versus 6 fraksjoner per uke for plateepitelkarsinom i glottisk larynx. DAHANCA 7 var en randomisert multisenter undersøkelse av 5 versus 6 fraksjoner per uke for plateepitelkarsinom i supraglottisk larynx, pharynx og cavum oris. Mens DAHANCA 6 var en ren fraksjoneringsstudie, så inkluderte DAHANCA 7 behandling med nimorazole, en hypoksisk radiosensitizer. Det ble inkludert pasienter fra januar 1992 til desember 1999, i alt 1485 pasienter; 694 i DAHANCA 6 og 791 i DAHANCA 7. Mer enn 97 % av pasientene fikk planlagt totaldose (66–68 Gy i 33–34 fraksjoner). Median behandlingstid var 39 dager (6 fx/uke) og 46 dager (5 fx/uke). Lokoregional kontroll etter 5 år var 60 og 70 % for hhv. 5 og 6 fx/uke ($p = 0.0005$). Fordelen ved å korte inn på behandlingstid kom mest til uttrykk for primærtumor (76 versus 64 % for 6 og 5 fraksjoner, $p = 0.0001$), men var ikke signifikant for regional kontroll. Sykdomsfri overlevelse ble bedre (73 versus 66 % for 6 og 5 fraksjoner, $p = 0.01$), men ikke total overlevelse. Akutt toksisitet ble signifikant verre ved å kutte ned på behandlingstid, men var forbigående (6). På bakgrunn av dette uttalte en av radiobiologiens nestorer,

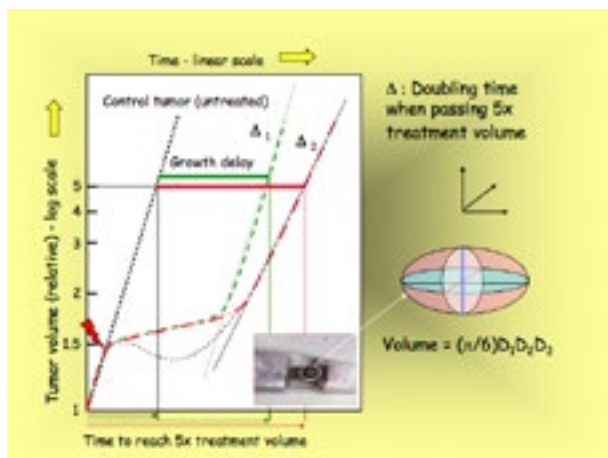


Fig. 1: Vekstkurve som viser mulige parametre for vurdering av behandlingsrespons: forsinkelse i vekst ift. kontroll (rød og grønn linje) og veksthastighet når volumet av tumor er 5 ganger større enn utgangsvolumet (Δ_1 og Δ_2).

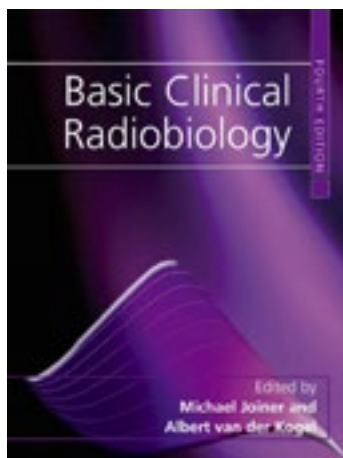


Fig. 2: Basic Clinical Radiobiology.



Fig. 3: Halvor Vermund (1916–2006).

Jack Fowler at: "Meanwhile, the currently suggested good practice for H&N cancer appears to be 6 fractions of 2 Gy per week to a total dose of 66–68 Gy in an overall time just under 6 weeks" (7). Dette er bakgrunnen for at vi nå gir 6 fraksjoner i uken ved behandling av plateepitelkarsinomer i hode/hals-regionen. I tillegg har det kommet en rekke publikasjoner basert på DAHANCA 6 & 7 studiene.

DAHANCA 9: hjelper det å hyperfraksjonere strålebehandlingen?

DAHANCA 9 var basert på erfaringer fra DAHANCA 5 (8) som demonstrerte nytteverdien av den hypoksiske radiosensitizer nimorazole, og DAHANCA 6 & 7 som demonstrerte nytteverdien av akselerert fraksjonering. DAHANCA 9 var en prospektiv randomisert studie som undersøkte om akselerert hyperfraksjonert stråleterapi (76 Gy/56 fx, 10 fx/uke, 38 dager) var gjennomførbart og bedre enn normofraksjonert akselerert stråleterapi (66 Gy/33 fx, 6 fx/uke, 38 dager). I begge armer ble det gitt nimorazol.

Det ble bare inkludert 77 pasienter. Dette fordi man i Danmark hadde begrenset kapasitet til å gi 2 behandlinger om dagen.

Med unntak av 2 pasienter som døde tidlig (en i hver arm), så gjennomførte alle pasientene behandlingen. Til tross for forskjellig totaldose ble det ikke observert signifikant forskjell i verken akutt eller sen morbiditet mellom de to armer. Det var heller ingen signifikant forskjell i 5-års lokoregional kontroll, sykdomsspesifikk eller total overlevelse. Antall pasienter var for lavt til å kunne trekke en endelig konklusjon (9). Behandlingsstrategien har imidlertid blitt reintrodusert sammen med ukentlig cisplatin og nimorazol til pasienter med avansert HPV/p16 negativ hode/hals-kreft (10).

DAHANCA 10: hjelper det å øke hemoglobinverdier ved å gi erythropoiese-stimulerende protein?

Det er kjent at pasienter med lave hemoglobinverdier (< 9 mmol/l) har signifikant dårligere lokoregional kontroll ved strålebehand-

ling enn pasienter med høyere verdier (11). Dette forhold kan ha mange forklaringer men antas blant annet å ha sammenheng med tumorhypoksi. Som intervensjon har man forsøkt å transfundere pasienter med lav hemoglobin før strålebehandling. Dette har ikke gitt signifikant bedre behandlingsresultater. Både eksperimentelle og kliniske forsøk har vist at den hurtige stigning i hemoglobinkonsentrasjon ved transfusjon kan medføre bedre oksygenering av tumor, men effekten er kun forbigående. Ved bruk av erythropoietin får man derimot en langsom, men mer langvarig effekt på hemoglobinnivået, samtidig som tumor avtar i størrelse. Dette var bakgrunnen for at man i Danmark og Norge i forbindelse med strålebehandling gjorde et randomisert forsøk med et nytt erythropoiese-stimulerende protein (Aranesp®) hos pasienter med plateepitelcarcinom i hode/hals-regionen og lav hemoglobin (DAHANCA 10). Planen var å inkludere 600 pasienter i studien.

I 2003 publiserte Henke og medarbeidere (12) en studie hvor man hadde undersøkt effekten av stråleterapi +/- erythropoietin hos pasienter med plateepitelkarsinom i hode/hals-regionen. Studien viste overdødelighet i gruppen som fikk erythropoietin. Det ble derfor gjennomført en ikke-planlagt interimanalyse av DAHANCA 10 dataene. Siden man ikke fant indikasjoner på overdødelighet i gruppen som fikk Aranesp®, ble studien kontinuert. I 2006 publiserte Henke og medarbeidere (13) en ny studie hvor de fant en korrelasjon mellom immunhistokjemisk påvist erythropoietinreseptor og dårlig prognose, noe som kunne tyde på at erythropoietin kunne stimulere tumorvekst. På dette tidspunkt hadde man inkludert 522 pasienter i DAHANCA 10 og man gjorde en på forhånd planlagt interimanalyse. Denne viste en liten, men signifikant ($p=0.01$), forskjell i lokoregional kontroll i disfavør av Aranesp®. For absolutt overlevelse var der en liten, ikke-signifikant forskjell, også i disfavør av Aranesp®. Studien ble derfor stoppet i oktober 2006 og evaluert i januar 2013 etter en median observasjonstid på 103 måneder. Det primære endepunkt var lokoregional tumor kontroll, sekundært lokal kontroll, sykdomsspesifikk og total overlevelse, hemoglobinnivå under behandling,

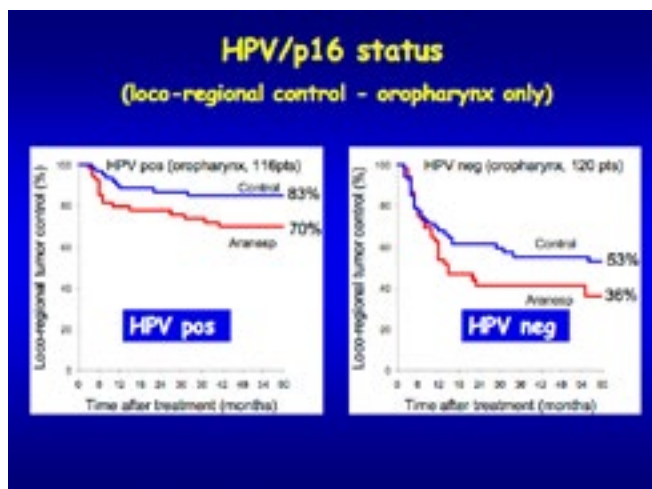


Fig. 4: Lokoregional kontroll med og uten Aranesp for hhv. HPV positive og HPV negative plateepitelkarsinomer i oropharynx (DAHANCA 10).

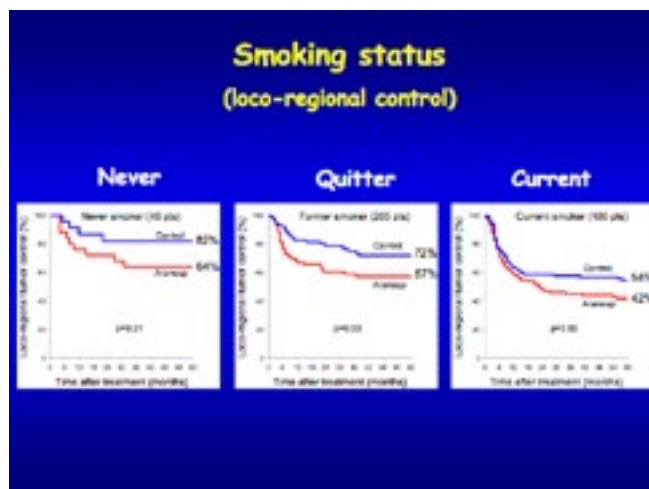


Fig. 5: Lokoregional kontroll med og uten Aranesp i relasjon til røykestatus (DAHANCA 10).

tidlig og sene bivirkninger, samt "compliance". I alt 513 pasienter ble evaluert, hvorav 213 hadde residivert. Trehundreogtjuefire pasienter var døde, 212 døde av aktuell cancer, 112 av annen årsak. Respons, compliance og toleranse for Aranesp® var god, med forventet hemoglobinrespons og uten økt forekomst av tromboemboliske episoder eller annen morbiditet. Korreksjon av hemoglobinnivå med Aranesp® resulterte imidlertid i signifikant dårligere lokoregional kontroll og overlevelse etter stråleterapi. Man fant det samme ved subgruppeanalyser, HPV- og røykestatus inkludert.

Årsaken til det dårligere resultat etter Aranesp® behandling er usikker, men muligheten er til stede for at Aranesp® har en tumor/vekst-stimulerende effekt. Fig. 4 viser forskjellen i 5 års lokoregional kontroll med og uten Aranesp hos pasienter med kreft i oropharynx. Figuren demonstrerer dessuten tydelig forskjell i lokoregional kontroll mellom HPV positive og HPV negative svulster. Det er vel kjent at HPV induisert kreft i oropharynx har en til dels mye bedre prognose enn kreft forårsaket av tobakk- og alkoholmisbruk. Fig. 5 viser forskjellen i 5 års lokoregional kontroll med og uten Aranesp i relasjon til pasientenes røykevaner og demonstrerer med all tydelighet verdien av ikke å røyke under strålebehandling.

DAHANCA 14: optimalisering av behandling av kreft i epipharynx

DAHANCA 14 er retningslinjer for konkomitant radiokjemoterapi av kreft i epipharynx. Standardbehandlingen av epipharynxkreft har vært stråleterapi mot store hode/halsfelt, dvs. bestråling av hele epipharynx, tilstøtende basis cranii med foramen ovale, foramen spinosum og carotiskanal, bilaterale lymfeknuteregioner svarende til regio II, III, IV og V, samt retropharyngeale lymfeknuter. De store felt skyldes at tumor ofte invaderer tilstøtende vev og kaviteter, samt den uttalte regionale metastaseringsfrekvens på 75-90 %. I vårt materiale fra 1993 hadde 62 % av pasientene regional spredning (14).

I de årene jeg har vært i onkologien har det skjedd to viktige ting vedrørende behandlingen av epipharynxkreft: 1) stadig bedre billeddiagnostikk (CT/MR/PET) til bruk i utarbeidelse av avanserte doseplaner som effektueres med IMRT/VMAT og 2) innføring av konkomitant radiokjemoterapi. Hva gjelder det første skal det nevnes at Norsk stråleterapimøte 2012 avdekket stor "interobserver" variasjon hva gjelder inntegning av de respektive målvolume og risikoorganer ved epipharynxkreft. Her er en jobb å gjøre for å få harmonisert retningslinjene mellom de forskjellige institusjoner.

I 1998 rapporterte Al-Sarraf et al. (15) resultatene fra en randomisert multicenter-undersøkelse (Intergroup 0099) med deltakelse av SWOG, RTOG og ECOG og som i store deler av verden har dannet basis for en standard-behandling av stadium III og IV epipharynxkreft. Pasientene ble randomisert til enten standard stråleterapi eller samme stråleterapi plus 3 serier cisplatin 100 mg/m² på dag 1, 22 og 43 under strålebehandlingen, samt 3 serier cisplatin/5-FU etter stråleterapi i form av 80 mg/m² cisplatin dag 1 og 1000 mg/m² 5-FU dag 1-4 med fire ukers intervaller. Studien ble lukket etter første interimanalyse grunnet signifikant bedre 3-års progresjonsfri overlevelse i kjemoterapiarmen (69 % versus 24 %). Det skal dog sies at studien har blitt kritisert pga. påfallende dårlig utfall i stråleterapiarmen.

I kjemoterapiarmen var det en del toksisitet og bare 63 % greide å gjennomføre de tre konkomitante cisplatin kurer og bare 55 % greide å gjennomføre den adjuvante behandling. I DAHANCA 14 bruker man et noe mindre doseintensivt regime, 40 mg/m² cisplatin konkomitant, i alt 5 til 6 kurer. Ved å hydrere pasienten dagen i forveien greier stort sett alle å gjennomføre et slikt regime. Man har avstått fra adjuvant behandling idet dokumentasjon av nytteverdien er beskjedent. Professor Antti Mäkitie ved Helsinki Universitetshospital har tatt initiativ til å se nærmere på behandlingsstrategier ved kreft i epipharynx, samt utfall, i de nordiske land (16).

DAHANCA 19: hjelper det å legge til en EGFR hemmer til konkomitant radiokjemoterapi?

Et av de større gjennombrudd den siste tid er Bonner og medarbeideres studie av stråleterapi pluss cetuximab ved plateepitelkarsinom i hode/hals-regionen. Cetuximab er et monoklonalt antistoff mot epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Høyt nivå av EGFR i tumorceller er assosiert med dårlig prognose. Stråleterapi pluss cetuximab økte lokoregional kontroll og reduserte dødeligheten ved lokoregionalt avansert hode/hals-kreft i forhold til stråleterapi alene, uten å øke toksisitet. Dette gjaldt primært hyperfraksjonert behandling av kreft i oropharynx. Man vet ikke hvor effektiv denne behandling er i forhold til konkomitant radiokjemoterapi med cisplatin som fremdeles sees på som standard av mange. Konkomitant radiokjemoterapi +/- et antistoff mot EGFR (zalutumumab) ble undersøkt i DAHANCA 19 studien. Inklusjon i studien ble avsluttet sommeren 2012 etter å ha rekruttert 619 pasienter. Analyse etter en median observasjonstid på 36 måneder, viste at å legge zalutumumab til akselerert radio(kjemo)terapi verken økte lokoregional kontroll, sykdomsspesifikk eller total overlevelse. Respons på zalutumumab var ikke relatert til tumor p16/HPV status. Zalutumumab ble vel tolerert og influerte ikke på "compliance" til radioterapi. Fig. 6 viser lokoregional kontroll med og uten zalutumumab hos HPV/P 16 positive og HPV/P16 negative pasienter.

Klinisk forskning er et "must"

Klinisk forskning er et "must", men Norge er et lite land hvor det har vært vanskelig å samle kreftene omkring kliniske studier vedrørende hode/hals-kreft. Selv innen Skandinavia har det vært vanskelig. Kun én studie har vært gjennomført i regi av Scandinavian Society for Head and Neck Oncology (SSHNO), ovenfor nevnte DAHANCA 4.

Vårt samarbeid med Danmark har således vært svært nyttig. Det har gitt oss faste retningslinjer for behandling (alle lokalisasjoner og alle stadier) og vi blir "sett i kortene" ved jevnlig besøk av GCP group i Danmark. Som et ledd i kvalitetssikring av DAHANCA 19 deltok vi i en MD Anderson fantom "dosis audit" for dosimetrisk testing av 3D IMRT doseplaner og ble sertifisert etter internasjonale kriterier.

Litteratur

- 1) Steel GG: *Growth kinetics of tumours: cell population kinetics in relation to the growth and treatment of cancer*. Clarendon Press, Oxford, 1977
- 2) Steel GG: *Basic clinical radiobiology*. Edward Arnold Publishers 1993
- 3) Lewin F, Damber L, Jonsson H et al.: *Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study*. *Radiotherapy and Oncology* 1997; 43: 23-28.
- 4) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data*. *The Lancet* 2000; 355: 949-955.
- 5) Pignon JP, le Maitre A, Maillard E et al. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trial and 17346 patients*. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92: 4-14
- 6) Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al. *Five compared with six*

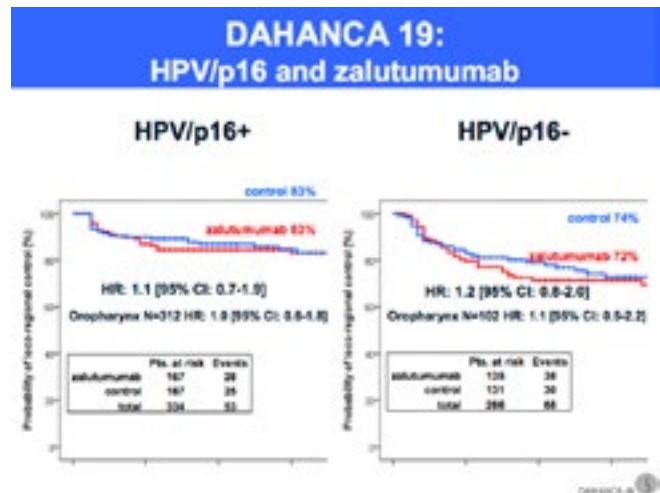


Fig. 6: Lokoregional kontroll med og uten Zalutumumab for hhv. HPV positive og HPV negative plateepitelkarsinomer (DAHANCA 19).

fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial. The Lancet 2003; 362: 933-940.

- 7) Fowler J: *Biological Factors Influencing Optimum Fractionation in Radiation Therapy*. *Acta Oncologica* 2001; 40: 712-717
- 8) Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M et al. *A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85*. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 46: 135-146
- 9) Evensen JF, Hansen HS, Overgaard M et al. *DAHANCA 9 - A randomized multicenter study to compare accelerated normo-fractionated radiotherapy with accelerated hyperfractionated radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)*. *The European Cancer Congress* 2013
- 10) http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=304
- 11) Hansen HS, Overgaard J, Jørgensen K. *DAHANCA – 20 års samarbejde*. *Ugeskr Læger* 1998;160:821- 6.
- 12) Henke M, Laszig R, Rube C et al. *Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo- controlled trial*. *Lancet* 2003; 362:1255-60.
- 13) Henke M, Mattern D, Pepe M et al. *Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings?* *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4708-13.
- 14) Kaasa S, Kragh-Jensen E, Bjordal K et al. *Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma*. *Acta Oncologica* 1993; 32: 531-536.
- 15) Al-Sarraf M et al. *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced Nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099*. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 4 : 1310-1317. 1998
- 16) Mäkitie A, Ruuskanen M, Bentzen J et al. *The Management and Outcome of Nasopharyngeal Cancer in Nordic Countries during 2005-2009*. *24th Annual Meeting of the Scandinavian Society for Head and Neck Oncology*, Stockholm 2014

Annonce

I år gikk Onkologisk Forum av stabelen i Oslo. Alle landets onkologer og andre med særinteresse for onkologi samlet seg til både faglig utveksling og sosial samvær. Les mer på de neste sider.



Til Onkonytt fra Styret i Onkologisk Forum



Hartwig Kørner
Leder, Styret Onkologisk Forum

Onkologisk Forum er Norges viktigste samlingspunkt for alle relevante fagmiljøer innen kreftomsorgen, fra utredning og behandling av pasienter med kreftsykdommer til basal- og klinisk

forskning. Også i år var mer enn 500 personer samlet for å delta på det 32. OF som ble avholdt på ærverdige Holmenkollen Parkhotell i Oslo. Styret i OF er veldig glad for at tilbakemeldingene fra deltakerne har vært utelukkende positive, og som bekrefter at styrets arbeid med å sette opp et interessant og relevant program var vellykket.

OF befinner seg midt i prosessen til å organisere seg som en forening. Etter at denne endringen var blitt vedtatt på OF's generalforsamling i Bergen i 2013, startet det nye interimsstyret som var valgt til dette formålet med arbeidet. Det viste seg at det var nødvendig å konsultere jurist for at den nye foreningen skal være i samsvar med gjeldende lovverk. Dette arbeidet er nå avsluttet, og styret informerte på årets generalforsamling om en rekke mindre justeringer av vedtektene som var blitt anbefalt av jurist.

En viktig målsetting med ny organisering av OF er at fagmiljøene innen kreftomsorgen kan opptre som en seriøs deltaker i den offentlige debatten omkring viktige

helsepolitiske temaer. Til dette formålet inviterte styret i OF alle faggruppeliderne til et dagsseminar i mai 2014 der det første grunnlaget til denne prosessen ble lagt. Det ble diskutert hvordan fagmiljøene kan danne en felles plattform som fremstår som uavhengig og med en sterk faglig forankring, og dermed kan ha den nødvendige legitimiteten som behøves for å markere seg i forhold til offentligheten, myndighetene og interesseorganisasjoner.

På årets generalforsamling ble et nytt styre valgt i henhold til de nye vedtektene. Dette styret skal snart konstituere seg og starte sitt arbeid. Neste års møte skal – i tråd med vedtektene for OF som forening – avholdes for første gang i en annen by enn de tradisjonelle "OF-byene". Det er en glede å ønske velkommen til det 33. Onkologisk Forum 2015 i Stavanger!

Link til foredragene på nettsiden til Onkologisk Forum:

<http://webtv.oncolex.no/Mediasitel/Catalog/Full/9b1581f84b6c411b9b3a0afb444f45e321/4384e1f5e6054f2d9c639760fc7c3dc414/9b1581f84b6c411b9b3a0afb444f45e321>

Resymé fra Onkologisk Forum 2014 (utvalgte foredrag)

Immunotherapy in cancer, what we have learned and perspectives



Av Alexander Eggermont, Gustave Roussy Cancer Campus, Grand Paris, Villejuif, Frankrike

Resymé skrevet av Stephanie Geisler.

Professor Alexander M. Eggermont er direktør av Institutt Gustave Roussy, Villejuif, Frankrike hvor han leder et av Europas fremste kreftforsknings senter med over 400 forskere. Han har tidligere innehatt stillingen som leder av avdelingen for kirurgi ved Erasmus Universitetet, Rotterdam, og var ECCO president fra 2007 til 2009. Han er nåværende president av "European Academy of Cancer

Science". Hans kliniske virksomhet og forskningsaktivitet omfatter malignt melanom, sarkom og Isolated limb perfusion, utvikling av nye kreftmedisiner og kliniske studier. Han leder Laboratory for Experimental Surgical Oncology, som har spesialisert seg innen tumor patofysiologi, utvikling av kreftmedisiner og tumor biologi.

I sitt foredrag brukte Professor Eggermont melanom som eksempel for utviklingen i medikamentell behandling som har funnet sted de siste år. For 5 år siden var DTIC den eneste behandlingen som var tilgjengelig for pasienter med metastaserende melanom. Fokus på betydningen av aktiverende mutasjoner i onkogener for utvikling og progress av føflekk kreft førte til utvikling av BRAF- og MEK hemmere¹⁻³. Eggermont påpekte at denne behandlingens effekt er forbigående for de fleste pasienter med metastatisk sykdom og innebærer bivirkninger som kan gjøre dens bruk i adjuvant behandling problematisk.

Å utvikle nye medisiner for kreftsykdommer som er rettet mot genetiske forandringer i svulster ("mutation driven" målrettet behandling) ble av Eggermont beskrevet som å sikte på et mål i raskt bevegelse. Samspill mellom forskjellige signal-kaskader gjør situasjonen veldig kompleks. Dette kan delvis unngås ved å gi kombinert behandling med flere målrettede behandlinger⁴. Eggermont viste også til at betydningen av en og samme mutasjon kan være forskjellig avhengig av hvilken kreftsykdom som foreligger, og illustrerte dette ved å vise til at BRAF mutasjoner foreligger i opptil 10 % av kolorektal kreft uten at monoterapi med BRAF inhibitorer har vist seg å være effektiv behandling for disse pasienter⁵.

Innovativ behandling med immunmodulerende medisiner ble av Eggermont beskrevet som "melanom paradigme". Å bryte immunsystemets toleranse for en kreftsykdom ved å hemme inhibitorer av immunforsvaret og derved "å løsne bremsen" av immunsystemet har vist seg å være meget effektiv, sa Eggermont. Han trakk frem ipilimumab. Ipilimumab er et monoklonalt antistoff spesifikt for CTLA4 som opphever dens hemmende signal på T celler. I 2010 var ipilimumab det første medikamentet som viste 23.5 % 2 års total overlevelse etter bare 4 behandlinger i tillegg til muligheten for induksjon av langtids overlevelse for pasienter med metastaserende malignt melanom⁶.

Suksessen av ipilimumab beredte veien for utviklingen av andre immunterapier. I 2013 ble PD-1- og PD-L-1 antistoffer beskrevet som "drug of the year" i Science på bakgrunn av behandlingsresultatene i pasienter med malignt melanom⁷.

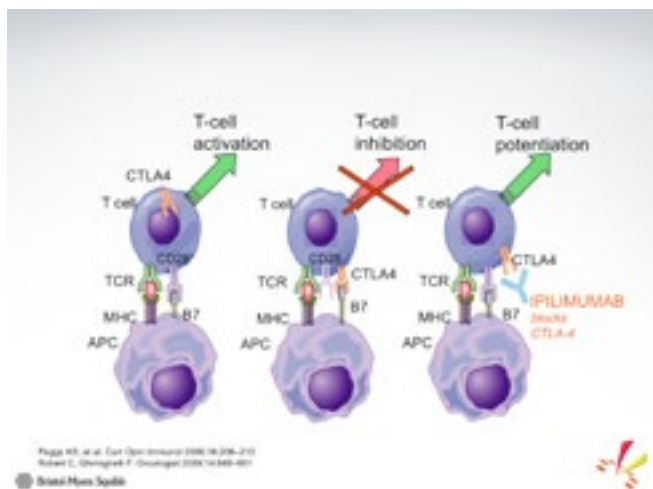


Figure 1: Ipilimumab hemmer den hemmende effekten av CTLA4 på immunresps. (Takk til BMS for figuren).

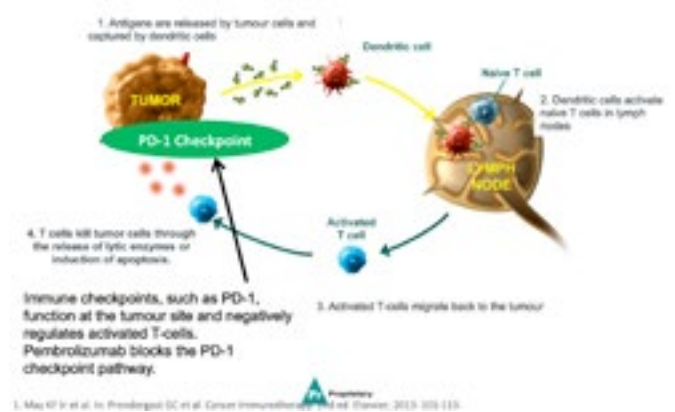


Figure 2: Pembrolizumab hemmer PD-I immun-sjekkpunkt. (Takk til MSD for figuren).

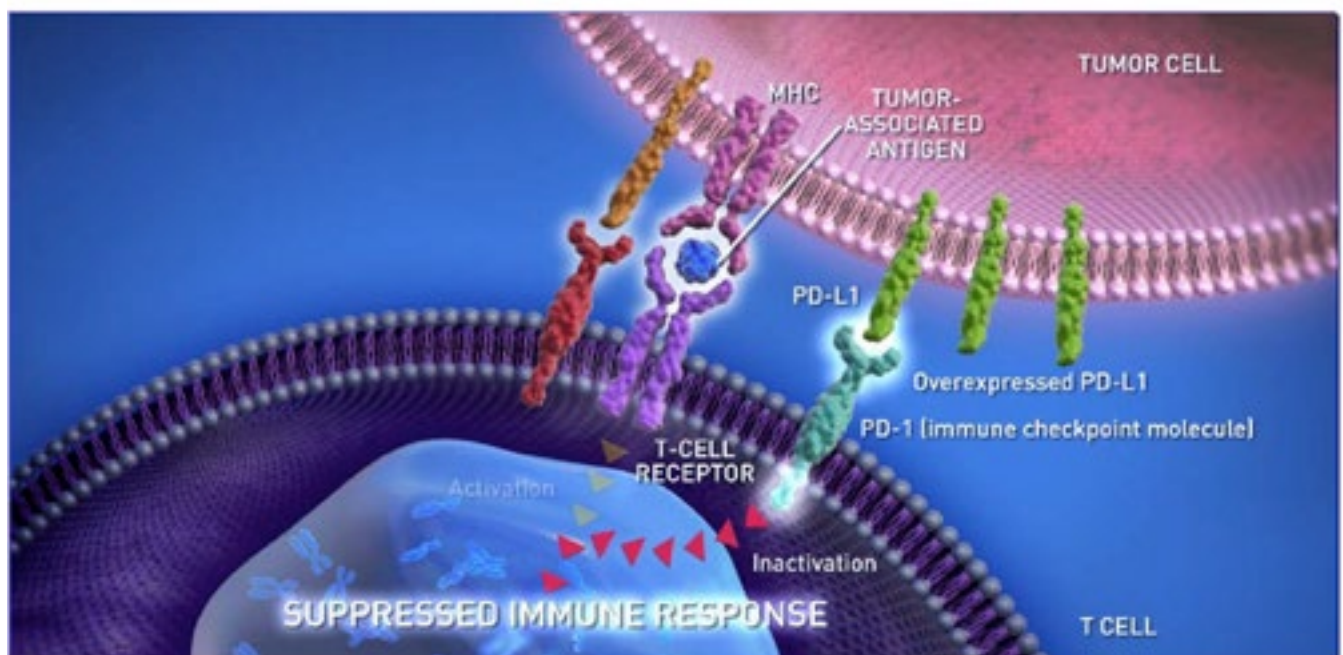


Figure 3: Overkspressjon av PD-L1. (Takk til MSD for figuren).

Programmed cell death 1 (PD-1 reseptor) er en reseptor som blir uttrykt av T-celler. Interaksjonen mellom PD-1 og sine ligander PD-L1 og PD-L2 hemmer T-celle aktivering. PD-L1 og PD-L2 finnes høyt uttrykt i tumor mikromiljøet slik at T-celle aktivering mot tumor forhindres. Kliniske studier med 2 forskjellige anti-PD1 antistoffer (pembrolizumab og nivolumab) viste høye responsrate og økt overlevelse i pasienter med avansert melanom, selv etter progress av sykdommen på anti-CTLA-4 antistoff og BRAF-hemmer, mens hyppigheten av auto-immune bivirkninger ble funnet redusert^{8,9}.

Fordi immun-modulerende behandling retter seg mot immunsystemet og ikke mot kreftceller, er dens effekt ikke begrenset til en bestemt kreftsykdom eller mutasjon. Eggermont kunne vise til at det foreligger lovende data fra kliniske studier med disse medikamenter også for andre solide kreftsykdommer som nyre- og lungekreft^{10,11}. Blant annet nevnte Eggermont lovende data med pembrolizumab for pasienter med metastaserende NCSLC der pembrolizumab var mer effektiv enn første linjes kjemoterapi¹². Eggermont viste til at varigheten av tumor respons etter behandling med immunologisk behandling kan være opptil 20 - 24 måneder. Som biomarkør for behandlingseffekt ble betydningen av PD-L-1 positivitet nevnt, men det ble samtidig understreket at PD-L-1 negativitet ikke utelukker effekt av PD-L-1 hemmende behandling.

Kombinasjonsbehandling av ipilimumab og nivolumab førte til synergistisk antitumor effekt med raskt innsettende og varige responser i pasienter med lang kommen malignt melanom, noe som ga Eggermont grunnlag å påstå at immunterapi-kombinasjoner vil dominere fremtidig kreftbehandling¹³.

Eggermont var stolt av å kunne vise til at hans kollegaer fra Gustave Roussy hadde publisert 2 artikler i samme nummer av New England Journal of Medicine: den første om behandling av malignt melanom i form av kombinasjonsbehandling med BRAF-inhibitor og MEK-inhibitor og den andre om behandling med nivolumab^{14,15}.

Hans spådommer for fremtiden var:

1. Immunterapi vil bli første linjes behandling for alle pasienter med malignt melanom, så vel i metastatisk som i adjuvant setting.
2. Kombinasjoner av forskjellige immunbehandlinger (f. eks. anti-CTLA-4 kombinert med anti-PD-1) vil dominere fremtidig behandling.
3. Immunterapi vil ha betydning for mange kreftsykdommer som for lungekreft, nyrekreft, blærekreft, ventrikkeltkreft og lymfomer.
4. Prinsippet av å bryte kroppens immuntoleranse for å behandle kreft vil få Nobel Prisen.

Referanser:

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-16

2. Hauschild A, Grob JJ, Demidow LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicenter, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358-65
3. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 107-14
4. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012; 367: 1694-703
5. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors. Paper presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June 4-8, 2010, Chicago, IL.
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. Couzin-Frankel J. Cancer Immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-33
8. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-44
9. Sznol M, Kluger HM, Hodi FS, et al. Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1: BMS-936558;ONO-4538). *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl) abstract CRA9006^A
10. Drake CG, McDermott DF, Sznol M, et al. Survival, safety, and response duration results of nivolumab (anti-PD-1: BMS-936558;ONO-4538) in a phase I trial in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): long-term patient follow-up. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl): abstract 4514
11. Brahmer JR, Horn L, Antonia SJ, et al. Survival and long-term of the phase I trial of nivolumab (anti-PD-1: BMS-936558;ONO-4538) in patients (pts) with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstract 8030
12. Garon EB, Gandhi L, Rizvi N, et al. Antitumor activity of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) and correlation with programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients with advanced NSCLC. Presented at: ESMO Congress 2014: September 26-30, 2014. Abstract LBA43.
13. Wolchok JD, Kluger HM, Callahan MK, et al. Safety and clinical activity of nivolumab (anti-PD-1: BMS-936558;ONO-4538) in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl): abstract 9012^A
14. Robert C, Karaszewska B., Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2014 Nov 16 (Epub ahead of print)
15. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2014 Nov 16 (Epub ahead of print)

Individualized systems medicine (ISM)



Av Olli Kallioniemi, Institute for Molecular Medicine University of Helsinki, Finland (FIMM)
Resymé skrevet av Stephanie Geisler

Professor Olli Kallioniemi, M.D., Ph.D. er professor og direktør av Institute for Molecular Medicine Finland. Han ble M.D. i 1984, Ph.D. i 1988 ved Universitetet i Tampere i Finland. Han var postdoc ved UC San Francisco i 1990-1992 og var medlem av the National Human Genome Research Institute, ved NIH i USA (1995-2002). Han grunnla og utviklet Medical Biotechnology group i Turku, sammen med VTT Technical Research Centre og Universitet i Turku i 2002-2008. Olli Kallioniemi har skrevet over 300 publikasjoner, han er editor i flere internasjonale journaler og en etterspurt foreleser på internasjonale møter. Han har veiledet over 20 doktorgrads stipendiater.

Professor Kallioniemi og hans gruppe har utviklet "individualized systems medicine strategy" som et modell for å tilpasse og optimere medikamentell behandling for individuelle pasienter med akutt myelogen leukemi (AML).

Systemet tar sikte på å samle inn biologiske prøver ved primærdiagnose, under pågående behandling og når terapivikt opptrer. Prøvene skal undersøkes og tilbakemeldinger fra

forsøkene skal brukes til å tilpasse behandlingen til pasienten.

For grunnleggende informasjon om utvikling av et internasjonalt biomedisinsk nettverk til utvikling av målrettet behandling viste Kallioniemi til en publikasjon fra US National Research Council ¹.

Kjemoresistent AML er en dødelig sykdom og 5-års overlevelse ligger på 30 % til 40 % ^{2,3}. Standardbehandlingen består av kjemoterapi. Celleklonene som forårsaker terapieresistens finnes ofte før behandlingen begynner. Samtidig kan følsomheten av kreftcellene endre seg under pågående behandling som følge av økende genetiske forandringer. Dette kan føre til at sykdommen slutter å respondere på behandlingen men også til at medisiner som i tidlig forløp av sykdommen ikke hadde effekt kan bli aktive. Derfor er det svært viktig å samle inn prøver gjennom hele sykdomsforløpet.

I studien som Kallioniemi presenterte ble prøver fra pasienter med AML samlet gjennom sykdommens forløp. I gjennomsnittet ble det samlet inn 46 prøver fra hver pasient. Ved hjelp av ex vivo tester ble pasienters kreftceller undersøkt for deres følsomhet ovenfor 462 forskjellige medisiner, hvorav 150 representerte etablerte kreftmedisiner, mens 320 var nye medikamenter (ex vivo drug sensitivity and resistance testing, DSRT). Resultatene gir en pasient spesifikk "waterfall plot" som gjenspeiler følsomheten av pasientens kreftceller for de forskjellige medikamentene. I testsystemet er også det mulig å måle toksisitet og effekt samtidig, slik at det er mulig å bestemme et optimal terapeutisk vindu for medikamentene som testes.

Pasientprøvene ble i tillegg undersøkt med molekylærbiologiske metoder for å kartlegge genetiske forandringer. Blant analysene som utføres er exsomesekvensering, genekspressjons analyser, proteomics og fusion gen analyser, men per i dag kan ikke alle data integreres eller tas hensyn til. Kallioniemi påpekte dog at dette er et mål for fremtiden.

Kallioniemi presenterte flere eksempler på hvordan deres system har blitt brukt. Blant annet har hans gruppe publisert data hvor pasienter med AML fikk medikamentell behandling tilpasset ved hjelp av DSRT og oppnådde klinisk effekt på sykdommen ⁴. Han konkluderte med å si at fordelen ved å bruke ISM vil være:

1. Å kunne foreta nøyte molekylærbiologiske analyser av kreftsykdommer som utvikler resistens under pågående kreftbehandling. Målet er å finne potensiell virksom behandling til hver individuelle pasient, også for pasienter med solide tumorlidelser "in real time".
2. Eksisterende kreftbehandling kan ved å bruke ISM undersøkes og vise seg å være effektiv også utenfor etablerte indikasjoner.
3. Nye medikamenter kan testes og utvikles mer systematisk til bruk innenfor tumor subgrupper hvor medikamentene har best effekt.
4. Synergi og antagonisme av enkeltstoffer kan påvises og tas hensyn til når man utvikler kombinasjonsbehandlinger.

Referanser:

1. National Research Council. *The national academies committee on a framework for development a new taxonomy of disease; National Research Council (US). Towards precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington (DC): National Academies Press (US) 2011*
2. Rowe JM, Kim HT, Tallman MS. Reply to introduction therapy and outcome in acute myeloid leukemia. *Cancer* 2011; 117: 2237
3. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: 3147-56
4. Pemovska T, Kontro M, Yadav B, et al. Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia. *Cancer Discovery* 2013; 2: 1416-29

Resymé fra Onkologisk Forum 2014 (utvalgte foredrag)

Partikkelterapi i Norge

Av Olav Mella, professor og
avdelingsoverlege ved kreftavdelingen ved
Haukeland universitetssykehus, Bergen

Det har lenge vært kjent at energiavgivelsen fra elektrisk ladede partikler var annerledes enn for fotoner. På 1940-tallet ble det foreslått at protoner kunne utnyttes til pasientbehandling, gjennom å utnytte at energideponeringen var lavere enn for fotoner både i forkant og etterkant av den skarpe og Bragg-peaken, der den vesentlige stråledosen avgis. Det har helt fra 50-tallet vært gjort forsøk på å bruke ladede partikler i form av protoner til behandling av kreft, men de første anleggene i Berkeley i USA og Uppsala i Sverige var anlegg for fysikk-forskning, som ikke var spesielt bruker- og pasientvennlige. Dette bidro til langsom progresjon i erfaringsgrunnlaget og derved sen kunnskapsutvikling. Det første anlegget bygget spesielt for klinisk behandling kom i Loma Linda i USA i 1991, men det er først de siste årene at volumet av pasienter behandlet har skutt fart ved at mange anlegg er kommet i drift. Det nå godt over 100 000 pasienter behandlet med protoner på verdensbasis, 46 anlegg er i bruk og ytterligere 26 forventes i drift innen utgangen av 2016. En hovedgrunn til at antall anlegg skyter fart, er et mange større stråleterapiklinikker velger å lage en mindre enhet (gjerne ett eller to behandlingsrom for protonterapi) vegg i vegg med fotonbehandling. Dette er blitt mulig gjennom de siste års raske teknisk utvikling, der protonsyklotronen er blitt svært komprimert og til og med plassert på selve gantry av enkelte utstyrsleverandører. Bygningsmassen omkring disse kompakte protonanlegg har derved blitt betydelig mindre og kostnadene for anleggene har falt.

Det har vært interesse for partikkelterapi i det norske strålemiljøet i mange år, men tidligere utredninger resulterte ikke i politiske vedtak om å satse på teknologien. Noe overraskende var der derfor for fagmiljøet at Helseministeren høsten 2012 kunngjorde at Helse Vest fikk oppdraget med å lede, i samarbeid med de øvrige regionale helseforetak, og universitetene i Oslo og Bergen, et arbeid med en plan for et norsk senter for partikkelterapi. I prinsippet var dette en utviklingsplan (Tidligfaseveilederen for sykehusplanlegging, IS-1369), men dette var et nasjonalt anliggende, og ikke en stedfestet sykehusplan etter det vanlige statlige mønster for større sykehusutbygginger. Planen gikk delvis inn i det som man vanligvis ville oppfatte som en idfaseplan. Prosjektgruppen gjennomførte



litteraturstudier, besøk og hospitering ved anlegg for proton- og tyngre ioneanlegg i Europa, USA og Japan. Anbefalingen fra prosjektet var at at Norge burde få et kombinert anlegg for protoner og tyngre ioner ett sted, med senere desentraliserte protonanlegg i flere helseregioner. Dersom man derimot politisk vedtok i første omgang kun utbygging av protoner, indikerte prosjektplanen at man burde satse primært på regionale protonanlegg tre steder (i ulike helseregioner).

Det politiske vedtaket kom etter få uker. Det ble vedtatt å gå videre med idfaseutredning for protoner alene i første omgang, men da i alle fire helseregioner. En ny utredningsgruppe med betydelig overlapp med den tidligere prosjektgruppen ble satt sammen, igjen under ledelse av Helse Vest, men nå også med universitetene i Tromsø og Trondheim representert. Sammen med det overgripende nasjonale prosjektet skulle de fire helseregionene levere egne regionale prosjekter, der man søkte å skissere om, og eventuelt hvordan, de fire regionale anleggene kunne løses. Besøk på protonanlegg og arbeidet for øvrig de siste månedene viser at den tekniske utviklingen har gått videre og at man har begynt å få klinisk erfaring med bruk av de mindre protonanlegg med ett behandlingsrom. De ser ut til å kunne gi behandling med like høy teknisk kvalitet som de større anleggene. Det er realistisk å tro at kostnadene for mindre anlegg vil gå ytterligere ned, sammen med at funksjonaliteten og sikkerheten i doseleveringen kan øke både i disse og flerromsløsninger.

En vesentlig grunn til at protonbehandling vil komme til å bli viktigere for noen pasientgrupper i fremtiden er kunnskapen om langtidsbivirkningene hos særlig barn og yngre voksne. Foruten studier fra enkeltinstitusjoner og begrensede geografiske områder, er store registerstudier fra USA nokså alarmerende i sine konklusjoner. Fordi kreftbehandlingen resulterer i stadig flere langtidsoverlevende, ser man nå at selv moderate stråledoser, dels i kombinasjon med andre behandlingsmodaliteter, kan resultere i en høy andel av alvorlige og livsbegrensende senskader. Etter 20-25 års observasjon er det ingen tegn til at graden av induserte skader flater av (Armstrong GT et al.). Ved den lengste observasjonstiden hadde over 50% av overlevende alvorlige helseplager, mot mindre enn 20% av deres søsken.

Beregninger indikerer at lavere stråledoser enn vi har trodd i kritiske organer vil resultere i tap av leveår og øke morbiditeten hos hos voksne langtidsoverlevende (Darby S.C. et al.). For mange yngre pasienter er det grunn til å tro at merkostnaden ved primær protonbehandling langt vil oppveie den relative besparelsen

fotonbehandling kunne gitt. Også for voksne pasienter med lang forventet overlevelse vil protonterapi kunne redusere sene stråleskader og gi mindre funksjonstap og bedret livskvalitet. Økonomisk skal det ikke mer enn 3-4 måneders reduksjon i sykemeldings-perioden etter gjennomført strålebehandling til for at samfunnskostnaden med protonbehandling er dekket inn, slik kostnaden for behandling på fremtidige anlegg i Norge er beregnet å bli. I tillegg kan medikament- og andre kostnader for påførte, langsiktige helseplager reduseres.

Ulike land har prøvd å beregne hvor stor andel av de pasienter som i dag tilbys fotonbehandling, som kunne hatt bedre nytte av protoner. Estimaten er ulike, fra 6-17%, alt etter hvilke premisser som legges til grunn. De laveste estimatene er for indikasjoner der protonbehandling som allerede oppfattes som etablerte. Det høyeste estimatet er utført i Nederland ved beregning av risiko for stråleskader av en viss alvorlighetsgrad, basert på normal tissue complication probability (NTCP). Selv om vi i dag er opptatt av å henvise pasienter til protonbehandling i utlandet basert på en indikations- eller diagnoseliste, taler mye for at flere pasienter i fremtiden vil få utarbeidet planer for både fotoner og protoner, og den planen foretrekkes som gir det beste resultat med henblikk på akutt og sen stråleskade. Dette har vi sett på klinikker med lang erfaring i både foton- og protonbehandling, der diagnoseansvarlig overlege velger det optimale og foreslår dette for pasienten. Begrensende for denne praksis er foreløpig forsikringsselskapene refusjonsvilje. Protoneksperten de Neuve estimerte på sitt foredrag på Onkologisk Forum nylig at protonbehandling i fremtiden kunne være aktuelt for opptil 50% av dagens stråleterapiindikasjoner.

Det norske prosjektet har levert et konservativt estimat på 8-11% av stråleseriene som aktuelle for protonbehandling. Samtidig tror vi at pasientgjennomstrømningen per behandlingsrom blir langsommere og derved kapasiteten lavere enn det svensker og dansker har i sine estimater. Vi mener de fleste pasienter bør ha alle strålefraksjonene gitt med protoner (ikke bare i form av et boostervolum) for å redusere langtidsskade, hvilket øker anslaget på romkapasitet sammenlignet med Sverige og Danmark, som har beregnet lavere fraksjonstall. Økende kreftforekomst frem til det første anlegget kan stå klart i Norge anslagsvis i 2021-22 tilsier at det bør bygges anlegg distribuert i de fire helseregioner (basert på folketallet i regionen) med fra 7-10 rom, selv ved 2-skiftsdrift.

Idefasen har forsøkt å skissere hvordan stråleterapimiljøene ved alle protonanlegg kan samarbeide nasjonalt for å sikre alle innbyggere, uavhengig av bosted, den samme tilgang til protonbehandling



mens kapasiteten er under oppbygning. Det er foreslått føringer for hvordan kompetansen for protonterapi kan utvikles nasjonalt i forberedelsen til oppstart, samt hvordan fagmiljøene kan samvirke om forskning og kliniske protokoller i forkant av og etter etablering av anlegg. Samarbeid om selve anleggsetableringen og utstyrsinnkjøp blir også vesentlig, enten anleggene kommer tidsforskjøvet eller byggeprosjektene pågår parallelt.

Prosjektet leverte for kort tid siden sin rapport. Den er nå sendt som en orientering til de regionale helseforetakenes styrer før overlevering til Helse- og omsorgs-departementet medio desember.

Siden rapporten ikke er offisiell før oppdragsgiver har fått den, kan ikke detaljer angis nå. En hovedkonklusjon er likevel at alle helseregioner har teknisk mulighet til å oppføre protonanlegg og har utpekt mulige løsninger inkludert lokalisering i sine regionale idefaseprosjekter. Samtidig innebærer slike anlegg såpass høye pukkelkostnader at de er vanskelige (for ikke å si umulige) å få inn i de vanlige investeringsregimene til de regionale helseforetakene de nærmeste årene. Fremtiden for behandlingsformen i Norge synes derfor avhengig av politisk vilje til å yte særlige investeringstilskudd til RHF-ene. I mellomtiden går utviklingen i retning av at flere og flere pasienter på definerte indikasjoner henvises til behandling i utlandet (ofte til flere ganger prisen av det som kunne være mulig ved etablerte anlegg i Norge). Flere pasienter begynner å bli oppmerksomme på protonbehandling som en opsjon og det sees nå eksempler på at pasienter velger protonbehandling på egen regning ute fremfor fotonbehandling i Norge. Slik kan protonbehandling, mens vi venter på etablering i Norge, bidra til et klaseskille mellom opplyste norske pasienter med og uten økonomi til egenbetaling.

Forventningen i prosjektet til videre prosess er at departementet bestemmer at det går videre til en konseptfase, der det utarbeides enda mer konkretiserte regionale prosjekt, hvor det blant annet analyseres konkrete alternativer til hvor anleggene faktisk skal bygges, slik at det kan utpekes et foretrukket alternativ. Man går nå nøyere inn i konkrete planer for bygnings- og romløsninger og forsøker å videreutvikle det valgte konseptet.

Konklusjon

Basert på at det er en kjent relasjon mellom absorbert stråledose og biologisk effekt, og mellom kroppsvolum eksponert for stråling og biologiske effekt, vil protonbehandling medføre redusert risiko for sene stråleskader hos utvalgte pasienter sammenlignet med fotonbehandling. Sammen med forbedring i bruken av medikamentell behandling og mer skånsom kirurgi, vil protonbruk gi pasienter som helbreides for kreft mindre risiko for tidlige dødsfall av komplikasjoner og en bedre kvalitet av liv. Norge som et velstående land har et ansvar for å bidra til prospektive studier for å videreutvikle de muligheter protonenes fysiske egenskaper gir. Prosjektet mener samtidig at Norge ikke må unnlate å fortsatt arbeide også mot behandling med tyngre ioner, da potensialet for å helbrede flere pasienter med kreft er større med for eksempel karbonioner enn med protoner.

Armstrong GT et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol (JCO). 2013;51.1055, published ahead of print.

Darby S.C. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013; 368, 987-998.

Idefaserapport. Regionale sentre for protonterapi. Utarbeidet av Helse Vest i samarbeid med Helse Sør-Øst, Helse Midt-Norge og Helse Nord på oppdrag fra HOD (desember 2014).

Annonce

Årets Onkolog 2014

Prisen for 2014 ble delt ut til René van Helvoirt, Sørlandet Sykehus under årets Onkologisk Forum. René har gjort et fortjenestefullt arbeid for norsk onkologi. Som innflytter til Norge fra Nederland med bakgrunn i radiotherapy er han en av få onkologer i Norge med rendyrket stråleterapibakgrunn. Denne kompetansen har vært sentral og viktig for Sørlandet Sykehus i oppbyggings- og driftsfasen av stråleenheten, og gjort at strålebehandling ved Sørlandet Sykehus ikke ligger tilbake for noen. I tillegg har René vært sentral i NOF med flere år i Styret og han har jobbet sammen med Spesialitetskomiteen i utformingen av et nytt curriculum forslag for leger i spesialisering (LiS). Det mest imponerende er René sitt engasjement for å etablere et eget forum for våre LiS'er, OnkoLiS, en fin arena for utdanningskandidater til å bli kjent ut over egen avdeling. Dette har vært arrangert årlig de siste 5 år. Fokus på de store tumorgrupper, med sentrale foredragsholdere fra inn- og utland. René er primus motor for arrangementet. Han drifter dette nærmest alene sammen med en rullerende gjeng av LiS'er. Et slikt Forum er Onkologi alene om innen Dnlf.

René er en verdi kandidat som Årets onkolog. Styret gratulerer!

Med vennlig hilsen

Styret i Norsk Onkologisk forening

Tidligere vinnere av prisen Årets onkolog:

- 2011: Arne Solberg, St. Olavs Hospital, Trondheim
- 2012: Knut Fjæstad, Sykehuset Innlandet, Hamar
- 2013: Jan Folkvard Evensen, Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet, Oslo

For nominasjoner til prisen Årets onkolog 2015 se annonsen på side 22.



Annonce

Kong Olav Vs kreftforskningspris tildelt Harald Stenmark



SKREVET AV ØYVIND ROLLAND, KREFTFORENINGEN

– Henger du med? spør professor Harald Stenmark

Vi har snakket sammen en time og professor Harald Stenmark har tatt en pause i sitt tapre forsøk på å formidle sin forskning. Antakelig har han sett tomheten i blikket mitt og spør høflig om jeg har falt av lasset. Jeg retter opp ryggen og kontrer med et nytt spørsmål.

*– Så det du sier er at celler, som vi har noen hundre milliarder av i kroppen, egentlig er ganske store størrelser?
– Å ja visst! Celler er små, men i vår forskningshverdag er de enorme, svarer Stenmark og former hendene til noe som kan antyde en medisinball.*

Om feil i oppskriften og proteiner som sover på vakt

– Vi har 25-30 000 gener i kroppen. De har alle sine oppgaver, men noen ganger utfører de ikke jobben skikkelig. Det skyldes en feil i oppskriften som gjør at proteinene – som skal kontrollere celledelingen – ikke får gjort jobben sin ordentlig. Noen gener får proteinene til å hemme celledelingen, andre gener medvirker til at cellene deler seg.

– En slags brems og gass?
– Helt riktig. *Tumorsuppressorgen* og *onkogen* på fagspråket. Våre ferskeste

funn knytter seg til ett bestemt «bremsen» (sjekkpunktgen). Like før en celle skal til å dele seg og fordele sine kromosomer på to datterceller, gjør dette proteinet en hurtigsjekk. Det spør: «skal vi se, er det like mange kromosomer i hver celle her mon tro ...» Finner proteinet ut at et kromosom for eksempel har havnet midt i mellom de to cellene, utsetter det celledelingen til kromosomene har fordelt seg riktig. Vi vet at det i de aller fleste kreftsvulster er et unormalt antall kromosomer, og da mener vi at det er noe galt med sjekkpunktgenet.

Dårlig kommunikasjon

Stenmark tar meg med videre inn i studiet av et annet bremsen.
– Se for deg et hus med en mengde parabolantennar. Her er det ikke tvil om at du får inn nok signaler, men det kan vel også tenkes at så mange mottakere kan forårsake et visst ... skurr på linja, ikke sant? En annen forklaring på at celler løper løpsk er nemlig at kommunikasjonen mellom dem blir forstyrret. På overflaten av hver celle sitter en rekke antenne-molekyler, såkalte *reseptorer* – mottakere om du vil. Cellene kommuniserer med hverandre ved å sende ut ulike typer

molekyler – vekstfaktorer – og når en slik fester seg på en reseptor hos en nabocelle forårsaker det en respons – typisk en instruksjon om at cellen skal dele seg. Og det er jo greit. Problemet oppstår dersom det er for mange mottakere på celleoverflaten.

– Hvorfor det?

– Blir det for mange mottakere på celleoverflaten kan cellen ta imot flere vekstfaktorer. Det kan bety for mange signaler om celledeling, og at celledelingen kommer ut av kontroll. Ved en normal funksjon vil cellen ødelegge overflødige vekstmolekyler fra andre celler – et helt maskineri av proteiner har det som jobb. Disse er, på liknende måte som sjekkpunktgenet vi snakket om tidligere, instruert av genet til å gjøre en jobb som bremser celledelingen. Nok en gang oppstår problemet når den normale mekanismen slutter å virke.

– Så det å identifisere og forsøke å forstå hvilken rolle disse genforandringene spiller for kreftutvikling, det er selve kjernen i forskningen din?

Give me FYVE

Stenmark legger hendene bak hodet, fester blikket et sted ute i luften og lener seg tilbake i kontorstolen.

– Dette er relativt ferske funn vi er begeistret for nå. Men kjernen i forskningen min, den har jeg egentlig ikke vært inne på ennå. Det blir fort ... litt vanskelig å forklare...

En stund senere har professoren likevel gjort et forsøk og jeg har lært meg navnet på et helt spesifikt fettstoff, et lipid. Lipidet heter *PI3P* og har vært under lupen til Stenmark og hans kollegaer siden 1998. Ikke lupen på et hvilket som helst mikroskop kan det legges til – her kreves lasermikroskop og optisk avbildning i mange plan for å få øye på noe som helst.

– Vi har studert et bestemt enzym som danner dette bestemte lipidet. Et enzym er en slags katalysator som setter i gang en prosess. Fra andre studier vet vi at dette enzymet er en kjent *tumorsuppressor*. Så fant vi videre et bestemt proteindomene – vi kaller

det FYVE – som binder seg til nettopp dette lipidet.

Problemformuleringen ble denne:

Vi vet at dette enzymet er viktig for å hindre kreft. Og vi vet at det produserer et bestemt lipid, og at det er selve produksjonen av lipidet som gjør enzymet til et bremsegen. Hvorfor er da lipidet så viktig for å hindre kreft?

– Og svaret er ...?

– At vi ikke vet. Ennå. *PI3P* i seg selv forhindrer ikke kreft. Men proteindomenet som binder seg til lipidet har vi studert i tretti forskjellige proteiner. Og det viser seg at noen av disse er en del av maskineriet som degraderer overflødige antenner.

– Parabolantennene fra i stad?

– Riktig. Og andre proteiner med FYVE-domenet er involvert i prosessen med å sjekke at cellen fordeler kromosomer likt når den skal til å dele seg for siste gang.

– Så sirkelen er sluttet på et vis?

– Det kan du si. Det blir i alle fall hakket mindre basalt når vi ser at dette er forbundet med prosesser som kan være med på å forhindre kreft.

Suksesskriteriet er samarbeid

– Det overordnede målet med å identifisere genforandringer er på sikt å utvikle medisiner som kan gjenopprette kroppens normalfunksjoner. Vår rolle er å bygge fundamentet for klinisk forskning. Potensielle gjennombrudd ligger i samarbeidet med translasjonsforskningen – forskning som er brobygging mellom basalforskningen og klinisk forskning. Som forsker er man i det hele tatt veldig avhengig av miljøet rundt seg. Å være kjempedyktig alene har liten nytte hvis miljøet rundt er feil.

– Forskningen har kommet langt. Nå kan vi skille utvalgte gener i en kreftsvulst fra hverandre. Når vi kan finne nøyaktig hvilket gen som har en feil, øker mulighetene for behandling som er enda mer treffsikker. Veien fra basale funn til praktisk anvendelse blir kortere. Det gir store muligheter.



Gode spørsmål:

– Grunnforskning er en kreativ prosess. Du kommer ingen vei uten evnen til å stille nye, originale spørsmål – spørsmål som er gode fordi de potensielt kan gi svar som er av allmenn interesse. Så må man jo prøve å besvare spørsmålene, men det å stille dem er nøkkelen. Til grunn for det hele ligger nysgjerrigheten. Ingen nysgjerrighet, ingen gode spørsmål. Det paradoksale i vår verden er jo at jo dyktigere man blir, jo større landskap for spørsmål åpner seg.

Ung forskerpris 2014

Av Tom Dønnem, Arne Wibe, Andres Sundan

Professor Emmet McCormack, Department of Clinical Science, Haukeland Universitetssykehus

Emmet McCormack (født 1977) peker seg ut blant de nominerte til prisen. McCormack har vist en imponerende publikasjonsaktivitet med flere arbeider i høyt ansette onkologiske og hematologiske tidsskrifter slik som blant annet i Blood, Cancer Research og Cell Stem Cell. Spesielt vil vi framheve hans arbeid med å etablere klinisk relevante dyremodeller for akutt myelogen leukemi, modeller som også kan være overførbare til andre kreftformer. Vi mener McCormack gjennom sitt arbeide har demonstrert et betydelig potensiale som norsk kreftforskning vil ha glede av i årene fremover. Vi ønsker derfor enstemmig å innstille Emmet McCormack til Ung Forskerpris 2014.



Annonse

Annonce

Brystkreftens historie

Erik Wist, leder NBCG

Opprinnelsen til ordet cancer krediteres oftest til den greske legen Hippokrates (460 -370 f. Kr.). Han brukte begrepene *carcinos* og *carcinoma* for å beskrive tumores og sår (ulcera). Disse ordene refererer seg til ordet for krabbe; sannsynligvis p.g.a. likhetene mellom en krabbe og de fingerlignende utløperne fra en cancer. Den romerske legen Celsus (25 f. Kr – 50 e. Kr) oversatte de greske begrepene til *cancer* som er det latinske ordet for krabbe. Galen (130 – 200 e. Kr) brukte ordet *oncos* – hevelse - for å beskrive tumores. Det er som kjent bakgrunnen for at spesialiteten heter onkologi.

Brystkreftens historie dateres langt tilbake. I hva som benevnes Edwin Smiths Papyrus og som er en kopi av en del av en egyptisk lærebok i traumatologi og som daterer seg tilbake til 3500 år f.Kr., finner man en beskrivelse av 8 tumores eller ulcera i bryst. Disse ble forsøkt fjernet ved kauterisering ved hjelp av et instrument man kalte «ild-drill». Men selv da var man innforstått med at dette ikke var noen god behandling. Men det var det man hadde.

Brystkreft beskrives i alle historiske epoker. Dette skyldes sikkert at brystkreft – spesielt i de senere stadier av sykdommen – presenter seg som en synlig tumor til forskjell fra maligne tilstander i viscera. Brystkreftsykdommen var tabubelagt og ble sjeldent nevnt utenfor de medisinske lærebøker. Å snakke åpent om sykdommen, er en særdeles nylig foreteelse.



Brystkreft i kunsten

Brystene har opp gjennom tidene vært tildekket av bluferdighetshensyn. Utenom legene var det én yrkesgruppe som hadde anledning til å se kvinnebryster, studere dem inngående og også forevige dem - nemlig kunstnerne. De gjenga meget nøye brystenes utseende. Av denne grunn er det en rekke malerier som gjengir kvinner med en tumor i brystet. Den første vi kjenner er La Fornarina, Rafaels verk fra ca. 1518. Her får man inntrykk av en tumor i øvre venstre kvadrant. Riktigheten av dette er blitt utfordret av mange deriblant den kjente engelske kirurg, professor Michael Baum som setter et stort spørsmålstegn ved om det er en cancer. Andre meget kjente kunstverk er Rembrandts «Bathseba i badet». Her ser man også en tumor i øvre laterale venstre kvadrant. Kvinnen som satt modell som Bathseba het Hendrickje Stoffels (1626 – 1663) var Rembrandts husholderske og elskerinne. Hun ble ansatt som Rembrandts husholderske og sykepleier for Rembrandts sønn Titus etter tapet av konen Saskia ca. i år 1649. Stoffels ble bare 37 år gammel. Det hevdes at hun døde av metastatisk brystkreft, mens andre hevder hun døde av en pest i 1663. Et tredje bilde verd å trekke fram er Il Ceranos



”Madonna frir Milano fra pesten” hvor en kvinne med barn viser et høyre bryst med en ulcererende tumor.

Historien om årsaker til kreft

Galen mente at brystkreft ble forårsaket av for mye svart galle. Han tok til orde for at enkelte svulster var mer aggressive enn andre. På den tiden var brystkreft en systemisk sykdom og kirurgi var ikke aktuelt.

Galens lære kastet sine lange skygger over medisinen fram til 1600-tallet. I 1680, utfordret den franske legen Francois de la Boe Sylvius Galens teorier om for mye svart galle som årsak til kreft. Han mente det var en kjemisk prosess som omdannet lymfevæske fra å være sur til å være etsende/gjennomtrengende.

I 1730-årene mente Pariserlegen Claude-Deshais Gendron at kreft utviklet seg når nerve og kjertellev blandet seg med lymfekar.

I 1713 kom Bernardino Ramazzini med hypotesen om at den høye forekomst av brystkreft hos nonner skyldtes mangel på sex. Uten regulær seksuell aktivitet ville



Hippokrates



Celsus



Galenos

de reproduktive organer forfalle og kreft utvikles. Observasjonen av at nonner hadde mer brystkreft, står seg også i dag, men det er ikke selve mangelen på sex som det nå forklares med, men at nonner ikke drar nytte av svangerskaps beskyttende effekt.

Friedrich Hoffman fra Preussen fulgte opp Ramazzini teori og postulerte at kvinner som hadde regulær seksuell aktivitet, men som likevel utviklet kreft, praktiserte en form for kraftfull sex. Dette kunne i sin tur føre til lymfeblokkade som igjen kunne føre til kreft..

Andre årsaksteorier som ble lansert, var brystmelk som klumpet seg (Morgagni), pussfylte betennelser i brystet (de Gorter), mentale forstyrrelser (Le Cat de Rouen), barnløshet (Heister) og inaktivitet (diverse).

Kirurgi

I 1757 foreslo den franske legen Henri Le Dran å behandle brystkreft ved å fjerne tumor kirurgisk så lenge man også fjernet infiserte lymfeknuter i armhulen. Claude-Nicolas Le Cat delte dette synspunktet og hevdet at kirurgi var den *eneste* måten å behandle brystkreft på. Dette førte etter hvert til utviklingen av radikal mastektomi og meget ekstensiv fjernelse av brystet.

På 1800-tallet kom utviklingen av antiseptikk, anestesi og blodtransfusjon som økte sjansene for å overleve det kirurgiske inngrepet. Transfusjoner var imidlertid ikke alltid vellykket da man ikke kjente blodtypen.

New Yorkeren William Halsted gjorde radikal mastektomi til gullstandard. I 1898 presenterte han 76 mastektomikasuistikker for American Surgical Association. Dette ble et gjennombrudd. Halsteds operasjons forble den vanligste operasjonsmåten for brystkreft til siste tredel av det 20. århundret. Foruten å fjerne hele brystet, skar kirurgen bort hele pectoralismuskulaturen som dekket brystveggen. De mindre musklene ble også fjernet for at kirurgen skulle få lettere tilgang til armhulen (aksillen) og kunne ta

ut lymfeknuter og omkringliggende fettvev. Selv om denne operasjonsmetode nok reddet mange kvinnelig – kanskje millioner – var det mange kvinner som ikke ønsket denne behandlingen pga. det skjemmende utseendet som fulgte og komplikasjonene som f.eks. groteske lymfødemtilstander.

George Beatson hadde i 1895 vist at å fjerne ovariene hos kvinner med lokalavansert brystkreft, fikk tumor til å krympe. Halsteds radikale mastektomi ble etter dette ofte kombinert med ooforektomi. Senere forsøkte man også adrenaletomi (Charles Huggins, 1952) og hypofysektomi (Svenskene Rolf Luft (endokrinolog) og Herbert Olivecrona (neurokirurg), 1953) for å stoppe annen østrogenerproduksjon når eggstokkene var fjernet.

Brystbevarende operasjoner.

Bernhard Fisher utfordret "more is better" dogmet. Fisher startet brystbevarende operasjoner i 1973 og gjennomførte randomiserte studier hvor han sammenlignet mastektomi med lumpektomi og lumpektomi pluss strålebehandling og fant at lumpektomi pluss stråling var like bra som mastektomi. Men det tok tid å overbevise kollegene om riktigheten og viktigheten av dette. Umberto Veronesi i Italia gjorde mye av det samme, men valgte kvadrantektomi i stedet for lumpektomi. Også han fant at begrenset kirurgi med strålebehandling var like godt som mastektomi. I Norge tok det lang tid før metoden kom i bruk og fremdeles er vi i en situasjon hvor langt flere kvinner kunne bli operert brystbevarende enn hva som gjøres.

Adjuvant behandling

Kunnskapen om at brystkreft kunne spre seg på et tidlig tidspunkt og dermed ikke var kurabel ved kirurgi eventuelt kirurgi pluss strålebehandling alene, økte i siste halvdel av 1900-tallet.. Det førte til tanken på potensiell nytte av tilleggsbehandling med hormoner og/eller cytostatika som hadde som mål å utrydde maligne celler på avveie. Det fikk benevnelsen adjuvant behandling. I Norge var hematologen Roar Nissen-Meyer (1914 –

2008) en pioner. Allerede i 1965 startet han en skandinavisk multisenterstudie med seks dager cyklofosamid 5 mg/kg legemsvekt/dag i seks dager inkludert operasjonsdagen. Fra 1970-tallet og til nå har det skjedd en enorm utvikling når det gjelder adjuvant behandling. Sammen med mammografiscreeing har tilleggsbehandling med cytostatika og antiøstrogen/aromatasehemmere og introduksjon av ett års behandling med trastuzumab i adjuvant behandling av HER2-positiv brystkreft, ført til en stadig bedring av prognosen for brystkreft. Tendensen i dag er at kirurgien blir stadig mindre omfattende uten at det skjer en forverring av prognosen. Cytostatika, endokrin behandling og strålebehandling kompenserer for dette. Spørsmålet er i dag: Går det en grense og i så fall hvor er den.

Behandling av metastatisk brystkreft

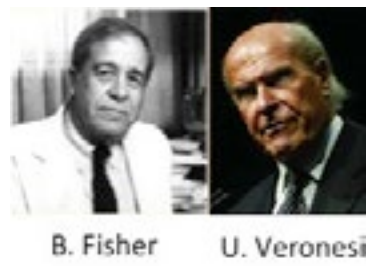
Endokrin behandling:



Ca. 75 % av all brystkreft er endokrint følsom reflektert i østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PgR) positivitet. Det gjør det mulig å påvirke sykdommen med endokrine midler.

Som nevnt tidligere viste George Beatson i 1895 at å fjerne ovariene hos kvinner med lokalavansert brystkreft, fikk inoperable tumores til å krympe. Det var imidlertid James Stanley Boyd – også fra England – som best dokumenterte effekten ooforektomi på avansert/metastatisk cancer. Den 4. februar 1899 publiserte han sine første observasjoner i British Medical Journal. Han rapporterte en responsrate på 35 % (19/54).

I de følgende 50 årene eksperimenterte leger med et utvalg av menneskeskapte østrogenlignende kjemikalier som f.eks. stilbøstrol (1937). Selv om man kunne registrere effekter, var bivirkningene av en slik art at det ikke egnet seg for utstrakt bruk. På midten av 60-tallet hadde man møtt veggen. På omtrent samme tid forsket man i ICI (nå Astra Zeneca) på forskjellige østrogenlignende kjemikaliers virkning på rotters reproduksjonssystem. Man var på leting etter p-piller og koleste-



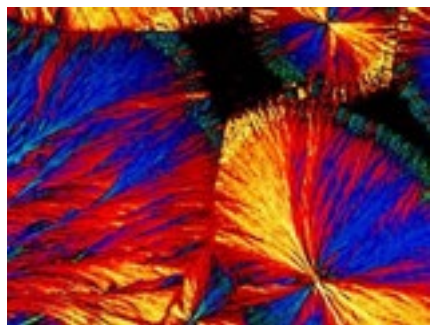
rolsenkende medikamenter. Man utviklet et stoff som man kalte ICI 46474, men på grunn av manglende støtte og konkurrerende aktiviteter, ble utviklingen satt på hold.

En blanding av flaks og god bedømmelsesevne, vurdering fram og tilbake på begge sider av Atlanteren og Nixons lansering av «The war on cancer», førte til fornyet interesse i å utvikle en østrogenblokker for behandling av brystkreft.

ICI 46474 ble utviklet til tamoxifen. Tidlig på syttitallet begynte man å gi det til pasienter. Stoffet fikk lisens i Storbritannia i 1972 under navnet Nolvadex®. Man var i begynnelsen usikker på hva som var den optimale dosen av tamoxifen. På 70-tallet ble det derfor gjort mange studier både i Europa og USA. Utover i 80-årene begynte resultatene å komme når det gjaldt behandling av metastatisk sykdom, men man fant også at antiøstrogenet kunne redusere risikoen for tilbakefall. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) kom med sine første publikasjoner.

“Tamoxifen is the most important drug in the history of medical oncology,” sa Dr. Harold J. Burstein, Dana-Farber Cancer Institute, Boston til The New York Times i 2004. “It has saved more lives than anything we do for cancer patients.”

Tamoxifen ble en ubestridt ener i behandlingen av hormon reseptor positive sykdom. Man brukte også megestrol acetat (Megace®) og medroxyprogesteron acetat (Faslutal®, Provera®) i behandlingen. Effekten var ganske lik tamoxifenets, men bivirkningene var langt flere og alvorligere. Aminoglutetamid (Orimetan®) var den første aromatasehemmeren som ble tatt i bruk i behandling av metastatisk brystkreft for 30 – 35 år siden. Rundt millenniumskiftet kom 3. generasjons aromatasehemmere (anastrozol (Arimidex®), exemestan (Aromasin®), letrozol (Femara®)). Aromatasehemmere brukes hos postmenopausale kvinner både i metastatisk sammenheng, men også adjuvant.



Tamoxifen.

I det første tiåret etter millenniumskiftet kom antiøstrogenet fulvestrant (Faslodex®) som nå er en etablert del av vårt armamentarium.

Everolimus (Afinitor®) er en mTor-hemmer som synes å heve endokrin resistens og bedre effekten av endokrin behandling. Den er gitt både i kombinasjon med aromatasehemmer og tamoxifen.

Andre stoffer som prøves ut i kombinasjon med endokrine midler er PI3K-hemmere og Cyklin D kinasehemmere.

Kjemoterapi

Tidlig på 1900-tallet begynte den berømte tyske kjemiker Paul Ehrlich å utvikle medikamenter for å behandle infeksjonssykdommer. Han brukte begrepet kjemoterapi. Han var også interessert i medikamenter som kunne brukes mot kreft, men var ikke veldig optimistisk. Over døren der han jobbet hang et skilt hvor det stod: “Give up all hope oh ye who enter.” Fram til midt på 60-tallet dominerte kirurgi og strålebehandling i brystkreftbehandlingen. Mot slutten av 60-tallet begynte man å prøve kjemoterapi ved avansert brystkreft med oppløftende resultater.

L-PAM (L-phenylalanin mustrad) og CMF var virksomme i metastatisk kreft med responsrater opp til 50 % og komplett remisjon hos 20%. De kunne også bli gitt poliklinisk.

Dermed ble de også kandidater for bruk i adjuvant setting.

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

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

Anti-HER2-behandling

Bioteknologiselskapet Genentech utviklet trastuzumab (Herceptin®) sammen med UCLA og fikk FDA-godkjenning i 1998. Medikamentet ble først oppdaget av Ullrich og Shepard, men det er Dennis Slamons arbeid som er mest kjent for oss brystonkolo-

ger. «Living proof» er en film som er laget om hans arbeid. Historien begynner i 1979 da Robert Weinberg identifiserte HER2-genet. Det gikk 5 år fra påvisningen av HER2-genet (neu-onkogenet) til man identifiserte det proteinet genet koder for. Deretter gjenstod det å finne ut hvilken rolle dette proteinet har i forskjellige kreftsykdommer. Dennis Slamon kom inn i bildet i 1986. I 1987 kom publikasjonen som viste at overekspresjon av HER2 medførte større risiko for tilbakefall og død. Veien derfra og til bruken av trastuzumab var lang og kronglete og det var langt fra selvfølgelig at trastuzumab skulle utvikles videre. Det var ikke langt unna at det ble vraket. Slik gikk det heldigvis ikke. Historien om trastuzumab og senere anti-HER2-behandlinger er en suksesshistorie. Pivotalstudiene som begynte i 1995, stoppet inklusjonen i 1997 og ble publisert i New England Journal of Medicine i 2001, endret dramatisk prognosen for kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreftsykdom.

Senere har en rekke andre medikamenter rettet mot HER2-reseptor kommet: tyrosinkinase-hemmeren lapatinib (Tyverb®), antistoffet pertuzumab (Perjeta®) og antistoff/cytostatikum-konjugatet trastuzumab/emtansine (Kadcyla®).

Pertuzumab binder seg til en annen region på HER2-reseptor enn trastuzumab og gir en tilleggseffekt. Cleopatra-studien viste at å kombinere docetaxel/trastuzumab og pertuzumab førte til nesten 16 måneder i forlenget totaloverlevelse sammenlignet med docetaxel og trastuzumab alene. Dette er ganske enestående i behandling av metastatisk cancer. Så langt har det ikke imponert Beslutningsforum som tar stilling til innføring av dyre medikamenter. Det har også avslått bruken av trastuzumab/emtansine som bl.a. er anbefalt av ASCO (og NCCN) som 2. linjes behandling av metastatisk HER2-positiv brystkreft.

Trastuzumab i adjuvant sammenheng ble innført i 2005. Både pertuzumab og trastuzumab/emtansine er nå med i prospektive randomiserte studier for å se om de kan løfte overlevelsen ytterligere.

Behandlingen av brystkreft er i rivende utvikling. Kirurgien blir gradvis mindre omfattende. Det kommer stadig nye medikamenter. «Det er vanskelig å spå – især om fremtiden» sa Storm P. Det er ikke vanskelig å spå at brystkreftbehandlingen om 15 – 20 fra i dag, vil være vesentlig annerledes enn hva den er i dag.

Annonce

Annonce



Velkommen
Professor dr. med. Erik Wist og dr. med. Bjørn Haugen
Oslo Universitetskyrhus, Ullevål og Radiumhospitalet

Personalized therapy for breast cancer:
a dream or a reality?
Martine Piccart, MD, PhD
Head of Medicine Department
Institut Jules Bordet, Brussels

Separating the marriage between cancer and bone
Professor Robert Coleman
Academic Unit of Clinical Oncology, Western Park Hospital,
Sheffield Cancer Research Centre Sheffield, England

Kort pause

Onco-plastic Surgery:
Are we doing too little or too much?
Professor J. Michael Dixon
Edinburgh Breast Unit,
Western General Hospital, Edinburgh

Disparities in the estimates of benefits and harm from
mammography: Are the numbers really different?
Senior Director Robert Smith, PhD,
Cancer Screening, American Cancer Society, Inc,
Atlanta, US

Using molecular tools to determine risk of metastasis
Professor Michael Gnant
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

Midag i Restauranten

Møteresymé, Tema Mamma Oslo

Den 23. oktober gikk Tema Mamma Oslo av stabelen for andre gang. Møtet organiseres i samarbeid mellom seks legemiddelfirma (Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Takeda Nycomed) og brystkreft-miljøet i Oslo.

Av Stephanie Geisler

Møtet tar sikte på å samle alle som er involvert i håndtering av brystkreftpasienter til et tverrfaglig møte av høy faglig kvalitet. Denne gangen var møtet fullbooket med over 80 deltagere og til og med flere på ventelisten. I publikumet satt det patologer, onkologer, kirurger, radiologer, sykepleiere – LIS og overleger side om side og lot seg fascinere av den samlede kompetansen – blant foredragsholderne – og tilskuerne.

Programkomiteen hadde lyktes i å få 5 kjente internasjonale foredragsholdere til å stille opp. Vi har mottatt oppsummeringer fra tre av foredragene som er gjengitt lengre nede.

Martine Piccart, brystkreft onkologiens "supernova" som Erik Wist kalte henne i sin innledning, åpnet med et glitrende foredrag om HER2-positiv brystkreft. Hun påpekte viktigheten av immunsystemet for respons på Herceptin behandling og ga oss innblikk i betydningen av tidlig responsevaluering blant annet med FDG-PET av lokalavansert brystkreft under neoadjuvant behandling.



Robert Coleman fra London som er en av de fremste innen bifosfonater og deres effekt på skjelettet og kreftceller, gikk gjennom de siste årenes publikasjoner og deres betydning for gjeldende behandlingsanbefalinger. Han påpekte særlig nytten av bifosfonatbehandling til postmenopausale kvinner med brystkreft med bakgrunn i at flere studier har vist signifikant reduksjon i brystkreftrelatert død, noe som også gjenspeiles i NBCG sine gjeldende anbefalinger.

Etter en kort pause fortsatte **Michael Dixon** fra Edinburgh med å belyse onkoplastisk brystkreft behandling. Han krydret foredraget sitt med morsomme flimklipp og la inn et godt ord for brystbevarende kirurgi (BCS) også ved mer avansert brystkreft. Dette ble det liv i salen av, selv om noen av tilhørerne så ut til å ryste litt på hode av noen av hans påstander. Imponerende dog at det ved Professor Dixons klinikk i Edinburgh (som er Storbritannias største i volum brystkreftoperasjoner) i 2011 ble utført 536 BCS tilsvarende 73% av alle pasienter som ble operert for brystkreft, mens han i sitt foredrag påpekte at det nå gjøres over 80% BCS.

Robert Smith fra Atlanta gikk nøye gjennom de motstridene publikasjoner om mammografiscreening. Han er en av de fremste forskerne på feltet i USA og belyste den pågående diskusjonen rundt mammografi screeningens fordeler og ulemper. Uenigheten rundt mammografi screeningens nytte, faren for overdiagnostisering og

hvilke tumores som profiterer fra screeningen ble oppsummert. Hans konklusjon var at den store diskrepansen i estimert benefit fra forskjellige publikasjoner er artifiisiell og betinget i hvordan data analyseres. Som onkolog kan man vel bare være enig i hans siste setning: "Until you can tell a patient with measurable, reliable, and persuasive confidence that regular screening offers her no more protection from the risk of a premature death from breast cancer than not screening, regular screening is the best advice." (viser også til hans artikkel I dette hefte)

Kvelden ble avsluttet litt på overtid av **Michael Gnant** fra Wien som ga en oversikt over molekylærbiologiske metoder som brukes til å estimere risiko for fjernmetastaser hos pasienter med tidlig brystkreft. Slike metoder er svært ønskelig for å unngå overbehandling av brystkreft pasienter i adjuvant setting som har lav risiko for tilbakefall. Han påpekte at metoder som OncoTypeDx og PAM 50 ROR score er pålitelige og tilstrekkelig validert. Bruk av disse metoder tilfører relevant informasjon når de brukes i tillegg til etablerte klinisk-patologiske faktorer. Ved hans klinikk har bruken av slike metoder ført til endring av adjuvant behandling for et betraktelig antall pasienter.

På veien ut fra møtelokale var det mange fornøyde fjes – så nå er det bare å glede seg til Tema Mamma 2015 og vente i spenning om programmet og tilhørerantallet fra årets møte kan toppes.

Resymes

Separating the marriage between cancer and bone

Professor Robert Coleman

Academic Unit of Clinical Oncology, Weston Park Hospital, Sheffield Cancer Research Centre, Sheffield, England

Bone metastases result from complex inter-relationships between cancer cells and normal haematopoietic stem cells and bone cells in the bone marrow microenvironment. Disseminated tumour cells home to and then adhere to the haematopoietic stem cell niches in the perivascular space of small bone marrow arterioles at the bone surface where they can remain quiescent and in a dormant state for years. Then, for reasons we do not understand, activation occurs leading to the development of micro-metastatic foci. Bone-targeted treatments such as bisphosphonates have profound effects on the cellular interactions within the bone marrow microenvironment and there is a wealth of pre-clinical data supporting their potential for adjuvant use in the clinic.



Over the past twenty years, many randomised trials of adjuvant bisphosphonates in women with early breast cancer have been conducted with some demonstrating improvements in both disease free and overall survival. However, the trial results have been inconsistent, with benefits appearing to be confined to patients with low levels of reproductive hormones, either premenopausal women

receiving ovarian suppression therapy or those who have passed naturally through menopause at the time of diagnosis.

To explore the results of these trials further, an individual patient meta-analysis was conducted by the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Data on 17,709 women were analysed that included 3,408 breast cancer recurrences and 2,097 breast cancer deaths respectively. Overall, bisphosphonates had little effect on breast cancer recurrence, distant recurrence or breast cancer mortality. However in 10540 postmenopausal women, adjuvant bisphosphonates significantly reduced breast cancer recurrence ($RR=0.86$; $2p=.002$), distant recurrence ($RR=0.83$; $2p<.001$), bone recurrence ($RR=0.66$; $2p<.001$) and breast cancer mortality (0.83 ; $2p=.004$). The magnitude of benefit is of clinical importance and is at least as large as that seen with most of the other routine adjuvant interventions in postmenopausal early breast cancer.

These findings appear to confirm the ability of adjuvant bisphosphonates to beneficially influence tumour dormancy and separate the long term relationships between malignant and host cells that exist in a bone marrow microenvironment that lacks the influences of reproductive hormones on bone cell functions.

Oncoplastic Surgery – Are we doing too little or too much?

Professor J Michael Dixon

Edinburgh Breast Unit, Western General Hospital, Edinburgh, Scotland

Oncoplastic surgery is the combination of surgery to remove a cancer combined with plastic surgery techniques to improve the cosmetic outcome after oncologic surgery. Most people classify oncoplastic surgery as part of breast conserving surgery rather than the reconstructive procedures available after mastectomy. Simple oncoplastic breast conserving surgery involves reshaping the breast to close the defect after wide local excision. More complex oncoplastic surgical procedures consist of more complex reshaping using therapeutic mammoplasty techniques and volume replacement with local flaps. A new addition is combining wide excision with lipofilling. All Breast Units should be able to offer a full range of the more complex oncoplastic breast conserving surgery techniques and this is what will now be considered.



What percentage of women who undergo breast conserving surgery should have complex oncoplastic surgery procedures? Studies from France show that the percentage varies considerably between hospitals. It ranges from 5 – 35%. About 68% of the Units perform these more complex oncoplastic surgery procedures in between 5% and 10% of patients. 8% of Units do less than 5% of these oncoplastic surgery procedures for breast conservation and 4% do between 25% - 50%. A study from Nottingham of the oncological and cosmetic outcomes showed that patients having therapeutic mammoplasty compared with wide excision were twice as likely to have negative margins. Cosmetic outcomes were better for patients having therapeutic mammoplasty than simple breast conserving

surgery but there was more pain during recovery and more calcifications on mammograms after the more extensive surgery. Some of the oncoplastic procedures that people have tried in the past should no longer be used such as bat wings and crescents. There are a range of options for patients with larger tumours. The first is neoadjuvant therapy which allows many patients to avoid mastectomy. More patients can have simple wide excisions after neo adjuvant therapy and less require more complex oncoplastic procedures. A particular issue is the increasing number of women having mastectomies for DCIS. It is possible to perform breast conserving surgery for women with even large areas of DCIS with excellent cosmetic outcomes.

In summary about 5% - 10% of patients having breast conserving surgery should have complex oncoplastic procedures such as therapeutic mammoplasty or local flaps. As the range of oncoplastic procedures changes to include lipofilling however increasing women can get good cosmetic outcomes even in large tumours and up to 25% of women are suitable for complex oncoplastic surgery or lipofilling.

Using molecular tools to determine risk of metastasis

Professor Michael Gnant
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Our understanding of breast cancer has been considerably improved by molecular profiling during the last decade. Being able to differentiate „luminal“ from „HER2“ and „triple negative“ breast cancer has moreover led to completely different treatment standards for these subtypes which were defined by hierarchical clustering analyses performed on microarray-based gene expression profiles of breast cancers. Since the initial landmark publications by Jack Perou and his colleagues, similar concepts have been used to identify molecular tools to predict the risk of metastasis in early breast cancer patients. Both for the crucial question of „Who needs adjuvant chemotherapy?“ as well as for „How long do we have to treat?“, we have now building evidence that molecular assays such as OncotypeDX, Mammoprint, EndoPredict, ProSigna, HOXB13/IL17BR ratio and Breast Cancer Index provide significant and relevant prognostic information concerning the likelihood of recurrence. There are publications describing the prognostic accuracy in comparison to classical clinicopathological factors for early high-risk as well as beyond 5 years after surgery. The identified low-risk subgroups not only show a very favorable prognosis, they also seem to have only little benefit from adjuvant cytotoxic chemotherapy or extended aromatase inhibitor therapy respectively. Many of these reverse transcriptase/polymerase chain reaction-based techniques have been validated in archived tumor material from large phase III trials, and are increasingly available in routine clinical practice.



CV Professor Coleman

Professor Coleman graduated from Kings College Hospital Medical School, University of London in 1978. Following clinical training in oncology in London and Edinburgh and completion of a research doctorate (MD) in the field of bone metastases, he became senior lecturer and honorary consultant in the newly formed Academic Unit of Clinical Oncology at Weston Park Hospital in 1991.

Following subsequent promotions to Reader in 1996 and Professor in 1999, he has led a large clinical research team and is the director of the Sheffield Cancer Research Centre. Between 2011 and 2013, he was an associate director of the National Cancer Research Network (NCRN). He was Chairman of the National Cancer Research Institute Breast Cancer Study Group in the UK (2004-09) and Past-President of the Cancer and Bone Society (2005-08). His clinical expertise includes breast cancer, gestational trophoblastic disease and cancer induced bone disease. Since 2014 he has been a part time medical director for Prime Oncology, an independent international provider of medical education in oncology.

CV Professor Dixon

Professor Mike Dixon is one of the Great Britain's leading breast surgeons, based at the Western General Hospital in Edinburgh. He is also leader of the Breakthrough Research Unit at the University of Edinburgh.

In his research work, Mike seeks to understand and overcome resistance to hormonal therapy, which is given to 75% of breast cancer patients. His work has been judged by independent experts as being of the very highest quality.

Mike has become one of the most powerful advocates of Breakthrough's work in Scotland, making the case for breast cancer research wherever he goes. He is always the first to take part in fundraising activities, having most recently run the Great North Run in 2011 and the Edinburgh Marathon in 2012.

CV Professor Gnant

Michael Gnant is Full Professor of Surgery at the Medical University of Vienna, Austria, where he also serves as President of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group.

His medical career began in 1988 when he graduated in medicine in Vienna. He then specialized in surgery (1994) and surgical oncology. In 1997 and 1998 he worked as a Visiting Scientist at the National Cancer Institute, NIH, Bethesda, USA. In 2004, he became Full Professor at the Medical University of Vienna, where he also heads the Breast Health Center. In 2005, he was elected President of the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). In 2014, he was appointed as Chairman and Director of the Department of Surgery at the Medical University of Vienna.

Professor Gnant has published more than 350 original papers in peer-reviewed journals, including 77 as first author. His cumulative impact factor is 1.822, with >12.000 citations, an average citation index of 32,

and an h-index of 42. He has given more than 1000 lectures at national and international meetings, including Plenary and Highlight Lectures at ASCO, EBCC, and SABCS. In addition, he has been the recipient of multiple national and international awards.

He co-leads the Comprehensive Cancer Center Vienna and serves on the famous St. Gallen Consensus Panel for Early Breast Cancer since 2007 (moving to Vienna in 2015). He was elected to the European Academy of Science and Arts in 2009. Among other honors, he is a Fellow of the American College of Surgeons.

CV Martine J. Piccart-Gebhart

Martine J. Piccart-Gebhart, MD, Ph.D (born 1953) is a oncologist and President of the EORTC. She is head of chemotherapy at the Jules Bordet Institute in Brussels and associate professor in oncology at the Université Libre de Bruxelles (ULB). She graduated from the ULB in 1978 and obtained her internal medicine certification at the ULB in 1983. After she graduated she worked as a fellow for two years with Professor Franco Muggia at New York University Medical Center (1983–85). Afterwards she returned to Brussels, where she worked for Professor J. Klastersky, head of internal medicine at the Jules Bordet Institute. She became certified in European Medical Oncology in London in 1989, and earned her PhD from the ULB in 1993.

She continued working at the institute and specialized in breast cancer and ovarian cancer. In 1996, she founded the Breast International Group (BIG) and since 2006 she is President of the EORTC until 2009. She is Chair of the VZW - BCWG (Vereniging zonder winstoogmerk, Breast Cancer Working Group). She is Chair of the World Congress on Controversies in Breast Cancer (CoBRA).

CV Dr. Robert A. Smith

Dr. Robert A. Smith is a cancer epidemiologist and Senior Director, Cancer Control at the National Office of the American Cancer Society in Atlanta, Georgia. He also is Adjunct Professor of Epidemiology at the Rollins School of Public Health, Emory University School of Medicine. His primary research interests are cancer epidemiology, evaluation of cancer prevention and early detection programs, multi-chronic disease models of preventive care, and quality assurance in the delivery of health services. He received his PhD from the State University of New York at Stony Brook in 1983. Prior to joining the staff at the ACS, he held positions with the Boston University School of Public Health, and the United States Centers for Disease Control and Prevention. At the American Cancer Society he leads the development of cancer screening guidelines. He is the author of over 250 peer-reviewed scientific articles, reports, and book chapters. He also is a frequent lecturer on issues related to cancer prevention and early detection.

Disparities in the Estimates of Benefits and Harms of Mammography: Are the Numbers Really Different?*

Robert A. Smith, American Cancer Society, Atlanta, GA 30345
Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Key words: Breast cancer, Methodology, Modeling, biostatistics, Cancer surveillance and screening

Financial support: American Cancer Society

Corresponding author: Robert A. Smith
American Cancer Society
250 Williams St, Suite 600
Atlanta, GA 30303
Phone: 404-329-7610
Fax: 404-327-6404
Email: robert.smith@cancer.org



Conflicts of interest: None
Tables and Figures: 1 table

This material in this paper was presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, December 11, 2013, and also derives from two subsequent publications.^{1,2}

Abstract

In the mid-20th century, experimental approaches with x-ray imaging eventually led to the initiation of randomized trials in North America and Europe, collectively establishing the efficacy of mammography screening in reducing deaths from breast cancer. Nevertheless, over the 40+ years since publication of the first experimental evidence on the efficacy of mammography, the value of breast cancer screening has been a source of on-going debates. At the extremes are estimates of absolute benefits of mammography that vary 20-fold in their estimates of the number needed to screen or invite to screening to prevent one breast cancer death. Since these estimates commonly derive from the same data sources, it is important to understand whether the differences in these estimates are real or artifactual. Here we show that when different estimates are adjusted to a common relative risk, a standard population, and similar numbers of screening rounds and duration of follow-up, differences in balance sheet estimates diminish from 20-fold to about 2-fold, demonstrating a substantial benefit from screening across all estimates.

Introduction

Various debates about the value of mammography have been a persistent presence in the medical and scientific literature.^{3–8} Some of these debates have endured since the introduction of the earliest screening programs, such as when to begin screening, whether to screen annually or biennially, or to tailor the screening interval

to a woman's age or her risk factors. Some debates endure because they are difficult to resolve, such as the impact of various harms associated with screening. However, unlike the early debates, the modern debates are complex and very much defined by the data that are chosen to represent the magnitude of benefits and harms, i.e., the balance sheet.⁹ Benefits typically are expressed in terms of the number of women needed to invite to screening (or to be screened) to prevent one death vs. various harms that are estimated to occur as a result of screening, such as false positive findings and overdiagnosis. Commonly cited estimates of benefit vary 20-fold, and estimates of overdiagnosis and other harms are equally disparate. Since these estimates commonly derive from the same data or at least share some common data inputs, we sought to understand the underpinnings of the magnitude of the differences.

Supporting evidence for estimates of benefits and harms may rely on different methodologies applied to the same data or different data, and thus estimates may differ considerably. Modern examples include estimates of the mortality reduction associated with invitation or exposure to screening, the number needed to be invited or screened to save one life, the age to begin and end screening, and how to judge the downsides of screening, such as radiation exposure, false positive exams, and overdiagnosis and overtreatment. While conclusions about whether or not mammography screening can be recommended based on a balance sheet of estimated benefits and harms may seem to be uncomplicated, the underlying data supporting the estimates may not be evident, well understood, or scrutinized. Differences in the mortality reduction associated with screening can differ more than 4-fold,^{10,11} the number needed to screen to save one life differs more than 20-fold,^{1,12} and estimates of overdiagnosis range from 0% to greater than 50%.¹³ Taken together, the modern arguments against breast cancer screening emphasize an unfavorable balance of benefits and harms, stating that harms, principally false positive findings and overdiagnosis, significantly exceed the small absolute benefit, which is further diminishing due to progress in therapy and increased breast awareness.^{6,11,14,15} Others looking at the same data conclude that screening is beneficial and that benefits outweigh harms.^{14,16-18} Indeed, beyond favorable interpretation of the randomized controlled trial (RCT) evidence, there is a steadily growing body of literature of the evaluation of service screening showing breast cancer mortality reductions as great as and commonly greater than those observed in the RCTs.^{10,19-24} These reports conclude that modern mammography and improvements in therapy are contributing to a decline in the breast cancer mortality rate, and while both are important, where robust screening programs exist, early detection is the more significant contribution.^{19,25}

Recent Reviews of Mammography Screening

In the last year there have been three evaluations of the effectiveness of mammography: (1) an update of the Nordic Cochrane Institute's review;¹¹ the independent review of the UK's National Health Service's breast cancer screening program;¹² and the evaluation of the European breast cancer screening programs by the EUROSCREEN working group.²⁶ It is useful to examine these three recent evaluations of breast cancer screening, along with an earlier evaluation by the United States Preventive Services Task Force¹⁴ because they represent different approaches to the data, reach different conclu-

sions about the benefits and harms of mammography screening, and whether or not the balance between benefits and harms is favorable.

Nordic Cochrane Institute

The Nordic Cochrane Institute's report is the most recent update of their first assessment of the RCT evidence for the effectiveness of mammography in 2001.^{11,27} Then and now, the conclusion of the report is that the evidence does not support mammography screening. The Cochrane authors argue that: (1) the absolute benefit of mammography screening today is smaller due to advances in treatment and women's increased awareness, and (2) that the harms of screening, principally overdiagnosis, exceed the benefit.¹¹ The most current Cochrane estimate of the breast cancer mortality reduction associated with an invitation to screening is 19%, but this estimate arbitrarily is then adjusted to 15% based on then the author's judgment that suboptimal randomization biases the true estimate upward.¹¹ For the balance sheet, the authors estimate that the rate of overdiagnosis is 30%, and that 2,000 women must be screened for 10 years to save one life, at a cost of 10 overdiagnosed cases of breast cancer.

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening

In 2011, the leadership of the UK National Health Service and Cancer Research UK asked Professor Sir Michael Marmot to assemble and chair a small group of independent experts (with no prior published work on breast cancer screening) to review the evidence related to the benefits and harms of breast cancer screening in the UK. The Panel concentrated their analysis on the RCTs of breast cancer screening and applied their findings to the UK breast cancer screening program. The Panel's meta-analysis observed 20% fewer breast cancer deaths comparing invited vs. control women. For the balance sheet, the Panel based their estimates on 10,000 women aged 50 years invited to screening every 3 years for a 20 year period (ages 50-69), with the cumulative risk of breast cancer mortality measured from age 55-79. Based on that scenario, the Panel estimated that 1 breast cancer death would be prevented for every 235 women invited to screening, or for every 180 women who attended screening.¹² The Panel based their estimate of overdiagnosis (19%) on the excess proportion of cancers diagnosed among women invited to screening compared with the control group in the Malmö and Canadian trials. Thus, according to the scenario above, 1 in 77 women invited to screening would be diagnosed with an overdiagnosed cancer, or 3 cancers overdiagnosed for every 1 life saved. In the summary of their report published in *The Lancet*, the Panel acknowledged that mammography screening was associated with both benefits and harms, but concluded, "the UK breast screening programmes confer significant benefit and should continue."¹²

The EUROSCREEN working group

The EUROSCREEN working group consists of 30 experts involved in the planning and evaluation of cancer screening programs in the European Screening Network.^{28,29} Unlike the two reports described above, the EUROSCREEN Working Group's report, published in a supplement to the *Journal of Medical Screening*,²⁶ was both an evaluation of the European breast cancer screening programs and a review of the methodologic issues involved in the evaluation of observational data of mammography screening,^{10,26,30,31}

including trend studies, case-control studies, and incidence-based mortality studies (IBM).^{10,30,31} IBM studies offer advantages over trend studies because the analysis is restricted to deaths arising from cases that were diagnosed after the first invitation to screening. Among the several strengths of this approach is avoiding the sizeable contamination in the post-screening period by breast cancer deaths among women diagnosed before the introduction of screening. Based on 7 incidence based mortality studies that had the strongest designs, the EUROSCREEN Working Group estimated a 25% breast cancer mortality reduction associated with an invitation to screening and a 38% mortality reduction associated with exposure to screening. Among the case control studies, the mortality reductions were 31% and 48% respectively. Given the limited opportunity to address the question of overdiagnosis with RCT data, Puliti and colleagues sought to evaluate the growing number of estimates of overdiagnosis in the service screening setting. To avoid bias, estimates of overdiagnosis must compare incidence rates over time in screened and unscreened populations that are equivalent with respect to the underlying risk of disease, and the effects of lead time. The EUROSCREEN Working Group divided 13 studies based on whether or not overdiagnosis estimates were adjusted for lead time associated with screening, and contemporaneous trends in incidence. Failure to adjust for these influences on incidence rates largely accounts for the wide range in the estimates of overdiagnosis (0% to 57%), in particular extraordinary large estimates.³² Among the reliable estimates of overdiagnosis, i.e., those that did adjust for lead time and changing risk over time, the investigators estimated overdiagnosis of invasive and *in situ* cancers at 6.5%. From the above, the Group estimated that among 1,000 women aged 50 years screened every 2 years until age 69 (and followed to age 79) 7-9 lives are saved (out of 30 deaths expected in the absence of screening) and 4 women are overdiagnosed (out of 67 incident cases expected in the absence of screening).²⁶ Unlike the balance sheets described above, the EUROSCREEN Working Group estimates that more lives are saved due to screening compared with cancers overdiagnosed.

Estimating the Absolute Benefits and Harms of Mammography

In meta-analyses of the RCTs conducted to date, the relative risks of dying from breast cancer have been consistent, varying only on the basis of which RCT data are included in the analysis. This also is the case in the two most recent meta-analyses conducted as part of the systematic reviews described above. In contrast, absolute risk estimates derived from the various systematic reviews vary by orders of magnitude. How do we explain that the UK Panel and the Nordic Cochrane Institute each estimated a 20% and 19% (respectively) reduction in breast cancer deaths associated with an invitation to screening,^{11,12} but then differed nearly 10 fold in their estimate of the number of women who needed to be invited (NNI) to screening to save one life (1/250 vs. 1/2000, respectively)? The United States Preventive Services Task Force estimates of the NNI to screening to save one life for women ages 50-59 and 60-69 (respectively, 1 in 1339 and 1 in 377) also are considerably different than the UK Panel and the Nordic Cochrane Institute estimates, although their estimates are for narrower age groups.³³ Each of these, in turn, is different from the estimates from the EUROSCREEN Working Group, which estimated both NNI and NNS from observational

data. Closer examination reveals that each measure of absolute risk differs in terms of the reference population, mortality benefit (originally a 19% mortality reduction became 15% in the Nordic Cochrane Institute's estimate), duration of screening and follow-up, and whether invitation or exposure to screening is being compared. In particular, the most extreme estimate of the NNI to save one life is from the Nordic Cochrane Institute, which is influenced by the shortest observation period (a fixed 10 years of screening and follow-up) and an absolute benefit estimated from a subset of the RCTs that are dominated by women in their 40s.¹ In an effort to understand the disparity between estimates in absolute benefit, given the similarity of the common relative risk estimates derived from the RCTs, Duffy, et al. standardized the Nordic Cochrane Institute, USPSTF, and EUROSCREEN estimate of absolute benefit to a common scenario, i.e., the recent UK Independent Panel estimate of the effect of screening every 3 years in women ages 50-69 on breast cancer mortality from ages 55-79. This is fairly straightforward, i.e., and involves applying the Nordic Cochrane estimate of benefit to the estimated cumulative mortality in the UK screening program. For example, as Duffy, et al. have shown, in the UK the cumulative breast cancer mortality among women ages 55-79 is 17 per 1,000. From the perspective of the Nordic Cochrane review's claim of a 15% mortality reduction associated with an invitation to screening, the breast cancer mortality rate in the absence of screening would be 20 per 1,000 (17/0.85), with the effect of an invitation to screening being 3 deaths prevented per 1,000 women invited. Since the attendance rate to screening in the UK is 77%, the effect of being screened would be 3.89 breast cancer deaths avoided per 1,000 women invited (3/0.77), or 257 women needed to screen to prevent one breast cancer death (1000/3.89).¹

When the 4 leading estimates (Nordic Cochrane Institute, UK Independent Review Panel, USPSTF, and EUROSCREEN Working Group) of absolute benefit are adjusted to the screening scenario used by the UK Independent Review Panel (the effect of screening every 3 years for a 20 year period beginning at age 50 on breast cancer mortality between ages 55-79), the difference in the estimates of absolute benefit are substantially reduced from 20 fold to 4 fold (Table 1), and thus are not as disparate as the original estimates, especially when considered over a 25 year period.¹ Duffy et al. also converted the (NNI estimates to the number needed to screen (NNS) since the NNI is artificially inflated by breast cancer deaths in the invited group among women who were non-adherent to the invitation to screening, which is non-trivial across all rounds of screening and all RCTs. The NNI is not generalizable, and has no meaning to a woman contemplating screening or having already attended screening. It should not be used in a balance sheet to communicate benefits and harms.

The Enduring, but Limited Value of the RCTs of Mammography Screening

Relying on the RCTs to measure the effectiveness of screening is conservative and based principally on the hierarchy of evidence. This is the logic advanced by the USPSTF, the UK Independent Review Panel, and the Nordic Cochrane Center for only considering RCT evidence in their systematic reviews. However, with the efficacy of breast cancer screening established more than 4 decades ago, does

Table 1: Original and Adjusted Estimate of the Absolute Benefit of Breast Cancer Screening from 4 Systematic Reviews

Systematic Review Group	Age Group	Intervention	Screening Period/ Years of Follow-up	Mortality Reduction	Original NNS/NNI ^b	Adjusted NNS ^c
UK Independent Panel ^a	50-69	Screening	20 yrs. ages 50-69/ 25 yrs. ages 55-79	20%	180	180
USPSTF ^d	50-59	Invitation	Avg. 7 years, ages 50-59/ Avg. 14, ages 50-59	14%	1,339	193
	60-69	Invitation	Combined Avg. 7 years, ages 60-69/ Avg. 14, ages 60-69	19% 32%	337	
EUROSCREEN Working Group	50-69	Screening	20 yrs., ages 50-69/ 30 yrs., ages 50-79	38-48%	111 - 143	64-96
Nordic Cochrane Institute	40-74	Invitation	10 yrs., ages 40-74/ 10 yrs., ages 40-74	15%	2,000	257

^a Reference population and protocol

^b NNS—The UK Independent Panel and EUROSCREEN estimates of absolute benefit is based on the number needed to screen.

^c Derived from Duffy, et al. * Original estimates are adjusted to the same scenario used in the UK Independent Review, i.e., the impact of screening UK women ages 50-69 every 3 years for 20 years on mortality in women ages 55-79.

^d The estimate for the mortality reduction for women ages 50-69 is based on taking an inverse-variance weighted average of the two relative risks in the logarithmic scale (RR= 0.81 (95% CI 0.72-0.92).

it make sense to rely on these data to estimate the effectiveness of modern mammography? The RCTs varied considerably on important protocol factors (i.e., 1 vs. 2-view mammography, the screening interval, etc.) number of screening rounds, adherence with the invitation to screening, and control group contamination. Duration of follow-up also is highly variable, and lack of long-term follow-up reduces the ability to measure the absolute benefit of screening, as was just shown in the example above, and also recently in the 29-year follow-up of the Swedish Two County Trial.³⁴ In the Two County Trial, based on the local endpoint committee assessment, an invitation to screening was associated with a 31% reduction in breast cancer deaths over the 29 year period. However, the NNS to save one life became steadily more favorable over the duration of the follow-up period. According to the trial protocol, the NNS for 7 years (~ 2-3 rounds) to save 1 life with 10 years of follow-up was 922. At 29 years of follow-up, the NNS to screen to save 1 life had dropped to 414. The investigators estimated that if screening had continued for 10 years, the NNS to prevent 1 breast cancer death would be 300. The follow-up data also reveal that fewer than half of the deaths prevented were observed in the first 10 years. These observations reinforce that 10-15 years of follow-up should be regarded as the minimum needed to measure the benefit of screening mammography, and 20+ years is preferable. Indeed, as shown in Table 1, failing to allow for longer follow-up accounts for a great deal of the difference between estimates of absolute risk, as does measuring absolute risk in terms of NNI vs. NNS. Understanding the underpinnings of these estimates is important since they contribute to substantial differences in the

summary judgments about the balance of benefits and harms, and also to screening recommendations.

Meta-analysis of the RCTs further underestimates the true effectiveness of screening. As would be expected, there are differing opinions over which among the RCTs best reveals the true association between an invitation to screening and breast cancer death, and these judgments figure heavily into meta-analysis inclusion and exclusion decisions. What is often overlooked among the RCT findings is that the relative risk of being diagnosed with an advanced breast cancer is strongly associated with the relative risk of dying from breast cancer.³⁵ Thus, to argue that it is inappropriate to pick winners and losers among the RCTs and rely instead on meta-analysis of all trials as a more credible estimate of benefit ignores this important and consistent pattern, which more than any other observation explains why some trials demonstrated reduced breast cancer mortality and some did not. This pattern of more favorable tumor characteristics associated with exposure to screening is also evident in the evaluation of service screening,³⁶ lending further support for moving beyond the RCTs to estimate the effectiveness of modern mammography.

Many of the key methodological imperatives for the proper evaluation of mammography service screening programs have been understood for some time, but they are commonly neglected, leading to erroneous conclusions about the value of breast cancer screening. For example, trend analyses of breast cancer mortality or incidence contemporaneous with the introduction of screening are deceptively attractive due to their simplicity. After all, once mammography

screening is introduced, shouldn't breast cancer death rates begin to fall? However, these analyses are not well suited to measuring the effectiveness of screening.³⁰ For example, in the first decade after the introduction of screening, usually more than half of the breast cancer deaths are attributable to diagnoses that occurred before screening was introduced, highlighting the need to censor deaths in the post screening era attributable to diagnoses in the pre-screening era.³⁷ Deaths from breast cancer among women not invited to screening, and among those who are invited but do not attend screening can also account for a significant fraction of deaths after screening is introduced. There also is a need to appreciate that it takes time to launch a screening program and invite and screen the target population, a process that can take several years, and long follow-up also is needed. Trends in the death rate also can be influenced by cohort effects on incidence over time, and by improvements in therapy. For these reasons, the most valid designs for the evaluation of service screening are those in which individual longitudinal data linking screening history and cause of death are evaluated with either an incidence-based mortality (IBM) or case control approach.¹⁰ In Norway, failure to attend to methodological imperatives has led to erroneous conclusions about the limited impact of mammography screening programs,^{38,39} in contrast with the substantial 43% fewer deaths after 15 years of follow-up associated with exposure to screening demonstrated in a recent IBM analysis.⁴⁰

Conclusion

The weight of the conclusions of the recent systematic reviews provide strong support for the importance of mammography screening in the control of breast cancer, and sweep aside alarmist claims that the benefits of mammography in the era of adjuvant therapy are few, and the harms unacceptably high. While continued analysis of the RCT databases will remain fruitful, especially where contemporary question can be addressed with the benefit of decades of follow-up, it is time to move beyond the RCTs and use modern service screening data evaluated with appropriate methodology to inform screening policy, a sentiment echoed by others.²⁸ It also is important to insist on standardized approaches to measuring the absolute benefit of mammography, preferably based on modern estimates of the reduced risk of dying from breast cancer based on exposure to screening, and with sufficient follow-up to measure that benefit.

References

1. Duffy SW, Chen TH, Smith RA, Yen AM, Tabar L. Real and Artificial Controversies in Breast Cancer Screening: A Perspective Article. *Breast Cancer Management* 2013;2:519–28.
2. Smith RA. The value of modern mammography screening in the control of breast cancer: understanding the underpinnings of the current debates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1139–46.
3. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971;215:1777–85.
4. Bailer JCd. Mammography: a contrary view. *Ann Intern Med* 1976;84:77–84.
5. Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004;33:43–55.
6. Welch HG. Screening mammography—a long run for a short slide? *N Engl J Med* 2010;363:1276–8.
7. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014;348:g366.
8. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW, Group EW. European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1159–63.
9. Harris R, Sawaya GF, Moyer VA, Calonge N. Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: reflections from 4 current and former members of the U.S. Preventive services task force. *Epidemiol Rev* 2011;33:20–35.
10. Broeders M, Moss S, Nystrom L, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:14–25.
11. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001877.
12. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778–86.
13. Puliti D, Duffey SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *Journal of Medical Screening* 2012;19:42–56.
14. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716–26, W-236.
15. Baum M. Should routine screening by mammography be replaced by a more selective service of risk assessment/risk management? *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6:71–6.
16. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Breast cancer screening. Lyon: IARC Press; 2002.
17. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:141–69.
18. Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. *Obstet Gynecol* 2011;118:372–82.
19. Tabar L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724–31.
20. Paci E, Duffy SW, Giorgi D, et al. Quantification of the effect of mammographic screening on fatal breast cancers: The Florence Programme 1990–96. *Br J Cancer* 2002;87:65–9.
21. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005;330:220.
22. Coldman A, Phillips N, Warren L, Kan L. Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *Int J Cancer* 2007;120:1076–80.
23. Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
24. Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010;17:25–30.
25. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, et al. Initiation of popu-

- lation-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-7.
26. Euroscreen Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:5-13.
27. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-2.
28. Hackshaw A. The benefits and harms of mammographic screening for breast cancer: building the evidence base using service screening programmes. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:1-2.
29. Zappa M, Federici A. The potential for systematic early detection and treatment of breast cancer to reduce the burden of disease is widely recognized in the European Union (EU). Introduction. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:3-4.
30. Moss SM, Nystrom L, Jonsson H, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:26-32.
31. Njor S, Nystrom L, Moss S, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *Journal of Medical Screening* 2012;19:33-41.
32. Puliti D, Miccinesi G, Zappa M, Manneschi G, Crocetti E, Paci E. Balancing harms and benefits of service mammography screening programs: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2012;14:R9.
33. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37, W237-42.
34. Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.
35. Tabar L, Yen AM, Wu WY, et al. Insights from the Breast Cancer Screening Trials: How Screening Affects the Natural History of Breast Cancer and Implications for Evaluating Service Screening Programs. *Breast J* 2014.
36. Swedish Organized Service Screening Evaluation Group. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer* 2007;109:2205-12.
37. Duffy SW, Tabar L, Chen HH, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002;95:458-69.
38. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363:1203-10.
39. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;343:d4411.
40. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuodegard S, Moller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2013;119:3106-12.

Redaktør i Onkonytt, noe for deg?



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

Onkonytt søker 1 redaktør til

Redaktørenes oppgaver er:

- Drøfte temaer for neste utgave og henvende seg til fagpersoner som kan være aktuelle å skrive innlegg
- Vurdere innlegg som Onkonytt får tilsendt spontant (det hender at vi får det ☺)
- Redigere innleggene om nødvendig , og se på rekkefølgen av innleggene
- Jobbe med lay-out sammen med utgiveren
- Velge ut hvilke legemiddelfirmaer får tilbud om å annonsere i Onkonytt og med hvilket produkt

Utgiveren har kontakt med firmaene som har reklame i Onkonytt og dermed gir oss inntekter.

Redaktørenes arbeid honoreres fra NOF med fagstipend. Fra 2015 får hovedredaktøren et årlig stipend på kr 20 000 , og de andre redaktørene får 15 000. Stipendet kan brukes til å reise på kurs, konferanse eller hospitering. Det kan også brukes til data utstyr (software og / eller hardware).

Er du interessert?

Kontakt hovedredaktør Stephanie Geisler (stephanie.b.geisler@gmail.com), redaktør René van Helvoirt (rene.helvoirt@sshf.no) , redaktør Eva Hofslil (Eva.Hofslil@stolav.no) eller NOF styremedlem Anne Turid Bjørnevik (anne.turid.bjoernevik@helse-bergen.no)

Legemiddelpriiser i Norge i et livssyklusperspektiv

Siden 2005 har en overordnet målsetting for myndighetenes legemiddelpolitikk vært å oppnå lavest mulig pris på legemidler i Norge. Som en følge av denne politikken er legemiddelpriiser og legemiddelutgifter som andel av totale helseutgifter i Norge blant de laveste i OECD som vist i figur 1. (1).

Av Karianne Johansen LMI og Lea Gjønnnes GSK

De offentlige legemiddelutgiftene har vært stabile over mange år, de vokser mindre enn de offentlige helseutgiftene, samtidig som vi kan behandle flere pasienter. Årsaken til dette er svært mange virkemidler fra myndighetenes side for å holde utgiftene nede. I Norge har myndighetene et system for maksimalpris på nye legemidler, med årlige prisrevisjoner av de mest solgte produktene, effektiv generisk konkurranse etter patentutløp, og i tillegg gjennomfører sykehusene LIS-anbud.

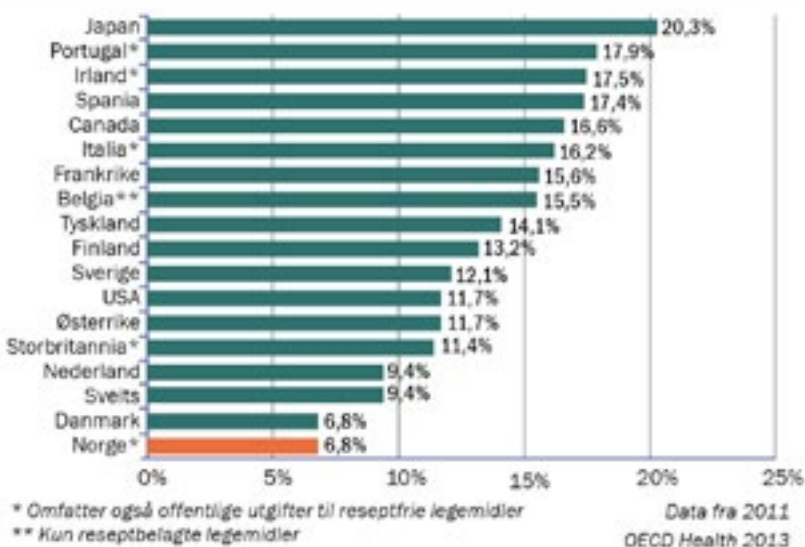
Verdivurdering og fastsettelse av pris på legemidler i Norge må sees i et livssyklusperspektiv.

Verdivurdering og fastsettelse av pris på legemidler i Norge må sees i et livssyklusperspektiv (Figur 2). Prisen på legemidler endrer seg over dette livsløpet og videre i artikkelen vil vi forklare bakgrunnen for disse endringene.

1. Maksimalpriser. Når et nytt legemiddel får markedsføringstillatelse fastsettes en maksimalpris for salg av legemidlet. Denne maksimalprisen fastsettes bare en gang, og i det norske lovverket, og også i

mange europeiske land, eksisterer det ikke mulighet for å få fastsatt denne på nytt, eller øke denne hvis et legemiddel får ny dokumentasjon eller nye indikasjoner. Maksimalpriser på nye legemidler i Norge fastsettes som et gjennomsnitt av de tre laveste prisene i en kurv med ni europeiske land (2).

2. Metodevurderinger. Deretter utføres en metodevurdering (HTA) for å sammenligne effekt og kostnader av nye legemidler med eksisterende behandling. Denne metodevurderingen, som også kan kalles en verdivurdering, pågår



Figur 1: Legemiddelutgifter som andel av totale helseutgifter i Norge.

Verdivurderinger i legemidlets livssyklus



Figur 2: Verdivurdering av legemidler i et livssyklusperspektiv.

ofte samtidig i mange av de europeiske landene. Nye legemidler vurderes da i Norge i henhold til flere kriterier for å oppnå offentlig finansiering. Disse kriteriene er blant annet alvorlighet, langvarig sykdom, effekt, nytte, kostnadseffektivitet og budsjettmessige konsekvenser. I Norge skjer dette gjennom søknad til Legemiddelverket om opptak på blåresept eller i det nye systemet for metodevurdering av legemidler i spesialisthelsetjenesten.

At priser på medisiner bør bestemmes basert på den verdien de tilfører samfunnet er et prinsipp som både legemiddelleverandører og innkjøpere er kjent med og enige i. Innkjøpere og helsetjenesten har rett til å vurdere medisinen og gjøre seg opp en mening om prisen utgjør "verdi for pengene". For produsenten kan dette også innebære at de ser at verdien til samfunnet vil kunne bli større når de for eksempel får fremskaffet mer data og klinisk dokumentasjon om produktet, og får forsket frem nye bruksområder eller finner frem til prediktive markører. Det kan være at de derfor ikke **ønsker å** låse seg til en bestemt pris på legemidlet med en gang. Dette er vurderinger som er svært aktuelle **på kreftområdet der legemidlet som oftest** først blir godkjent på pasienter med mer langtkommen og

alvorlig sykdom, ofte med metastaser, for senere kunne bli prøvd ut i mer tidlig fase og få dokumentasjon på bruk i adjuvant setting, der man ofte kan vise større effekter på overlevelse.

Det kan derfor skje at det oppstår uenighet i metodevurderingene omkring den nytten medisinen har for pasientene eller for helsetjenesten, eller at det er usikkerhet i metodevurderingene som gjøres. Det kan for eksempel dreie seg om usikkerhet i hvor stor er den kliniske effekten og/eller kostnadseffektiviteten er, hvordan medisinen skal brukes i klinisk praksis, eller budsjettmessige konsekvenser.

Prisforhandlinger

Hvis staten ikke ønsker å kjøpe legemidlet til den fastsatte maksimalprisen etter at denne verdivurderingen/metodevurderingen er gjennomført, kan innkjøper forsøke å forhandle om en innkjøpspris, eller en avtale med leverandøren. Dette kan være aktuelt ved vurderinger om opptak på blåresept. Da er det Statens Legemiddelverk som utfører disse forhandlingene, eller saken kan bli sent til Stortinget som innspill og prioritering for neste års statsbudsjett.

Når det gjelder det nye systemet for metodevurdering er disse beslutningene

lagt til beslutningsforumet, og det er foreløpig ikke utarbeidet en tydelig prosess på dette. En løsning som flere land i Europa benytter er såkalte «Managed Entry Agreements» (MEA). Målet med disse er først og fremst å bedre pasienttilgang til nye medisiner og å gjøre ny innovativ behandling raskt tilgjengelig for pasientene.

LIS-anbud

I tillegg er det slik at spesialisthelsetjenesten **årlig** utfører offentlige innkjøp på legemidler. De regionale helseforetakene (RHFene) har inngått en samarbeidssavtale vedrørende legemiddelinnkjøp til helseforetakene. Betegnelsen på samarbeidet er Legemiddelinnkjøps samarbeidet med forkortelsen LIS. Organisasjonen har siden 1995 innhentet tilbud på legemidler til bruk i sykehus på vegne av helseforetakene. Ideen bak LIS er at felles innkjøp og offentlige tilbud skal gjøre prisene lavere. Ordningen har gitt ytterligere prisreduksjoner både før og etter legemidlenes patentutløp. Over 80 prosent av legemiddelinnkjøp til norske sykehus blir i dag gjort med LIS sine avtalepriser.

3. Prisrevisjoner. Når denne første verdivurderingen er ferdig kan er det slik at maksimalprisen på legemidlet igjen kan revideres. Dette skjer gjennom en årlig

Legemiddelutgifter (løpende mrd kroner)



Kilde: FHI

Figur 3: Legemiddelomsættning i milliarder kroner, 2006–2013. Kilde: FHI, HELFO.

prisrevisjon som Statens Legemiddelverk utfører. Legemiddelverket reviderer maksimalpris årlig for de mest omsatte virkestoffene, enkelte legemidler som vokser mye eller er dyre. Hensikten med prisrevisjon er at maksimalprisene skal reflektere utviklingen i det europeiske prisbildet. I 2014 blir 250 virkestoff revidert. Revisjoner av legemiddelprisene baseres på det samme referanseprisprinsippet som ved fastsettelse av maksimalprisen og kan gjennomføres halvårlig de to første årene legemiddelet er på markedet, og deretter årlig. Ved omregning fra utenlandske priser til priser i norske kroner benyttes en gjennomsnittlig valutakurs over de siste seks månedene. Endringer i valutakursen kan påvirke maksimalpriser i Norge utover den prisutviklingen som observeres for øvrig i Europa. Som et resultat kan maksimalpris på legemidler i Norge falle under den laveste prisen som finnes i de ni referanselandene og vil da noen ganger kunne ligge på et uakseptabelt lavt nivå for legemiddelprodusenter i et internasjonalt perspektiv. Dette kan noen ganger medføre uønsket eksport av legemidler til andre land, og mangel på legemidler i Norge.

4. Trinnprissystemet. Til slutt er det slik at når legemidler får generisk konkurranse trer kraftige priskutt inn gjennom trinnprissystemet. Trinnprissystemet ble innført i 2005 for å redusere Folketrygdens og pasientenes legemiddelkostnader. I trinnprissystemet reduseres prisen på et legemiddel trinnvis med faste kuttsatser etter at legemidlet har mistet patentbeskyttelse, fått konkurranse fra likeverdige legemidler og kommet på Legemiddelverkets liste over byttbare legemidler. Når patentet løper ut og originallegemidlene får konkurranse av generiske preparater, forhandler grossistene om lavere priser fra legemiddelfirmaene. Grossistene får ofte senket prisen på originallegemidlet, i tillegg til at generika introduseres til en lavere pris. Trinnprissystemet er en enkel måte myndighetene kan sikre at også Folketrygd og pasient kan nyte godt av lavere legemiddelpriser. Legemiddelverket anslår at Folketrygd og pasient sparer årlig omlag to milliarder kroner på trinnpris og generisk bytte.

Systemet gir bærekraftige legemiddelutgifter over tid

Resultatet av alle disse virkemidlene er et system som har gitt Norge stabile og bærekraftige legemiddelutgifter over tid (fig-

ur 3). Figuren viser utgiftene vist i løpende priser, og viser de totale offentlige legemiddelutgiftene fordelt mellom blåreseptordningen og sykehusfinansiering i perioden 2005 – 2013. Den grønne søylen er folketrygdens utgifter, mens den lysegrønne linjen viser individuell refusjonsandel av folketrygdens utgifter. Den blå søylen viser de regionale helseforetakenes utgifter til legemidler. Figuren viser at legemiddelutgiftene på sykehus har økt mest i perioden. Det har bl.a. sammenheng med at flere store legemiddelgrupper er overført til sykehusfinansiering i denne perioden (3). Det figuren også viser er at den private andelen av legemiddelutgiftene (betaling av egenandeler og legemidler på hvit resept) i Norge er ganske høy (differansen mellom den røde linjen og de offentlige utgiftene). I 2013 utgjorde den private andelen 5,8 mrd kroner (ca. 30 %).

Referanser:

1. OECD Health Statistics
2. Retningslinjer for prisfastsettelse, Statens Legemiddelverk. http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/pris-paa-legemidler/maksimalpris/Sider/default.aspx
3. NOU 1014:12 Åpen og rettferdig prioritering i helsetjenesten s. 41

Annonce

Åpent og rettferdig

Prioritering i helsetjenesten handler om noen av de vanskeligste og viktigste valgene vi som samfunn må ta.



Av Ole Frithjof Norheim
Lege, professor i medisinsk etikk, Universitetet i Bergen, leder av Prioriteringsutvalget

Hver eneste dag tas det tusenvis av prioriteringsbeslutninger i norsk helsetjeneste. 12 november la Prioriteringsutvalget fram sine enstemmige forslag til hvordan disse bør tas. Anbefalingene er tuftet på kjerneverdiene åpenhet og rettferdighet.

Det er 17 og 27 år etter utvalgene ledet av Inge Lønning la fram sine anbefalinger. Dagens utvalg har derfor kunnet bygge på en lang og god tradisjon med systematisk prioriteringsarbeid.

Men utfordringene for norsk helsetjeneste er like fullt betydelige. Det er et gap mellom

tilgjengelig ressurser og ressursene som kreves for å dekke alle behov, et gap som er ventet å øke med nye behandlingsmuligheter og en aldrende befolkning.

Samtidig er det et spørsmål om vi får nok helse igjen for de store ressursene vi bruker. Prioritering er også i seg selv vanskelig. Det angår mange og kan ha store konsekvenser. Det handler om liv og død, sykdom og lindring, enkeltmenneskers historier og befolkningens helse.

Det handler også om kompliserte medisinske beslutninger, faglig prestisje, økonomiske interesser og politisk styring. Men mest grunnleggende handler prioritering om etikk og verdier.

Fire prinsipper. Utvalget mener prioriteringsarbeidet bør bygge på fire hovedprinsipper:

- Prioriteringer bør bidra til «flest mulig gode leveår for alle, rettferdig fordelt»
- Prioriteringer bør følge av klare kriterier
- Prioriteringer bør gjøres systematisk, åpent og med brukermedvirkning
- Prioriteringer bør gjennomføres med et helhetlig sett med effektive virkemidler

Dagens utvalg skiller seg fra de to Lønning-utvalgene på flere måter. To av disse gjelder vektleggingen av åpenhet og rettferdighet som kjerneverdier for prioritering.

Åpenhet. Det oppstår ofte uenighet om fordelingsproblemer. En sentral demokratisk verdi er at politiske spørsmål må underkastes åpen, offentlig debatt. Denne ideen er også grunnleggende for prioriteringss spørsmål.

Åpne prosesser muliggjør sterkere brukermedvirkning, og utvalget anbefaler at

brukerne inkluderes i prioriteringsprosesser på alle nivåer.

Idealet om åpenhet tilsier også at all kjent kunnskap blir vurdert, alle argumenter blir lagt fram, alle parter blir hørt, brukerne har innflytelse og relevante hensyn blir veid mot hverandre.

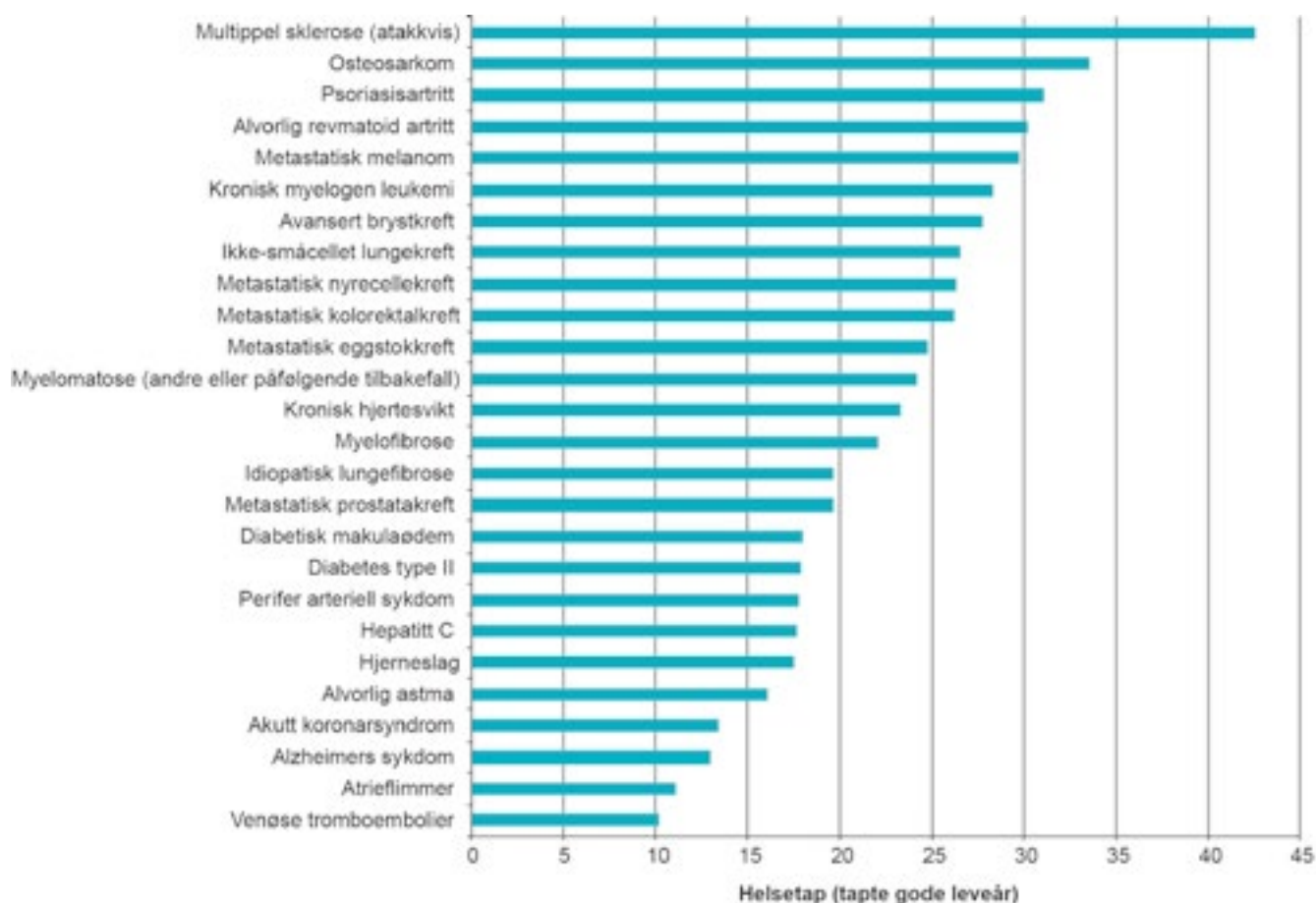
Utvalget beskriver hvordan dette idealet kan og bør komme til uttrykk i de ulike delene av helsetjenesten. Det gjelder beslutninger på klinisk nivå, for eksempel de som angår livsforlengende behandling i livets sluttfase og tildeling av sengeplass på intensivavdeling. Det gjelder også beslutninger på overordnet nivå, som de i Legemiddelverket og i det nye Beslutningsforum for vurdering av metoder i spesialisthelsetjenesten.

Rettferdighet. Prioriteringsarbeidet kan styrkes gjennom nye og oppdaterte kriterier, der innholdet er tydeligere enn tidligere.

Utvalget foreslår følgende tre kriterier:

- 1) Helsegevinstkriteriet: Et tiltaks prioritet øker med forventet helsegevinst (og annen relevant velferdsgevinst) fra tiltaket.
- 2) Ressurskriteriet: Et tiltaks prioritet øker desto mindre ressurser det legger beslag på.
- 3) Helsetapskriteriet: Et tiltaks prioritet øker med forventet helsetap over livsløpet hos den eller de som får helsegevinst. Kriteriene bør vurderes samlet og gjelde i hele helsetjenesten.

Særlig det siste kriteriet er nytt. Helsetapskriteriet er også spesielt tett knyttet til et ideal om rettferdighet, og er ment å fange opp det viktigste fordelingshensynet: at helsegevinster som tilfaller de dårligst



Figur 1: Utvalgte tilstander og gjennomsnittlig helsetap (Kilde: NOU 2014: 12)

stilte, skal gis ekstra vekt. De dårligst stilte er her definert som de som taper flest gode leveår målt fra en norm om minst 80 gode leveår for alle (Figur 1).

Definisjonen av helsetap gjør det mulig å beregne og sammenlikne diagnosegrupper med ulik prognose for livsløpet med dagens behandling. For eksempel har pasientgruppen melanom med metastaser i gjennomsnitt et helsetap over livsløpet

på nesten 30 gode leveår. Pasienter med diagnosen atrieflimmer (hjerterflimmer) har i gjennomsnitt et helsetap på om lag 10 gode leveår.

Fordelingshensyn, basert på størrelsen av helsetapet, tilsier at helsegevinster for pasienter med malignt melanom bør gis en noe høyere verdi enn helsegevinster fra tiltak mot atrieflimmer.

Et helsetap på ti gode leveår er like fullt av stor betydning. Tiltak rettet mot atrieflimmer kan derfor i mange tilfeller bli prioritert, men ellers like tiltak for pasienter med metastatisk melanom bør bli prioritert enda høyere.

God prioritering krever en kontinuerlig dialog i samfunnet om verdier, mål og kriterier. Siden prioritering angår alle, bør dialogen inkludere alle.

Satsingen på kreft er ikke et styringssignal ovenfra. Det er pasientenes styringssignal nedenfra.

Styringssignal fra dem det angår

Av helse- og omsorgsminister Bent Høie

Vi vet at de fleste pasientene er godt fornøyd med behandlingen de får på sykehusene våre. Det gjelder også kreftpasienter. Likevel er det altfor mange som opplever at de blir kasteballer i systemet.



Det er oftest kommunikasjon og oppfølging som svikter. Og det er oftest pasienter med uklare symptomer som blir sendt fra utredning til utredning før de får en diagnose. De får lite informasjon underveis, og faller mellom ulike stoler.

Slik skal det ikke være. Derfor er jeg glad for at vi nå er i rute med regjeringens kreftsatsing.

Diagnosesentre i alle regioner

Innen dette året er omme, har vi diagnosesentre i alle regioner. Helse Nord var først ute med et senter Tromsø allerede i desember i fjor. Helse Sør-Øst og Ahus kom i gang i mars. Diagnosesenteret i Helse Midt-Norge ble etablert i september og Helse Vest planlegger å starte opp det første diagnosesenteret i Bergen i desember.

Erfaringene fra Tromsø er gode. Der meldes det at pasientene føler seg svært godt ivarettatt, det meldes om fornøyde fastleger som opplever god kontakt med sykehuset og sykehuspersonell som har et system som gjør at de kan være raske med oppfølgingen når henvisningen er mottatt.

Pakkeforløp for kreftpasienter

21 tverrfaglige grupper har nå utarbeidet 28 pakkeforløp knyttet til spesifikke kreftsykdommer. I tillegg er det utarbeidet et pakkeforløp for spredning med ukjent utgangspunkt og diagnostisk pakkeforløp for pasienter med mistanke om alvorlig sykdom som kan være kreft. Arbeidet er lagt opp etter erfaringer i Danmark. Der får nå 8 av 10 pasienter behandling til fastsatt tid.

Pakken skal gi svar på hvor lenge den enkelte pasient kan vente i de ulike stadiene i et sykdomsforløp: Fra det er mistanke om kreft

og til utredning, fra utredning til diagnose stilles og fra diagnose til behandling.

Dette innebærer at den enkelte pasient får et skreddersydd opplegg. Det innebærer også at fastlegen vet hvor henvisningen skal sendes og hvem som får den. Pasienten skal få en egen forløpskoordinator som sørger for at fristene overholdes. Alle sykehus skal ha en slik koordinator på plass før 1. januar. Forpliktende beslutninger om behandlingen skal tas i tverrfaglige møter.

Det nye er tryggheten i forløpet, ved at pasienten loses gjennom systemet og har ett menneske å forholde seg til. Forutsigbarhet er nøkkelordet, og vi skal måle at forventning og faktisk forløp henger sammen.

Bedre samarbeid mellom fastleger og sykehus

Fastlegene er helt avgjørende for at vi skal lykkes med pakkeforløp for kreft. Det er viktig at de er godt informert om sin rolle og sitt ansvar, så det blir derfor laget egne henvisningsrutiner og diagnoseveiledere.

Om ikke lenge skal vi i gang med det mest krevende: Å innføre pakkeforløpene. Jeg har sett at noen uttrykker skepsis til dem fordi det ikke tilføres midler. På samme tid er de fleste enige i at det viktigste er å komme i gang slik at vi ser hvor ressursene bør settes inn etter hvert.

Jeg har heller ingen tro på at vi må utrede ressursbehovet først. Det tar for lang tid, og jeg er ikke sikker på at vi ender opp med klare svar.

Derfor må vi begynne lokalt på den enkelte avdeling, og se hva som er de faktiske utfordringene. Kanskje trengs en ny patolog, eller kanskje er det en koordinator eller en bestemt type utstyr som mangler. Andre steder kan det være andre behov.

I første rekke handler det om å organisere arbeidet på en klok måte, lokalisere flaskehalsen og gjøre noe for å fjerne dem.

Vekst i sykehusøkonomien og økt fleksibilitet gjør at det nå er enklere å inngå leieavtaler for bygg og utstyr.

Diagnoseenheten for brystkreft på OUS er et godt eksempel på at endringer lar seg gjennomføre uten tilførsel av store ressurser.

Der lagde de prosjektet "Hvis pasienten fikk bestemme" for å få ned de lange ventetidene ved utredning av brystkreft.

I prosjektet samarbeidet fagfolk og pasienter for å finne ut hvor flaskehalsene var. Arbeidet på enheten ble så organisert med bakgrunn i dette.

Resultatet er at ventetiden har gått ned med 90 prosent. Dette skjedde ikke gjennom store investeringer eller nytt utstyr, men ved å stille det enkle spørsmålet: Hvordan hadde vi organisert arbeidet hvis pasienten hadde fått bestemme?

Jeg har besøkt diagnoseenheten to ganger. Første gang som fersk statsråd og andre gang for kort tid siden med kommunal- og moderniseringsminister Jan Tore Sanner som ønsket å se et godt eksempel på tjenesteinnvasjon og hvordan vi får bukt med tidstyveri i helsetjenesten. Det fikk han sett på OUS.

Pasienten vet hvor skoen trykker

Noen sier at de er lei av nye styringssignaler. Noen sier at de er lei av nye styringssignaler. Til det vil jeg si: Pakkeforløpene er ikke et styringssignal ovenfra. Det er pasientenes styringssignal nedenfra. Det er signaler vi skal lytte til – både på sykehusene, fastlegekontorene og i Helse- og omsorgsdepartementet.

De fire kreftforløpene (tykk- og endetarmskreft, prostatakreft, brystkreft og lungekreft) som etableres fra januar skal være piloter til å lære av. Så skal andre forløp innføres etter hvert.

Noen er bekymret for at dette betyr at kreft vil få ressurser på bekostning av andre diagnoser. Jeg er ikke bekymret for det.

I Danmark var kreft et lokomotiv som førte til bedre pasientforløp for flere andre diagnoser. Her i Norge skal vi også bruke erfaringene på andre områder der pasientene kan ha kompliserte forløp.

Vi er i gang med å skape pasientens helsetjeneste.

Annonce

Pakkeforløp for kreft

Bakgrunn

I *Sammen mot kreft – Nasjonal kreftstrategi 2013-2017* er ett av fem hovedmål at *Norge skal bli et foregangsland for gode pasientforløp*. Innføring av Pakkeforløp for kreft vil være det viktigste tiltaket for å nå dette målet. Men innføring av Pakkeforløp for kreft vil også være sentralt for å nå flere av de andre overordnede målene som *En mer brukerorientert kreftomsorg*, *Best mulig livskvalitet for kreftpasienter og pårørende* og *forhåpentligvis også bidra til at Flere skal overleve og leve lenger med kreft*.



Av Kjell Magne Tveit, strategidirektør for kreftområdet, Helsedirektoratet
Sissi Espetvedt Finstad, seniorrådgiver, Helsedirektoratet
Anne Hafstad, prosjektdirektør Nasjonal kreftstrategi, Helsedirektoratet

- Vurdere økonomiske og administrative konsekvenser av tiltakene
- Pakkeforløpene skal implementeres i helsetjenesten i 2015
- Etablere indikatorer for de enkelte ledd i forløpene

Hva er et pakkeforløp?

Et pakkeforløp er et standard pasientforløp. Formålet er å unngå ikke-faglig begrunnet ventetid ved utredning og behandling av kreft. Forløpet skal være fastlagt på forhånd og tider for de ulike elementer i utredning og behandling skal være booket. Pakkeforløp i helsetjenesten baserer seg på en multidisiplinær/tverrfaglig organisasjon og teamkonferanser. Pasientinformasjon og pasientmedvirkning skal sikres gjennom hele forløpet.

Danmark

Prinsippet med pakkeforløp ble etablert i Danmark fra 2007, og forløpstider for ulike deler av utredningen til oppstart behandling er monitorert og rapportert fra 2012. Rundt 70 prosent av danske kreftpasienter inngår i pakkeforløp. I 2013 ble rundt 100 000 pasienter med begrunnet mistanke om kreft inkludert i danske pakkeforløp. Ved utgangen av 2013 ble rundt 80 prosent av pasientene behandlet innen de forløpstider som var satt opp som nasjonal norm for de ulike kreftformer. Prinsippet med pakkeforløp prøves også ut ved andre sykdommer, som hjertesykdom.

Helse- og omsorgsdepartementet har i 2014 gitt Helsedirektoratet følgende oppdrag:

- Utarbeide en plan for oppfølging av Nasjonal kreftstrategi
- Tverrfaglige grupper skal utarbeide pakkeforløp bygd på danske erfaringer og eksisterende nasjonale behandlingsretningslinjer
- Utarbeide diagnoseveiledere til fastlegene og fastlegenes rolle skal beskrives
- Nye forløpstider skal erstatte dagens normerte forløpstider (5-10-20 dager)
- Utarbeide plan for implementering i 2015



Etablering av norske pakkeforløp

Arbeidsgrupper bestående av rundt 120 legespesialister, sykepleiere, koordinatore, fastleger og brukere har i perioden mai til september 2014 utarbeidet 30 pakkeforløpsbeskrivelser. Hovedparten er knyttet opp til ulike kreftsykdommer, som brystkreft, prostatakreft, lungekreft etc. Det er også utarbeidet et pakkeforløp for pasienter med metastaser uten kjent utgangspunkt, samt et diagnostisk pakkeforløp for pasienter med mistanke om alvorlig sykdom som kan være kreft. Pakkeforløpene baserer seg på de nasjonale



En mer brukerorientert kreftomsorg!

handlingsprogram på kreftområdet, med kliniske retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging. Hele pasientforløpet er beskrevet, fra start til avsluttet behandling og rehabilitering.

Diagnoseveiledere for fastlege/henvisende lege beskriver inngangen til pakkeforløp. Når foreligger mistanke om kreft, hva skal fastlegen selv gjøre av undersøkelser og når skal pasienten henvises spesialisthelsetjenesten med begrunnet mistanke om kreft? Det beskrives også hvilke undersøkelser som skal gjøres i spesialisthelsetjenesten (sykehus eller avtalespesialist), beslutning om det foreligger kreft eller ikke og om behandlingsvalg.

Kodeverk og forløpstider

Det etableres et kodeverk der det på ulike tidspunkt skal legges inn i det pasientadministrative system spesifikk koder for

- 1) start pakkeforløp i spesialisthelsetjenesten,
- 2) start utredning/pasientfram møte,
- 3) utført biopsi,
- 4) beslutning i tverrfaglig møte og
- 5) start behandling

Behandlingen kan være kirurgi, strålebehandling, medikamentell behandling, aktiv overvåking, symptomlindrende behandling eller ingen behandling. For hvert pasientforløp legges inn maksimale forløpstider mellom målepunktene start pakkeforløp, start utredning, beslutning og start behandling. Disse varierer betydelig mellom ulike kreftformer, men gjennomgående er de kortere enn de forløpstider norske pasienter vanligvis erfarer i dag.

Implementering

Pasientforløp for kolorektalkreft, prostatakreft, brystkreft og lungekreft skal implementeres fra 1.1.15. De andre blir

implementert i løpet av 2015. Faktiske forløpstider vil bli monitorert gjennom rapportering til Norsk Pasientregister. Det er lagt opp til implementeringskonferanser i alle helseregioner i desember 2014. De enkelte RHF vil ha ansvar for implementering i spesialisthelsetjenesten i de respektive regioner. Informasjon om de ulike elementer i pakkeforløpene vil bli gitt gjennom ulike kanaler til spesialisthelsetjenesten, fastlegene og befolkningen.

Konsekvenser og forventninger

Det er forventet at fastlegene skal oppleve en enklere henvisningsvei inn i spesialisthelsetjenesten og at ansvarsforholdet for pasienter i ulike faser av utredning og behandling skal være klart. Målet er videre at pasientforløpet er forutsigbart og fastlagt på forhånd så langt som mulig slik at pasienter med begrunnet mistanke om kreft får raskere oppstart av utredning og behandling, med god informasjon i de ulike deler av forløpet. Det forventes at pasienter med mistanke om kreft og med påvist kreft skal oppleve større tilfredshet. Det er også et mål at de ansatte i spesialisthelsetjenesten skal oppleve pasientforløpet som mer tilfredsstillende uten mye "plunder og heft". En forutsetning for å kunne oppnå dette er at det etableres forløpskoordinatorer ved sykehusene som "loser" pasientene gjennom forløpet, og at disse disponerer ressurser ("slotter") for eksempel innen bildediagnostiske undersøkelser og poliklinikk. En forutsetning er også at flaskehalser fjernes og at det finnes tilstrekkelig bufferkapasitet innen diagnostikk og behandling slik at de definerte forløp kan gjennomføres. Når tilstrekkelig kapasitet og god logistikk er på plass, er det sannsynlig at gode og forutsigbare pasientforløp i tråd med pakkeforløpene i det lange løp også vil være ressursbesparende.

Nye spesialister i onkologi:

Anne-Tove Brenne
Øyvind Bukten
Jon Espen Dale
Christian Ekanger
Anne-Berit Rødal Erdal
Ellinor Christin Haukland
Sindre Hesjedal Molvær
Anastasia Nikitenko
Fredrik Sund
Øyvind Krohn Tennøe
Kristian Patrick Thon
Vi gratulerer!



Ny datateknologi ved St. Olavs Hospital HF

Skreddersydd system for pasienten

En strømlinjeformet og mest mulig smertefri vei gjennom sykehuset, fra du blir syk til du er ferdigbehandlet. Dette målet blir lettere å nå ved hjelp av et nytt og unikt dataverktøy utviklet av St. Olavs Hospital og Hemit.



Av Jørn Fremstad, Kommunikasjonsrådgiver
Kommunikasjonsavdelingen, St. Olavs Hospital HF



Jo-Åsmund Lund, Klinikkssjef
Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF

Elektronisk standardiserte pasientforløp (eSP) gir avdelingene en mye bedre mulighet til å se hva som fungerer – og ikke fungerer – i oppfølgingen av pasientene ved sykehuset. Målbare verdier er bare noen tastetrykk unna, slik at kursen kan justeres underveis. For eksempel blir det enklere å se hvor i pasientforløpet det oppstår ventetid, og ha kontroll på at pasienter som har krav på behandling faktisk får det.

Det unike med løsningen er at den samler dagsferske data. De kan brytes ned og struktureres på et svært detaljert nivå, og ikke minst følger dataene pasientens forløp

i sykehuset på tvers av avdelinger. Pasienten skal få én vurdering av rettigheter, selv om behandlingen skjer i ulike avdelinger.

Pilot på tre pasientforløp

Daglig registreres mengder av pasientinformasjon, for eksempel ventelister, diagnoser og behandling ved ulike avdelinger rundt i St. Olavs Hospital. Påfølgende natt hentes denne informasjonen fra Pasientadministrativt system (PAS) til eSP. Nå pågår det et pilotprosjekt på tre ulike pasientforløp: Brystkreft, tykktarmskreft og psykose.

Så langt er erfaringen at verktøyet gir oss bedre oversikt over pasientforløpene, og det hjelper oss fagfolk til bedre å forstå logistikken. eSP har potensiale til å forbedre både kvalitet og sikkerhet for pasientene. Informasjonen blir basert mer på fakta.

Målet er at vi skal ha så god kunnskap som mulig gjennom hele forløpet, fra pasienten kommer første gang til behandlingen er avsluttet.

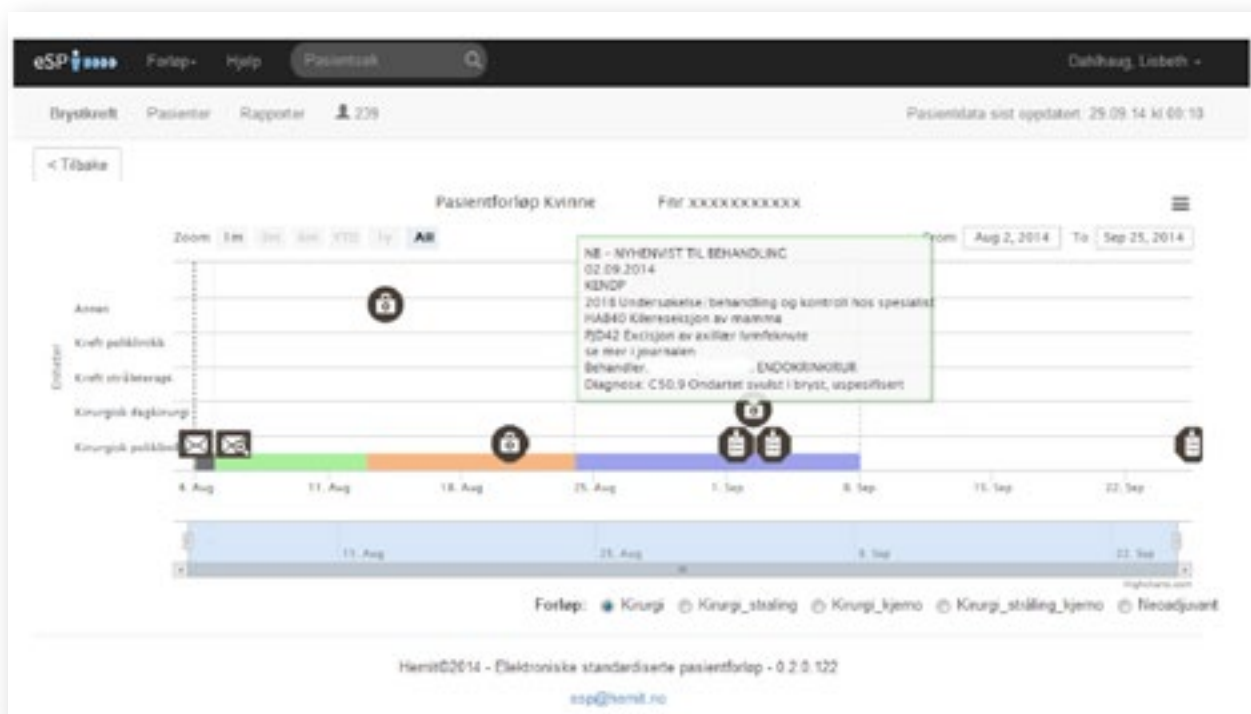
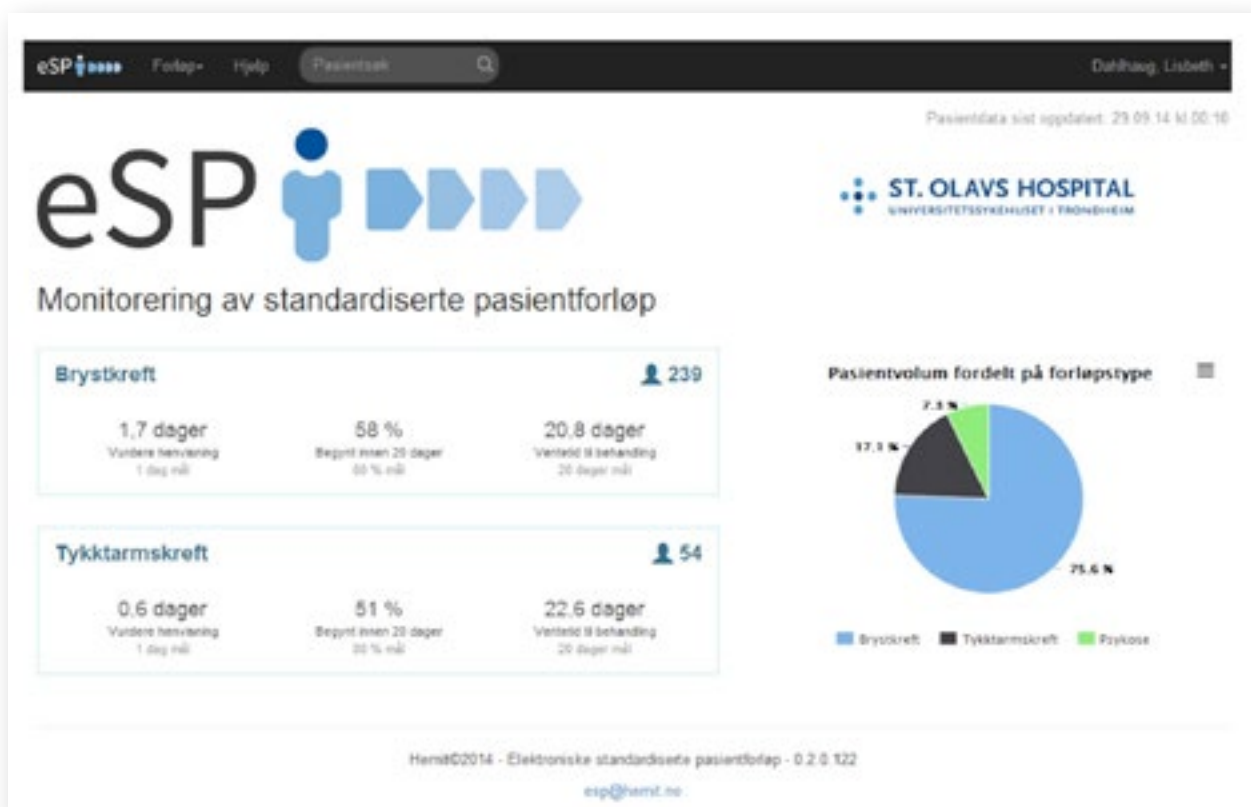
Hemit (Helse Midt-Norge IT) har jobbet tett med de kliniske miljøene ved sykehuset for å sikre en brukervennlig og intuitiv løsning. Resultatet er blitt et verktøy med grafikk som gir et tydelig bilde av hvordan

situasjonen er akkurat nå, innenfor det området fagfolkene søker informasjon.

For eksempel kan klinikkssjefen se hvor det er treghet i systemet. Er det mest hensiktsmessig at legen utreder pasienter eller opererer, for å få best mulig flyt i virksomheten? En annen mulighet er å se hvor lang tid det tar å vurdere en henvisning, og hvor mange av de henviste pasientene som har fått behandling innen 20 dager.

eSP representerer en 1. versjon av et dataverktøy som vi er sikre på vil bli tatt i bruk ved en rekke sykehus. Vi har ikke lyktes med å finne en fullgod kommersielt tilgjengelig løsning, og har dermed valgt å lage denne programvaren selv. Det viktigste med løsningen har vært å øke kvaliteten for pasienten, men vi tror verktøyet vil øke effektiviteten, og dermed også gi en økonomisk gevinst.

eSP er en del av Forbedringsprogrammet 14-16 ved St Olavs Hospital HF, hvor standardisering av pasientforløp står sentralt. Verktøyet skal hjelpe sykehuset å implementere de standardiserte pasientforløpene.



Overvåker pasientflyten: Programmet kan blant annet vise at bare 58 prosent av brystkreftpasientene får behandling innen 20 dager, og at gjennomsnittlig ventetid er 20,8 dager.

Nyetablert kreftavdeling på Sykehuset Østfold

2014 har vært et stort jubelår for oss ansatte på kreftavdelingen ved Fredrikstad sykehus. Fra september har vi endelig blitt en selvstendig avdeling, etter å ha vært underlagt medisinsk avdeling i mange år. Kreftpoliklinikken på Moss sykehus blitt lagt ned, og all kreftbehandlingen har nå blitt samlet på Fredrikstad sykehus. Dette har bidratt til å styrke vårt faglige miljø.

LIS Anette Kjær
LIS Trine Gammelsrød Evensen

I tillegg har sykehuset gjort et stort kupp, ved at Andreas Stensvold ble ansatt som ny avdelingssjef fra september 2014. Han har en CV som tar pusten fra de fleste. Han kom fra stillingen som overlege og seksjonsleder ved uroonkologisk seksjon i Oslo Universitetssykehus, i tillegg har han en doktorgrad, sitter i styret for norsk onkologisk forening, er leder av norsk urologisk cancer gruppe og sitter i spesialitetskomiteen i onkologi. Det merkes godt at avdelingen har fått en ny frittalende, energisk og ambisiøs sjef, som tar tak i problemstillinger raskt, får ting utført og som har store visjoner for vår fremtidige avdeling.

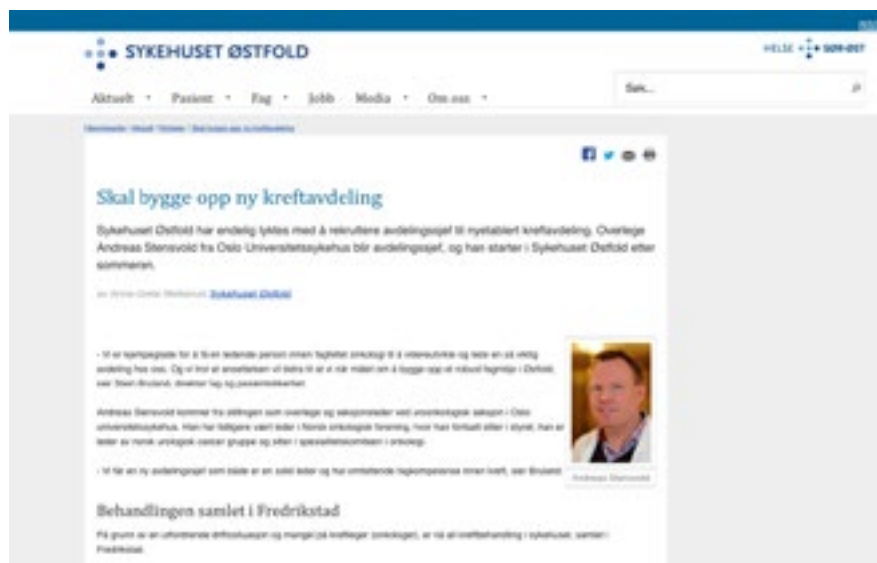
Vi har nå et opptaksområde på ca 280 000. Sengeposten består av 18 sengeplasser, hvorav 3 av sengeplassene er underlagt senter for lindrende behandling. I tillegg utføres mye poliklinisk virksomhet. Vår onkologiske seksjon utreder og behandler pasienter med kreftsykdommer i de fleste organer, unntatt ØNH, gynekologi, sentralnervesystemet og lunge. Vi er en hektisk avdeling, men hvor alltid pasienten står i fokus. Vi har svært dedikerte kollegaer, både når det gjelder legene, sykepleierne og hjelpepleierne, slik at vi får mye gode tilbakemeldinger fra pasienter og pårørende at de kjenner seg ivaretatte på vår avdeling. Dette er noe vi er stolte av.

Vi er fortiden 4 LIS leger, 3 ½ overleger, i tillegg til at 2 stipendiater og en pensjonert onkolog jobber deltid på poliklinikken. Til tross for at vi er en liten avdeling, er vi en humørfylt og positiv gjeng med et godt samhold, som ønsker oss flere gode kollegaer til å bygge en robust avdeling.

Kreftavdelingen har stort fokus på palliasjon, og vi har et godt samarbeid med senter for lindrende behandling, hvor Siri Brelin med all sin kompetanse står i spissen. Hun er ansatt i 50% stilling, og tar fortiden en doktorgrad i lindrende behandling ved kreftsenteret ved Ullevål, og sitter også i rådet for legeetikk. I tillegg til at SLB har 3 sengeplasser på vår avdeling, utfører de

også mange ambulante besøk, samt har poliklinisk virksomhet, og ivaretar de palliative pasientene i Østfold fylke på en verdig måte.

Vi går svært spennende tider i møte. I november 2015 flytter vi inn i Norges mest moderne sykehus på Kalnes, bare 45 min fra Oslo. Her vil vi bli få nytt digital PET/CT, nytt lab senter og molekyllærbiologisk enhet. I utgangspunktet skal vi ha 18 sengeplasser, og vi ser vi frem til at alle våre pasienter vil få ensengsrom. Vi har også et ønske om å styrke vårt forskningsmiljø. Målet vårt er at på sikt skal alle kreftpasienter i Østfold skal få all kreftbehandling de trenger på Kalnes.



Onkologisk poliklinikk Drammen sykehus

Av avdelingsoverlege Leiv Sindre Rusten

Onkologisk poliklinikk ved Drammen sykehus ble etablert i 1991. Fra en beskjeden start med to sykepleiere og en lege, har bemanningen øket gradvis til fem leger; avdelingsoverlege/seksjonsleder Leiv Sindre Rusten, onkolog Åse Hollender, onkolog Wenche Gustafson, onkolog Arne Berg og LIS Inger Johanne Zwicky Eide. I tillegg er vi blitt åtte sykepleiere og to sekretærer. Siri Romstad er avdelingssykepleier. Vi har alltid prioritert nært samarbeid mellom yrkesgruppene og er bevisst på at vi arbeider i "team".

De siste fem årene har vi sett en gjennomsnittlig årlig vekst i antall kurer på 14 % og i 2014 ligger vi an til en ytterligere økning på 15 %. I 2013 registrerte vi totalt 7555 pasientfram møter, derav 3927 til intravenøs kur. Den store aktivitetsøkningen gir grunnlag for videre utvikling av avdelingen, samtidig som vi opplever voksesmerter. For eksempel er arealknapphet en utfordring når vi vurderer videre ekspansjon.

Drammen sykehus ble godkjent utdanningsinstitusjon gruppe II i onkologi fra 2007 og i 2014 ble tellende tjeneste til spesialiteten utvidet fra et til to år. Status som utdanningsinstitusjon har vært en nyttig pådriver for å systematisere internundervisningen og en LIS i avdelingen stimulerer faglig utvikling.

Organisatorisk var vi lenge tilknyttet Medisinsk avdeling. I 2010, ved etableringen av det nye sykehusområdet Vestre Viken som omfatter sykehusene i Drammen, Bærum, Ringerike og Kongsberg, ble det dannet en egen Kreftavdeling "på tvers". Etter omorganiseringen med innføring av stedlig ledelse, ble alle tversgående kliniske avdelinger i Vestre Viken avviklet og fra 2012 er Onkologisk poliklinikk en seksjon i Kirurgiske avdeling Drammen sykehus. Dette oppleves naturlig og har gitt gode muligheter for bedret kontakt med de kirurgiske spesialitetene som jo er viktige samarbeidspartnere i kreftbehandlingen.

Vi har ikke egne døgnenger. Alle våre ansatte arbeider dagtid og har ikke vakter, og dermed heller ikke avspasering. Det gir god kontinuitet i pasientbehandlingen og de

fleste pasientene får sin faste lege og sykepleier, noe vi vet er viktig for mange. Legene tar imot pasienter på poliklinikken fire dager per uke, mens en dag er satt av til andre formål inkludert vurdering av henvisninger og i noen grad tilsyn på innleggende pasienter. Vi håper imidlertid å kunne utvide vårt tilbud til pasienter på andre avdelinger etter hvert som vi får flere overleger.

Vi opplever at forholdene ligger godt til rette for å drive onkologisk behandling på et stort områdesykehus med mange spesialavdelinger og subspecialiteter. For eksempel innlegges pasienter med nøythropen feber i Medisinsk avdeling og punksjoner ved intratekal behandling utføres av anestesileger. Vi ønsker at våre pasienter i størst mulig grad skal dra nytte av den omfattende spesialkompetansen som er samlet i sykehuset.

Onkologisk poliklinikk har et klart mål om å bidra til å bygge opp kvaliteten på det samlede kreftbehandlingstilbudet ved Drammen sykehus. I så måte stiller vi med onkolog til ukenlige tverrfaglige møter med mammakirurger, lungeleger, urologer og gastrokirurger. Etter hvert som kreftkirurgien ved sykehuset øker, blir vårt faglige bidrag stadig viktigere.

Opp gjennom årene har vi ønsket å delta i kliniske studier, men med vekslende hell.

Knapphet på ressurser har gjort det vanskelig. Høsten 2014 har vi imidlertid fått finansiert en studiesykepleier i 40 % stilling i 4 år fra Norsk lungecancergruppe. Hennes hovedoppgave blir monitorering av IDA- og THORA-studiene i Helse Sør-Øst, men vi håper at det blir begynnelsen på en kompetansebygging som vil lede fram til en egen enhet for kliniske studier.

Som vi alle erfarer er vi midt inne i en rivende utvikling innen medikamentell onkologisk behandling. De nye perorale medikamentene har mange bivirkninger og behovet for veiledning er stort. Vi har derfor etablert et prosjekt der lege og sykepleier samarbeider systematisk i oppfølgingen av pasientene og sykepleieren har en nøkkelrolle i bivirkningshåndteringen. Dette har resultert i at vi planlegger en sykepleierpoliklinikk for dette formålet som vil være funksjonell i 2015.

Sykehusområdet Vestre Viken har 450 000 innbyggere, men allerede i 2030 ventes befolkningen å nå 550 000. Et nytt Vestre Viken sykehus i Drammen er under planlegging og skal ferdigstilles i 2022. Etablering av egen enhet for stråleterapi blir en viktig satsning i det nye sykehuset og det motiverer til videre innsats!



Ansatte ved Onkologisk poliklinikk. Fra venstre: Randi Ek, Merete Eriksen, Tone Merete Sætre, Siri Romstad, Inger Johanne Zwicky Eide, Wenche Gustafson, Bente Hansen, Sidsel Baardsen, Bjørg Synøve Moe, Beate Aune, Åse Hollender, Anne-Karin Andersen Eap. Bakerst: Arne Berg, Leiv Sindre Rusten. Mette Teigland var ikke til stede da bildet ble tatt.

Seksjon lindrende behandling ved St. Olavs Hospital 20 år

Den 28. november markerte Seksjon lindrende behandling (SLB) ved Kreftklinikken på St. Olavs Hospital sitt 20-årsjubileum. Første del av markeringen var et seminar med omtrent 100 deltakere fra ulike klinikker ved St Olavs Hospital, fra andre sykehus, fra NTNU og fra palliative team i regionene.

Direktør ved St. Olavs Hospital, Nils Kvernmo, karakteriserte 20-årsjubileanten SLB som en virksomhet der man kobler sammen forskning, evidensbasert behandling, god innsikt i samfunn og organisasjon med en unik omsorgsfullhet og menneskelig varme.

– 20 år virker kanskje ikke som særlig lang tid, sa dekan ved det medisinske fakultet, Stig Slørdahl, men dette har vært viktige år for helsetjenesten. SLB-miljøet har representert det integrerte universitetssykehuset i disse årene gjennom etablering av en Internasjonal PhD i palliative medisin, et masterprogram i smerte og palliasjon og ikke minst internasjonalt ledende forskning. Trondheimsmiljøet har vært med på å sette den europeiske standarden.

Etableringen av SLB

Seksjon lindrende behandling, etablert ved det daværende Regionsykehuset i Trondheim, var den første palliative enheten i Norge. Ved SLB ønsket man fra starten av å sette fokus på lindrende behandling ved å øke utdanning og forskning på feltet, noe som kan sies å være oppnådd, men som samtidig i høyeste grad fortsatt er målet med arbeidet på SLB og forskningsnettverkene rundt.

SLB har vært en foregangsavdeling for tilsvarende tilbud i Norge. Et lite, men engasjert tverrfaglig team ved St. Olavs Hospital og en solid økonomisk støtte fra Kreftforeningen bidro til etableringen av SLB. Kreftforeningen finansierte bl.a. opprettelsen av Nordens første professorat i palliativ medisin i 1993. Dette ble besatt av

Stein Kaasa, som var SLBs første leder. Gina Bøe fra Kreftforeningen, som var til stede på seminaret, påpekte i sin hilsen særlig sykepleier Marie Aakres store engasjement for å få SLB etablert til Trondheim.

SLB i dag

I dag er SLB en del av Avdeling Palliasjon ved Kreftklinikken St. Olavs Hospital. Avdelingen består av 37 sykepleiere og 6 leger. Lege og sykepleier inngår også i ambulant palliative team sammen med fysioterapeut, ernæringsfysiolog, ergoterapeut, sosionom og prest/diakon. Overlege Anne Kvikstad presenterte i sitt innlegg hva som beskriver SLB i dag, både kvantitativt og kvalitativt. Hvert år blir 600 pasienter henvist til SLB for oppfølging, med gjennomsnittlig antall liggedøgn på 6,8. De aller fleste av disse har uhelbredelig kreftsykdom, et sammensatt symptombylle og ofte uforutsigbare forløp. De fleste pasientene kan følges opp ved polikliniske konsultasjoner og i samarbeid med kommunehelsetjenesten. Ved SLB gjennomføres opp mot 2000 konsultasjoner på poliklinikken, noe som er en omfattende del av virksomheten.

I tillegg gjennomføres årlig omkringing

200 hjemmebesøk, sammen med hjemmesykepleien, og oppfølgingsbesøk ved sykehjem. Arbeidet ved SLB legger til rette for at flest mulig skal få være lengst mulig hjemme og få dø hjemme. Helt fra etableringen for 20 år siden har SLB hatt et tett samarbeid med kommunehelsetjenesten, og kan sies å ha gått foran Samhandlingsreformen i så måte.

Pasientene på SLB har behov for utredning og behandling av symptomer, og er ofte henvist fra andre avdelinger på sykehuset når disse ser at de ikke klarer å behandle pasientens symptomer tilstrekkelig. I tillegg til kontinuerlig symptomkartlegging og behandling er en viktig del av arbeidet ved SLB å planlegge tida framover, i følge Kvikstad. Pasienter synes det er tøft å bli henvist til SLB, ettersom det kan oppleves



Direktør ved St. Olavs Hospital, Nils Kvernmo, var en av gratulantene på Seksjon Lindrende behandlings 20-årsmarkering. Foto: Frode Nikolaisen, St. Olavs Hospital



Gina Bøe overreker blomster til sykepleier ved SLB Hilde Rogdo
Foto: Frode Nikolaisen, St. Olavs Hospital



Professor Gunn Grande, University of Manchester.

som en bekreftelse på at sykdommen nå har kommet over i en mer alvorlig fase. I kommunikasjonen med pasient og pårørende er det viktig å forsikre om hva de har forstått av sykdommen og å komme fram til et felles mål, f.eks. å være mest mulig hjemme.

SLB får dessuten stadig flere pasienter som er i et parallelt forløp, dvs. tumorrettet behandling samtidig med symptomrettet behandling. Integrasjon mellom onkologi og palliasjon er et sentralt aspekt ved SLB og Kreftklinikken ved St. Olavs Hospital. Høsten 2013 ble Kreftklinikken ved St. Olavs Hospital utnevnt til «ESMO Designated Centre of Integrated Oncology and Palliative Care» av organisasjonen European Society for Medical Oncology. Denne utnevnelsen gis til klinikker som med høy standard integrerer onkologi og palliasjon i sin kliniske virksomhet.

For å sikre gode samarbeidsrutiner på tvers av nivåene i helsetjenesten, ble også en forløper til standardiserte pasientforløp tatt i bruk ved SLB allerede fra begynnelsen gjennom erkjennelsen av behovet for sømløs omsorg. Klinikksjef på Kreftklinikken ved St. Olavs Hospital, Jo-Åsmund Lund, beskrev i sin presentasjon standardiserte pasientforløp som en metode for å få evidensbasert kunnskap inn i klinisk virksomhet.

Selv om man ved SLB var tidlig ute med å arbeide etter forløpstankegang, så er

det fortsatt mye arbeid å gjøre når det gjelder standardiserte pasientforløp for den palliative pasienten. Kompetansesenteret i lindrende behandling, Midt-Norge har initiert prosjektet Orkdalsmodellen, som innebærer standardisering, optimalisering og evaluering av et diagnostisk, behandlings-, pleie- og omsorgstilbud til kreftpasienter på tvers av profesjoner og helsetjenestenivå.

Prosjektleder Anne Kari Knudsen presenterte Orkdalsmodellen, og omtalte nettopp standardiserte pasientforløp som bærebjelken i prosjektet. Det nyutviklede pasientforløpet for den palliative pasienten involverer også kommunehelsetjenesten. Forløpet ble tatt i bruk i Orkdalsregionen høsten 2014, og skal tas i bruk ved SLB før jul.

Direktør ved St. Olavs Hospital Nils Kvernmo omtalte Orkdalsmodellen som et prosjekt som tar organisering av helsetjenester til et helt nytt nivå. Her kobles internasjonal toppkompetanse, universitetsklinikken og helsetjenesten i kommunene sammen til en funksjonell enhet – akkurat slik som hele helse-Norge jobber mot.

Familien/pårørende

Ved palliative avdelinger er ivaretagelse av pårørende svært viktig. De fleste pasienter ønsker å være mest mulig hjemme i livets siste fase, og å dø hjemme - noe som er gjort at man er avhengig av pårørendes omsorg. Pårørende/familie er en enorm, men ofte usynlig ressurs i omsorg ved livets slutt.

Professor i palliasjon fra University of Manchester, Gunn Grande, var spesielt invitert foredragsholder på SLB sitt jubileumsseminar, og presenterte forskning om pårørendes behov for veiledning og støtte – ikke bare for å ta vare på den syke, men også for å ta vare på seg selv. Pårørende lærer ofte gjennom prøving og feiling, eller ved å søke på Internett, men mange ønsker seg heller profesjonell veiledning.

Hva slags hjelp og støtte har pårørende bruk for? Grandes forskning viser at det pårørende uttrykker mest behov for hjelp til er 1) å vite er hva de kan forvente av fremtiden, 2) å takle følelser og bekymringer, 3) å få tid for seg selv, 4) forstå den sykes sykdommen og 5) å vite hvem man kan kontakte dersom man blir urolig. Hvordan man skal møte disse behovene, dvs. hvilke løsninger man skal velge, vil variere fra person til person.

Internasjonalt forskningsnettverk

Målet ved SLB er å tilby best mulig lindrende behandling, og denne behandlingen skal være evidensbasert og fundert på forskningsresultater og klinisk erfaring. Et tett samarbeid med internasjonale forskningsnettverk som European Association for Palliative Care Research Network (EAPC RN) og European Palliative Care Research Centre (PRC) har gjort det mulig å utføre forskning av høy kvalitet hvis genererer resultater som kan implementere i klinisk praksis. Dette ble fremhevet av flere av foredragsholderne på seminaret.

St Olavs Hospital HF

- Nytt fra Kreftklinikken

Kreftklinikken er i ferd med å legge bak seg en svært hektisk høst, etter at vårsesongen ble roligere enn antatt. Med andre ord går aktiviteten i bølger, som vanlig. Klinikken har vært gjennom store omstillinger de siste årene, der økt poliklinisk aktivitet, langt færre sengeplasser og reduksjon i antall sykepleierstillinger/sekretærer har satt sitt klare preg på hverdagen. Det siste året har imidlertid vært roligere, og fokuset har vært dreid vekk fra store organisatoriske endringer.



Av klinikkssjef Jo-Åsmund Lund

Endringene ved klinikken har den siste tiden i langt større grad hatt et faglig preg, i form av for eksempel nye behandlingsmuligheter. Pustestyrte strålebehandling ved adjuvant behandling av brystkreft er nå en del av vår standardbehandling, og en rekke nye medikamenter har vært vurdert og til dels tatt i bruk. Den betydelige økningen i antall kostbare medikamenter for livsforlengende kreftbehandling har medført at vi må ha ennå større fokus på å selektere de riktige pasientene til slik behandling, og samtidig avslutte behandlingen til riktig tidspunkt.

Også innen diagnostikk har det skjedd store endringer; det er i skrivende stund ca 1 år siden PET-senteret ved St Olavs Hospital ble åpnet. Samtidig ser vi at annen

billediagnostikk også øker i kompleksitet og omfang. Hverdagen preges av at ressursene innen billediagnostikk er under press og må benyttes på mest mulig "rett" vis. Legene ved Kreftklinikken har hatt mange slike diskusjoner i ulike fora det siste året – både prinsipielle diskusjoner og felles vurderinger av enkeltpasienter.

Vi opplever stor interesse blant leger for å jobbe med onkologi i Trondheim, vi har regelmessig 30-40 søkere til LIS stillinger, og det er som regel flere kvalifiserte søkere til hver overlegestilling. Dette er selvsagt gledelig sett fra pasientenes, sykehusets og samfunnets side, men for den enkelte lege kan en slik situasjon oppleves som usikker fordi formell kompetanse i form av spesialitet i onkologi og PhD ikke lenger er noen garanti for umiddelbar tilsetning i fast overlegestilling.

St Olavs Hospital har arbeidet svært målrettet med standardiserte pasientforløp i flere år, og spesielt i 2014. Pasientforløpene er godt implementert for de mest prevalente kreftsykdommene, ikke bare på Kreftklinikken men – minst like viktig – også ved de andre klinikkene som utreder og behandler kreftpasienter. Vi har utviklet en egen programvare som overvåker pasientforløpene (eSP, elektronisk standardisert pasientforløp), og opplever at dette er til god hjelp for å kunne monitorere pasientenes forløp på tvers i sykehuset. Vi er dermed godt forberedt på jobben med å

implementere de nasjonale pakkeforløpene som nylig er ferdigstilt og som St Olavs Hospital har fått det regionale ansvaret for på vegne av Helse Midt-Norge RHF. Standardiserte pasientforløp er i tillegg en viktig forberedelse til innføring av nytt IKT system, noe Helse Midt-Norge jobber målrettet med å anskaffe.

Klinisk forskning, spesielt innen palliasjon og senefekter av kreft, er viktige satsningsområder for Kreftklinikken. Vi gleder oss over at vi har et sterkt forskningsmiljø som nylig har blitt tildelt viktige eksterne forskningsmidler på flere store prosjekter, og som bidrar med sentrale posisjoner i store internasjonale forskningsprosjekter. Andelen fast tilsatte overleger med PhD har økt jevnt de siste årene, og denne økningen vil fortsette i 2015.

Kreftklinikken er en spennende arbeidsplass der høy kompetanse og endringsvillighet er nødvendige forutsetninger for å kunne tilby Midt-Norge onkologisk diagnostikk, behandling og omsorg på et høyt nivå. Etter å ha gjennomført både Kreftklinikken 25 års jubileum og Seksjon Lindrende Behandling sitt 20-års jubileum mener vi Kreftklinikken nå fremstår som en "voksen", moderne og balansert onkologisk universitetsklinikk der både ansatte, pasienter og pårørende synes det er meningsfullt å være.

Stavanger Universitetssjukehus

- Status gated strålebehandling ved brystkreft

Stavanger Universitetssjukehus har siden 2006 gitt pustestyrte (respirasjonsgated) strålebehandling i dyp innpust til 670 pasienter med brystkreft. Vi benytter Deep-Inspiration-Breath-Hold (DIBH)-teknikk og audio-visuell coaching for våre pasienter. Terskelen for tillatt brystkassebevegelse i dorsoventral retning under beam-on er satt til maks 2 mm.

Av fysiker Mari Hjelstuen og
overlege Ingvil Mjaaland

De første årene fikk alle med venstresidig brystkreft som skulle ha lokoregional behandling, uansett alder, denne typen strålebehandling. For pasienter som skulle ha strålebehandling bare mot brystkjertelen ble det satt en øvre aldersgrense på 60 år. I 2014, etter innføring av moderat hypo-fraksjonert strålebehandling (2.67 Gy x 15) mot brystalene, ble respirasjonsstyrt strålebehandling standard for alle med venstresidig brystkreft. Pasienter med høyresidig brystkreft får også gated strålebehandling dersom lungedosene overskrider det som er anbefalt i nasjonale retningslinjer.

I løpet av disse årene har vi i kun to tilfeller opplevd at gated strålebehandling ikke reduserer stråledosen til hjertet og samsidig lunge. Hos begge disse pasientene viser CT-bildene at lungene under dyp innpust utvider seg mye i dorsoventral retning, men lite kraniokaudalt, og at hjertet derfor ikke separeres fra brystveggen, slik vi vanligvis ser.

Pasienter med bilateral brystkreft får alltid pustestyrte strålebehandling i dyp inspirasjon. Den siste pasienten med bilateral lokalavansert og inoperabel sykdom gjennomgikk pustestyrte strålebehandling i kombinasjon med RapidArc. En kombinasjon av disse teknikkene viste seg å være teknisk gjennomførbar med TrueBeam-systemet fra Varian.

Vi har veldig høy inklusjons- og gjennomføringsprosent for gated strålebehandling i dyp inspirasjon. Fem av alle pasienter som har vært rekvirert for slik behandling har ikke klart å tilegne seg den nødvendige pusteteknikken. Dette har vært pasienter med ulike former for psykisk lidelse eller utviklingshemming. Alder har vist seg å ikke være et eksklusjonskriterium for gated behandling. Vi har behandlet flere pasienter med nedsatt syn, også en kvinne som var blind. Hun klarte fint å følge de muntlige kommandoene som ble gitt, og gjennomførte behandlingen uten økt tidsbruk på maskinen. Alle våre pasienter har klart å gjennomføre oppstartet pustestyrte strålebehandling. Enkelte som har problemer i startfasen blir som regel mer komfortable med teknikken etter hvert.

Vi har i to doseplanstudier, publisert i Acta Oncologica (i hhv 2011 og 2012), vist at gated strålebehandling i dyp inspirasjon reduserer hjerte- og lungedosene i vesentlig grad hos pasienter med venstresidig brystkreft, og at den absolutte gevinsten øker med størrelsen på målvolumet. Ønsker man å inkludere de parasternale glandene i tillegg til aksillenivå I, II og III, er gated strålebehandling helt nødvendig dersom man skal unngå underdosering i målvolumet og samtidig oppnå akseptable doser til hjertet og til samsidig lunge.

Vår siste studie som nå er akseptert for publisering i Acta Oncologica, viser at totalt lungevolum i fri pust korrelerer godt med dose til hjertet (V25Gy og mean dose), og kan benyttes som seleksjonsparameter for pustestyrte strålebehandling. I vår studie fant vi at de som kun skal ha behandling mot brystet og som har et totalt lungevolum mindre enn 2.2 liter i fri pust, med høy sannsynlighet har behov for gated strålebehandling for å møte kravene til hjertedose. For pasienter som skal ha lokoregional strålebehandling bør lungevolumet være større enn 2.7 liter for å oppnå akseptable doser til hjertet med konvensjonell behandling i fri pust. Vi viste også at ulike spirometritester kan benyttes til å estimere totalt lungevolum, og at disse kan brukes istedenfor CT for å selektene pasienter som trenger gated strålebehandling.

Vår erfaring er at gated strålebehandling er en enkel og elegant teknikk som gir betydelig reduksjon av stråledose til hjertet og samsidig lunge hos pasienter med brystkreft. Ingen annen moderne teknikk (IMRT, VMAT) har vist seg å gi samme reduksjon i stråledose til risikoorgan uten at man må akseptere underdosering i målvolumet.

Senter for kreftbehandling (SFK), Sørlandet sykehus Kristiansand - Fra strikkepinner til 4D konform behandling, et historisk tilbakeblikk og statusrapport stråleterapi

For 14 år siden, 01.02.01, fikk første pasient fikk strålebehandling i Kristiansand. Dermed fikk kreftpasienter i Agder fylkene et lokalt stråleterapitilbud etter mange års utredning og planlegging.

Av fysiker Katinka Sunde, overlege René van Helvoirt og overlege Christian Kersten

Stråleterapi ved tusenårsskiftet

De etablerte sentrene slet med utstyrspark av varierende alder. I 2001 var det fortsatt mange behandlingsapparat ved norske sentre uten flerbladskollimatorer. Strålefeltene måtte formes med støpte, tunge blyblokker, dersom de ikke skulle være rektangulære. CT-kapasiteten var også begrenset og behandling i bekkenet ble i mange tilfeller gitt som standardfelt innstilt etter skjelettstrukturer på simulator og kurativ ca mammabehandling ble innstilt på simulator og kiler ble valgt på grunnlag av kontur (generert vha blystreng eller "strikkepinne"-verktøy) ved mange sentre. Avbildning på simulator og på behandlingsapparatene ble gjort vha film som måtte fremkalles manuelt i mørkerom før de kunne vurderes. Journaler og bilder var fysiske og var bare tilgjengelige ett sted om gangen.

Digital revolusjon

De nye sentrene fikk en unik mulighet til å forsere den digitale revolusjonen som allerede var i gang i stråleterapimiljøet i Norge. I likhet med i Stavanger gikk Senter for kreftbehandling foran i stråleterapimiljøet i Norge ved å være fulldigitale fra dag 1. Ved planleggingen av Senter for kreftbehandling i Kristiansand ble det lagt stor vekt på å finne en optimal løsning for informasjonsflyten i forbindelse med stråleterapi. Eksisterende etablerte kommersielle løsninger ble vurdert som mangelfulle, og det ble derfor bestemt å samarbeide med leverandør av et

eksisterende system for å utarbeide en ny versjon, spesielt tilpasset stråleterapi. Dermed startet en spennende prosess for å lage en digital rekvisisjon og et system for dokumentasjon, arbeids-/ordreflyt og timebestilling med god mulighet for stråleterapiens serielle behandlingsopplegg. Med dette på plass var nå rekvisisjon, bildedokumentasjon av doseplaner og bilder fra simulator og apparat tilgjengelig til en hver tid ved behov. Dette systemet ble senere også tatt i bruk ved Radiumhospitalet, og ved sentrene i Trondheim, Ålesund og Gjøvik.

Konform behandling, etter hvert også for alle palliative pasienter

God CT-kapasitet muliggjorde 3D konform behandlingsplanlegging for kurativ behandling fra dag 1. Kurativ mamma var imidlertid et unntak de første årene, her ble gantryvinkel for feltene valgt ut fra blymarkør lagt ut fra palpasjon. For palliativ strålebehandling ble behandlingen i stor grad planlagt på simulator. På grunn av vurderinger som ble gjort underveis kunne dette være tidkrevende og belastende for pasienter som ofte var smertepåvirket.

Etter hvert ble planlegging også av palliasjonsbehandling gjort på grunnlag av CT bilder. Dette førte til mer konform behandling, slik at dose til risikoorganer kunne reduseres. Men kanskje like viktig var reduksjonen i tiden pasienten måtte ligge på benken for å muliggjøre planlegging og evt. vente på definering av feltene. Det kunne ta tid, selv når legen var tilstede og vel forberedt.

State of the art 2001 – State of the art 2015

De siste årene har tekniske forbedringer blitt tilgjengelige i planleggingsprogram, på CT og behandlingsapparatene. Det inkluderer blant annet:

- kV avbildning for avbildning som gir vesentlig forbedring av kontrast mellom bløtvev og skjelett i forhold til tidligere MV avbildning, og bedret mulighet for nøyaktig posisjonering ved behandling
- kV og MV CT på behandlingsapparat for CT avbildning med bløtvevskontrast
- intensitetsmodulert behandling, IMRT
- rotasjonsbehandling, VMAT
- pustestyrt strålebehandling ved kurativ ca mamma behandling
- 4 DCT, mulighet for å planlegge behandling etter målvolumets posisjon for bevegelige målvolum, for eksempel i lungene

Fra å være et State of the Art behandlings-senter i starten av 2000-tallet, var mulighetene for å utnytte de teknologiske fremskrittene svært begrenset med utstyrsparken senteret hadde rundt 2010. I tillegg begynte maskinparken å bli slitt, noe som medførte økt nedetid og økte utgifter til vedlikehold og reparasjoner. I 2011 startet derfor en lang og omfattende prosess med å skifte alt medisinsk teknisk utstyr brukt i forbindelse med stråleterapi. I tillegg måtte verifikasjonssystemet byttes ettersom det gamle ble avviklet.

Anbud / evalueringsprosesser og installasjon / akseptans prosesser var krevende å gjennomføre samtidig med full klinisk drift,



SFK Kristiansand i 2001.



SFK Kristiansand i 2014.

men i dag senter for kreftbehandling igjen et State of the Art behandlingssenter med mulighet for å ta i bruk alle de nye behandlingsteknikkene. Utfordringen nå er å kvalitetssikre implementering og å optimalisere ressursbruk i klinisk drift vs gevinst for pasientene.

Klinisk virksomhet

Cirka 90 prosent av alle kreftpasienter i Agder kan få sin strålebehandling og/eller systembehandling her ved Sørlandet sykehus. Avdelingen har et tett samarbeid med de andre involverte spesialitetene her på sykehuset og har vært blant de første i Norge med å etablere multidisciplinære teams (MDT). Det er ukentlige MDT møter for lungecancer, mammacancer, urogenitale cancer og gastro-intestinale cancer samt MDT møter for hjernesvulster. SFK har ikke et primært behandlingstilbud for barn med kreft, kvinner med potensielt kurabel gynekologisk cancer, pasienter med sarkomer og pasienter med ØNH cancer. Men enkelte pasienter fra de sistnevnte to gruppene, kan få sin strålebehandling ved SFK etter individuell avtale med ansvarlig lege ved Radiumhospitalet / OUS.

Fra 2012 har IMRT behandling vært tilgjengelig ved SFK, men fram til overgangen til de nye Varian akselleratorene har aktiviteten vært begrenset. Dette fordi behandlingstiden på de gamle Siemens Primus akselleratorene ble ofte uakseptabel lang (30 minutter eller mer). Nå er behandlingstiden på under 10 minutter.

Avdelingen vil om kort tid få en 3 Tesla MR maskin innenfor sine vegger og det gir nye integreringsmuligheter, spesielt for prostata- og andre bekkenbehandlinger.

I løpet av 2015 vil SFK kunne tilby stereotaktisk strålebehandling (SBRT) av hjernemetastaser og skjelettmetastaser samt volumetric modulated arc therapy (VMAT). SBRT av lungetumores (primær eller metastatisk) og levertumores vil sannsynligvis ikke være på plass før 2016.

I 2007 ble SFK's lindrende enhet åpnet med 10 sengeplasser. En dagpost og et ambulant team som reiser ut til pasienter som er hjemme men som trenger mer spesialisert omsorg har vært på plass siden henholdsvis 2005 og 2001.

Personale

Fra en liten ny avdeling med 2 onkologer, 2 fysikere, 13 stråleterapeuter og 4 sykepleiere har SFK nå vokst til den største onkologiske avdelingen utenfor universitetssykehusene med 8 onkologer, 3 spesialister i palliativ medisin, 3 LiS (som får 3 år tellende tjeneste i utdanningen til onkolog), 4 fysikere, 15 stråleterapeuter og 29 sykepleiere (7 på poliklinikken, 20 på lindrende enhet (inkludert ledelse, dagpost og team) og 2 i forskning).

Forskning

Ved SFK har forskning- og utviklingsvirksomhet (FoU) blitt en integrert pilar i repertoiret. Det er blitt

bygd opp infrastruktur med biobank (ferskfrosset vev og blod), kliniske databaser og en utprøvningsenhet, hvor den tredje sykepleieren ansettes i disse dager. SFK gleder seg over to aktive PhD-kandidater og en tredje er under planlegging.

De siste 3 årene har man hatt mer enn 20 forskjellige forsker- og/eller industri-finansierte studier eller andre prosjekter pågående. De fleste legene, en master i idrettsvitenskap, mange sykepleiere og noen stråleterapeuter er eller har vært involvert i disse prosjektene. 18 publikasjoner har utgått fra SFK de siste tre årene og kurven peker oppover. Det er etablert et utstrakt samarbeid med Universitet i Agder (sykepleievitenskap, fakultet for ernæring og fakultet for fysisk aktivitet), samt et godt forsknings samarbeid med de fleste stråleavdelinger i Norge, spesielt tett med Bergen og Oslo. Videre er det FoU-samarbeid med kollegaer fra Danmark, Sverige, Finland og Tyskland.

En patent-søknad med EGFR-hemming mot nervesmerter har utgått fra SFK og leger ved SFK samarbeider meget aktivt med industrien for å utvikle konseptet videre.

Universitetssykehus Nord Norge - Hilsen fra mørketidslandet

Av fungerende avdelingsoverlege Magnar Johansen

Her på *Avdeling for sykdom som spiser opp* i Tromsø er det godt å være. De unge lovende går i 8-delt vakt, mens vi godt voksne går 10-delt. Vi skulle gjerne vært flere, men de som styrer mener vi er mange nok. Folk lever ikke lenger med hua i handa, så vi føler nok at vi må stadig strekke oss lenger. I nordnorsk kreftplan skulle vi trappet opp med et par stillinger for blant annet å kunne besøke Finnmark, men det er foreløpig satt på vent. Han Ingebrigtsen mangler pæng. Finnmark er det eneste fylket uten tilbud om onkologtjenester, men folket der er nok vant til at tilbud kommer seint. Det siste året har vi ambulert til Narvik. Blant kreftpasienter som slipper å sitte på bussen i 5 timer til Tromsø, er dette naturligvis godt mottatt.

På stråleavdelinga går utviklinga stadig fremover og VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) er nå standard for det meste. Det gamle simulatorrommet kan brukes som lager da alt gjøres CT-doseplanlagt. Og denne høsten har vi startet opp med stereotaktisk strålebehandling av lungelesjoner. Vi tar nå de fleste CT-doseplaner for lunge og spiserør direkte på PET-maskin, slik at vi slipper å matche bilder i etterkant før målvolumsinntegning.

På samisk heter kreft *borasdávda*, sammensatt av *borrat*, 'å spise', og *dávda*, 'sykdom'. Fra gammelt av kan også variasjoner av *borrat* bety 'å bli spist eller tært opp' eller 'å bli drept ved trolldom'. Ikke rart at våre samiske venner føler seg

usikker når de entrer D4 på UNN. I den samiske kulturen har det ikke vært vanlig å snakke om kreftsykdom. Noen opplever det som traumatisk når vi kommer med våre brutale prognoser; hvordan kan vi vite det? – det som skjer det skjer. Så må vi bruke tid og svinge rundt det vi egentlig vil si. Vi burde ikke bare bruke tolk for språket, vi burde ha kulturtolk.

Her i mørketidslandet har vi fantastisk lys i adventstida. Så når du synger Nordnorsk julesalme, husk at det er langt dette landet, og det meste er nord.

Mii sávvat didjiide buriid juovllaid ja lihkolaš odda jagi!



Nytt fra KVIST-gruppen

Av Hanne Kofstadmoen, avdelingsdirektør, avdeling strålebruk, Statens strålevern

Sommeren 2014 ble det gjennomført en spørreundersøkelse blant sykehusansatte med tilknytning til en stråleterapienhet. Hensikten med undersøkelsen var å evaluere effekten av KVIST-arbeidet og kartlegge behovet for en fortsatt nasjonal koordinering og støtte til kvalitetssikringsarbeidet i stråleterapi. Resultatene fra spørreundersøkelsen viste at stråleterapimiljøet kjenner godt til KVIST-arbeidet ønsker en videreføring av det.

Spørreundersøkelsen ble sendt i slutten av juni til totalt 600 leger, medisinske fysikere og stråleterapeuter som arbeider ved stråleterapi-avdelinger og kreftavdelinger med en tilknyttet stråleterapiseksjon. Det var i underkant av 50% som svarte på undersøkelsen, 54% av legene, 78% av fysikerne og 37% av stråleterapeutene. En strålevern-rapport med resultater og sammenstillinger fra spørreundersøkelsen er under utarbeidelse, og vil bli publisert på Strålevernets nettsider i løpet av januar 2015.

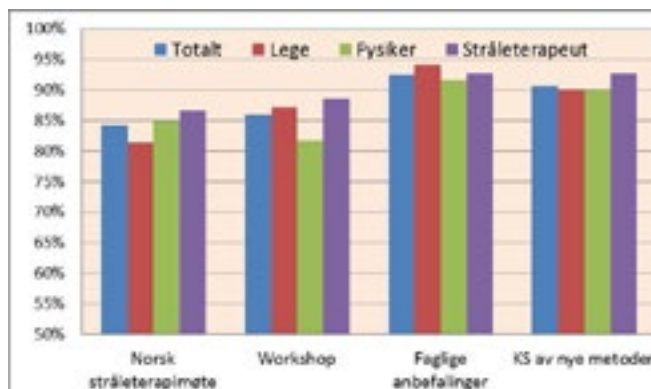
Det var 90% av respondentene som svarte at de kjente godt til KVIST-arbeidet og ønsket en videreføring. Kun 1 % svarte at de ikke ønsket en videreføring av arbeidet. Videre svarte respondentene at de opplevde at de fikk støtte fra avdelingsledelsen sin til å delta i KVIST-prosjekter og aktiviteter. Organiseringen av KVIST-arbeidet, slik det hadde vært fram til 2013, ble vurdert til å være hensiktsmessig. KVIST-gruppens nåværende aktiviteter og prosjekter som for eksempel utvikling av faglige anbefalinger, norsk stråleterapimøte, workshop og avvikshåndtering, virksomhetsrapportering etc., ønskes videreført.

Resultatene fra KVIST-evalueringen ble også presentert på et møte med alle avdelings- og seksjonsledere med tilknytning til stråleterapi i Norge (onkologer, medisinske fysikere og stråleterapeuter), Helsedirektoratet og Strålevernet. Det var bred enighet på møtet at KVIST-arbeidet har vært viktig, og bør videreføres. For å reetablere KVIST-gruppen, lyser Strålevernet nå ut en stilling for en onkolog (se utlysning i denne utgaven av Onkonytt).

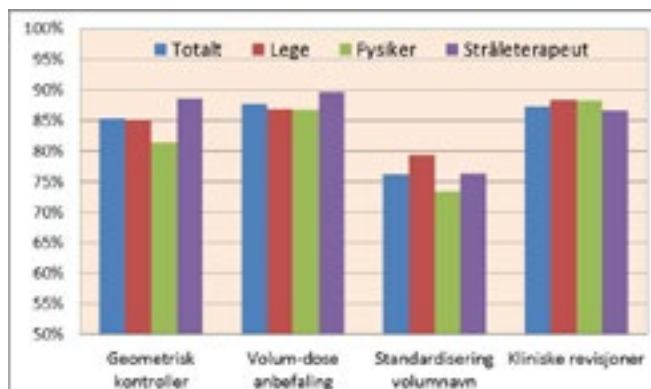
Gjennom spørreundersøkelsen kom det inn mange forslag til nye satsingsområder i et fremtidig KVIST-arbeid. Eksempler på slike er:

- Faglige anbefalinger for andre diagnoser/behandlingssituasjoner
- Nasjonale anbefalinger for håndtering av bestråling
- Nasjonale anbefalinger for doser til risikorgan
- Nasjonale retningslinjer for håndtering av pauser i behandlingen
- Kvalitetssikring av nye teknikker: IMRT/VMAT, stereotaksi, IGRT, bruk av 4DCT, pustestyring
- Retningslinjer for behandling av pasienter med pacemaker
- Felles rapportering til offentlige instanser
- Geometrisk og dosimetrisk kontroll av behandling
- Anbefalinger om bygging av strålebunkers og sikring av personalet
- Kompetanseutvikling

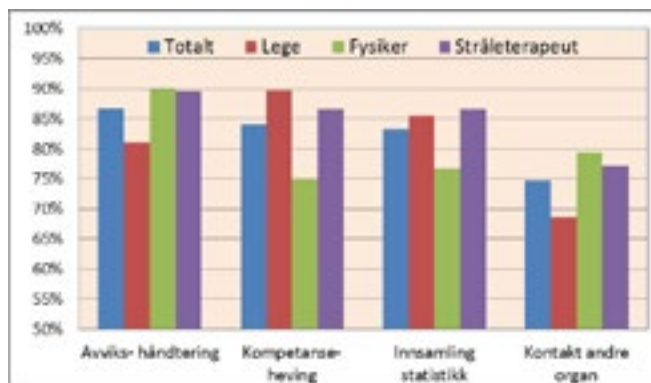
Kontakt: Hanne.Kofstadmoen@nrpa.no



Figur 1.



Figur 2.



Figur 3.

Figur 1-3: Respondentenes ønske om videreføring og nysatsing på KVIST-prosjekter/aktiviteter fordelt på de ulike yrkesgruppene.

Annonce

Annonce

Hospitering på Johns Hopkins University Hospital, Baltimore, April 2014

I april 2014 fikk jeg via professor Thierry Huisman som forleste på OnkoLiS 2014 muligheten til å hospitere 3 uker på dette verdenskjente sykehuset.

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

Om Baltimore

Baltimore er den største byen i staten Maryland og er USA's nest største havneby i midt-Atlanterhavsdelen. Byen ble grunnlagt i 1729 og ble oppkalt etter Baronen Baltimore som var en av de Britiske grunnleggere av kolonien Maryland. Selve byen har litt over 600 000 innbyggere, men Baltimore metropolitan area (d.v.s. inklusiv alle forsteder) har hele 2,7 million innbyggere. Cirka 25 % av alle jobber i Baltimore er innenfor vitenskap og teknologi. Byen er ikke så pen og attraktiv som for eksempel Boston eller Washington DC, men den har en meget stor magnet i form av det private Johns Hopkins University og Johns Hopkins Hospital. Johns Hopkins er byens største arbeidsgiver. Deres privat eide bygningsmasse inntar et areal på omkring 50 km²! I tillegg til Johns Hopkins er det hele 11 andre universiteter og høyskoler i byen (hvorav 5 er offentlige).

Som i de aller fleste stedene i USA, er bilen fremdeles fremkomstmiddel nummer 1 og ved siden av sykehuset er det flere store parkeringsgarasjer. Og det er billig med bil der. Lave bilpriser (bare 6% MVA) og i en mellomklasse bil fyller du tanken for omkring 300 kr. Offentlig transport er utbredt, men jeg ble frarådet å bruke det alene om kvelden siden det ikke blir betraktet som trygt. Og sykling er i hvert fall ikke trygt. Ingen steder er det tilrettelagt for syklistene og de må dele veibanen med bilene som ikke tar hensyn. En nedtur.

Om Johns Hopkins Hospital

Johns (merk -, ikke John) Hopkins var en meget rik bank- og handelsman fra Baltimore som døde i 1873. Han hadde testamentert 7 millioner dollar for å bygge et sykehus og for å starte en universitet som begge skulle bære hans navn. Beløpet var på det tidspunktet den største private gaven i USA's historie og tilsvarer



926,5 millioner kroner i dag. Før han døde hadde han oppnevnt 12 prominente innbyggere som skulle lede etableringen og passe på at de aller beste legene ble rekruttert til sykehuset og at sykehuset skulle bli en integrert del av det medisinske fakultet. Dessuten var han veldig forut for sin tid ved å stadfeste at medisinsk forskning måtte bli en like viktig oppgave for både sykehuset og fakultetet som pasientbehandling og undervisning (sykehusets logo er en konkav trekant, som symboliserer disse 3 pilarene). Sykehuset ble bygd etter modellen til det Amsterdamse Wilhelmina sykehuset, som på slutten av 1800 tallet ble betraktet som et av de mest moderne i verden. Åpningen var den 7. mai 1889 og ledelsen besto av 4 verdenskjente leger: patolog William Welch, kirurg William Halsted, indremedisiner William Osler og gynekolog Howard Kelly (the 'Big Four'). Osler var den som opprettet systemet hvor nyutdannede leger får spesialisert videre opplæring i et fagfelt under veiledning og supervisjon av en erfaren lege. Disse unge legene ble kalt for "residents" fordi de bodde nesten alle i mini hybler i øverste etasjen av sykehuset. Også introduserte han 'grand rounds' hvor professorene samlet legene og studenten rundt seg for å diskutere vanskelige pasienter 'bedside' (det sies at det ble kalt for 'rounds' / 'doing the round' fordi gangene med pasientrommene var plassert radierende fra den sentrale runde hallen midt i sykehuset). Halsted var mannen som introduserte operasjonshansker og konseptet av total sterilitet under operasjon og var den første som viste at radikal kirurgi kunne helbrede en del av kvinnene med brystkreft (Halsted operasjon). Kelly fikk gynekologi til å bli en egen spesialitet og er blant annet oppfinneren av cystoskopen.



Den sentrale hallen i det opprinnelige sykehusbygget (nå administrasjonsbygning) 'Doing the rounds'.



Dr. Howard Kelly.



Dr. William Halsted.



Dr. William Osler.



Dr. William Welch.



Johns Hopkins hospital anno 2014.

Siden har sykehuset utviklet seg til et av verdens ledende og har flere år på rad blitt kåret til USA's beste (1991-2011). Mange banebrytende medisinske fremskritt står på Hopkins' konto (for eksempel genital-kjønnskonneksjon, 'blue baby' operasjon (ved kongenitale alvorlige hjertefeil av diverse slag), etablering av HeLa cellelinjen, oppdagelsen av polio virusene). Og det er hele 15 Nobelpriser innen 'Physiology or Medicine' i Hopkins' historie. Innenfor onkologi har Hopkins Bert Vogelstein, vitenskaperen som kalles for 'Father of cancer genetics' og hans artikler har toppet citation indeksen verden over i mange år.

Sykehuset får bestandig meget store pengegaver og har hele tiden kunne oppgradere både bygningsmassen og utstyret til 'state of the art'. For eksempel har presidenten av de Arabiske Emiratene donert penger for å ære hans avdøde far Sheikh Zayed bin Sultan Al Nahyan. Og Bloomberg familien donerte penger for å bygge en ny barneavdeling. Det førte til at sykehuset kunne bygge Sheikh Zayed Tower (355 voksnesenger somatikk) og Bloombergs Children's Center (205 barnesenger) til en samlet prislapp på over 1 milliard dollar! Omsorgen til pasientene som er innenfor Hopkins' vegger må sies til å være på toppnivå. Men det kan diskuteres om det gjelder også arbeidssituasjonen for ansatte, se avsnittet nedenfor. Og situasjonen i den store nye restauranten var også spesiell. Den ene halvdel lignet på sykehusrestaurantene som de fleste sykehusene her i landet har. I den delen var det bestandig stille og ingen problem for å finne sitteplass. Men i den travle andre halvdel med flere franchise utsalgssteder med pizzaer, burgers, fries, steaks osv., var det nesten ingen ledige plasser å se.

Om stråleterapi avdelingen og arbeidstider

Stråleterapiavdelingen ved Johns Hopkins er fordelt over 5 lokalisasjoner. Hovedlokalisasjonen er en del av et stort kreftssenter, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. Sidney Kimmel er mannen som startet en stor klesforretningskjeden i 1970 og som donerte 150 million dollar til Johns Hopkins i 2001 for å stimulere kreftbehandling og forskning. Dette var det største beløpet noensinne donert til en enkelavdeling på Hopkins.

På Sidney Kimmel har de 4 nye Elekta Synergy linacs, en Tomotherapy og en Cyberknife som er i drift fra kl 07-20 på ukedagene

og ved behov i helgene. Legene har veldig lange og meget travle arbeidsdager. Leger i spesialisering (LiS) jobber som vanlig fra kl 07-21 og overleger fra kl 0730-kl 20. Poliklinikkene er fullbooket og det er ikke sjeldent at det ikke blir tid til lunsj før kl 14. Men det går aldri på bekostning av pasienten. Jeg har fulgt flere leger og samtlige kreerte en rolig atmosfære og brukte mye tid på å forklare sykdomssituasjonen og behandlingsforslaget. Og alle avsluttet med spørsmålet om de hadde forstått alt og om de hadde noen spørsmål igjen.

På de fleste seksjonene har de veldig godt organiserte "multidisciplinary teams" (MDT). Ikke bare at de diskuterer pasientene i et møterom, men de har lagt opp et pasientløp omkring MDT møtet. For eksempel situasjonen på lungeseksjonen hvor lungelege, thoraxkirurg, stråleonkolog og medisinsk onkolog (USA har en delt onkologi spesialitet) styrer den kliniske delen sammen. Ved hvert MDT møte er det minimum 1 LiS og 1 overlege per spesialitet til stede. Seks pasienter blir invitert til å komme sammen med sine pårørende kl 09. Alle pasientene og pårørende samler seg i et møterom og fra kl 09 til kl 10 får de grunnleggende informasjon om kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi av en kreftsykepleier. Deretter går alle til et eget legeundersøkelserom og får time med en av LiS (de fordeler pasientene seg imellom). LiS legen tar da den pasient spesifikk informasjonen omkring sykdomssituasjonen og undersøker pasienten. Fra kl 12 til kl 13, mens pasientene og pårørende går til lunsj, er det MDT møtet hvor klinikergruppen møter radiologen, nukleærmedisineren, patologen og ofte også dietikeren. De 6 pasientene blir diskutert og behandlingsforslaget ferdig spikret. I tillegg er det plass for å diskutere andre pasienter hvor ting kan avklares uten at pasienten er tilstede. Så kommer pasientene tilbake til sine undersøkelsesrom og får time med overlegene. Er det for eksempel aktuelt med kjemoradioterapi, får pasienten en samtale med den medisinske onkologen og med stråleonkologen. Eventuelt også lungelegen hvis det er pulmonal komorbiditet som må tas hånd om. Og LiS legene følger sine overleger. Senest kl 16 er alt ferdig. Det er en full dag for pasientene, men behandlingen kan starte mye raskere enn hvis pasientene hadde måttet komme til flere forskjellige timer. Også legene sparer mye tid. De slipper å bruke tid på etterlysning av informasjonen av andre involverte spesialister, de kan skrive kortere og mer konkrete notater og på informasjonsfronten trenger de ikke selv å gi den generelle basisinformasjonen til hver enkel pasient (som tar vel 10-15 minutter per pasient og det ofte flere ganger daglig).

Det mulig å ta ut 4 uker ferie per år, men langt fra alle gjør det. Tar man ikke ut ferie, får man ekstra betalt for dagene man jobber, det vil si at man i så fall får både feriepenger og lønn. De har ikke samme kontinuitetsproblemer for stråleterapiserier som vi har i Norge i for eksempel påske- og juletiden. Skjærtorsdag, langfredag, 2. påskedag og 2. juledag er vanlige arbeidsdager. Og er det enkelt dager som faller ut, for eksempel 4th of July, Thanksgiving og 1.juledag, tas lørdag i bruk, slik at de alltid har 5 behandlingsdager per uke.

Om Health Care systemet

Dessverre er ikke denne topp kvalitet helsehjelpen tilgjengelig for alle. Mange amerikanere i de lave sosiale klasser har ingen helseforsikring og dermed ingen mulighet for å bli behandlet. Videre har mange andre en begrenset forsikring som gjør at de ikke har fritt sykehusvalg. Det kan bety at henvisningen til Johns Hopkins blir avvist ved mottagelsen og at pasienten aldri blir innkalt. Det finnes også pasienter som separat må søke for hvert



Johns Hopkins hospital anno 1899
bilde tatt av Dr. Harvey Cushing.



Johns Hopkins hospital anno 2014.

trinn i behandlingen. Forsikringen har for eksempel godkjent timen til samtale og CT, men pasienten må deretter vente på grønt lys for å kunne starte stråleserien. Som en følge av dette systemet er populasjonen som kommer inn til timen selektert og det merkes i samtalen. Mange pasienter er svært godt forberedt og har lest mye om sin sykdomssituasjon på de forskjellige internettsidene, og det er nokså vanlig at pasienter kommer for en second eller third opinion. Ikke bare utenbys fra, men også innenfor byen. Baltimore har for eksempel 8 forskjellige sykehus som tilbyr strålebehandling. Dessverre er det lite eller intet samarbeid de imellom. Ikke sjeldent gjør dette situasjonen vanskelig for pasienten som har muligheten til å velge mellom disse sykehusene. Hvor er de flinkest til å behandle akkurat min tumor? Jeg var for eksempel bort i en pasient med nylig diagnostisert limited disease småcellet lungekreft som nettopp hadde hatt sin første kjemoterapikur og kom for en samtale angående en mulig senere studiedeltagelse (adjuvant behandling). Hans lokoregionale strålebehandling var allerede ferdig planlagt ved et annet sykehus i byen og skulle starte 1 uke senere, ved kjemokur nr 2. Så spurte pasienten legen her om hva han syntes om behandlingsforslaget fra det andre sykehuset og hvordan behandlingen her ville ha sett ut. Legen svarte at de fraksjonerte på en annen måte. Pasienten ble fortvilet og sa til slutt at han sannsynligvis ville bytte sykehus for sin strålebehandling. Men på grunn av at CT og planning måtte gjøres om igjen, ville det føre til en 3 uker senere strålestart. Blir behandlingen da bedre?

Heller ikke deltagelse i kliniske studier er mulig for alle pasienter selv om de vil og er inkluderbare etter protokoll og selv om behandling innfor studien ikke medfører merkostnader for pasienten (for eksempel ekstra medisiner eller økt antall strålefraksjoner). Enkelte forsikringsselskaper refunderer nemlig bare standard behandling etter gjeldende retningslinjer og godtar ikke studiedeltagelse.

Om hospiteringen

Jeg hadde aldri vært i USA før og det var i seg selv en interessant opplevelse. Det å få muligheten til å oppleve Hopkins fra innsiden og være med på avdelingene (jeg var både på radiologi- og på stråleterapi avdelingen), var for meg som å gå rundt i en Italiensk sportsbil forretning. Mye fint å se på, men delvis uoppnåelig (hvor er den Norske rikingen som donerer en Cyberknife til min avdeling?). Men jeg kunne ikke tenke meg å bytte arbeidsplass. Selv om vi ikke har alt vi ønsker oss, har vi nok til å kunne tilby moderne god behandling til over 95 % av våre pasienter. Og det er deilig å kunne dra hjem omkring kl 17.30 istedenfor kl 20 hver dag. Og at jeg ikke ville kunne bruke sykkel til og fra jobb, ville redusere min Quality of Life betraktelig J. Et nytt hospiteringsbesøk om et par år, ser jeg derimot frem til.

Annonse

Annonce

Stein Kaasa, viseadministrerende direktør og fagdirektør ved St. Olavs Hospital siden 2013:

«Vi må bli flinkere til å jobbe mer integrert opp mot andre spesialiteter og sammen med kommunehelsetjenesten»

Intervjuet av Eva Hofslis

Hva er din bakgrunn?

– Jeg studerte medisin i Oslo og i Denver, Colorado (2 år), og ble ferdig lege i 1980. I 1989 ble jeg spesialist i onkologi, og samme år disputerte jeg ved Universitetet i Oslo med en grad innen lungekreft. I 1993 kom jeg til Trondheim som landets første professor i palliativ medisin, og ledet oppbyggingen av seksjon lindrende behandling (SLB). I tillegg til å være seksjonsoverlege ved SLB, var jeg i 10 år instituttleder ved Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, Det medisinske fakultet, NTNU, en jobb jeg sluttet i da jeg ble forespurt om å bli kreft strategidirektør i Helsedirektoratet (2006-2013). I en 3-års periode (2010-13) var jeg sjef ved Kreftklinikken i Trondheim før jeg gikk over i min nåværende stilling som viseadministrerende direktør og fagdirektør ved St. Olavs Hospital. I hele min tid i Trondheim har jeg vært professor i palliativ medisin, og siden 2009 har jeg vært vitenskapelig leder av PRC (European Palliative Care Research Center) ved NTNU.

Hvilken posisjon innehar du nå?

– Som nevnt er jeg viseadministrerende direktør/fagdirektør ved St. Olavs Hospital HF, samt professor og leder av PRC.

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

– Det er et godt spørsmål som jeg er usikker på om jeg vet svaret på, men jeg tror lysten til å bidra til en bedre helsetjeneste har vært avgjørende, samtidig som det har vært en naturlig utvikling gjennom årene med ulike leder posisjoner.

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

– Jeg er først og fremst involvert i faglige forhold som angår sykehuset, men representerer også adm. direktør i visse sammenhenger. I tillegg bruker jeg mye tid på regionalt arbeid, da St. Olavs Hospital som en universitetsklinikk har et viktig ansvar i så måte.

Det å få til gode pasientforløp har vært en prioritert oppgave ved St. Olavs Hospital den senere tid, et arbeid jeg leder. Pasientbehandling på tvers av klinikkene må koordineres, og felles ressurser må fordeles på en hensiktsmessig måte. Gode pasientforløp innebærer også fokus på kvalitetsstandarder og pasientsikkerhet. En stor regional oppgave som jeg nå jobber med er utvikling av nytt IKT system. Nytt senter for helsetjeneste utvikling er også under planlegging.



Stein Kaasa

Studerte medisin i Oslo og USA. Spesialistutdannet i Oslo, disputerte samme sted. Landets første professor i palliativ medisin, ledet oppbyggingen av seksjon lindrende behandling i Trondheim. Har vært strategidirektør for kreft i Helsedirektoratet, sjef ved Kreftklinikken i Trondheim og er nå viseadministrerende direktør ved St. Olavs Hospital. Kaasa har i mange år vært vitenskapelig leder av PRC (European Palliative Care Research Center) ved NTNU.

Yndlingsfarge: ingen spesiell.

Yndlingsbok/-forfatter: Jeg må være ærlig å si at jeg ikke leser mye foruten faglitteratur, men hvis jeg skal koble skikkelig av blir det krim.

Yndlingsband/-musikk: Jeg er nok preget av studietida i USA, så 70-80 talls rock står meg nærmest.

Familiært: Gift med kollega Anne Kari Knudsen. Datter 4 år og 3 voksne barn fra tidligere, hvorav en har gått i sin fars fotspor og blitt lege.



En stor utfordring vil være hvordan vi skal behandle eldre kreftpasienter.

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

– Overraskende få, men noen har lurt på hvorfor jeg ønsker å bruke tid og ressurser på å være leder i stedet for å bruke tid på forskning og klinikk.

Hva er den største forskjellen mellom å jobbe i klinikken og å jobbe administrativt i sykehusledelsen?

– Den største forskjellen er at jeg nå ikke har pasientkontakt, noe jeg savner. Videre innebærer jobben jeg nå har at jeg må ta ansvaret for hele sykehuset, ikke bare Kreftklinikken.

Savner du noe fra din virksomhet i klinikken og forskningen?

– Ja, som nevnt savner jeg pasientkontakt. Det har blitt mindre og mindre av dette over de siste 5-6 årene. Når det gjelder forskning så prøver jeg å opprettholde en viss aktivitet fortsatt ved at jeg veileder flere PhD kandidater, skriver forskningssøknader, og pleier kontakt med internasjonalt forskningsmiljø. Dette tro jeg er viktig også med tanke på jobben min som viseadm./fagdirektør. Men selvsagt skulle jeg hatt mer tid.

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

– Ja, det tror jeg.

Hvor ser du de største fremtidige utfordringer for landets kreftavdelinger?

– Jeg tror vi må bli flinkere til å jobbe mer integrert opp mot andre spesialiteter som f. eks. kirurgi, og i større grad finne gode samarbeidsformer med kommunehelsetjenesten. Ansvarsfordeling mellom spesialisthelsetjenesten og kommunehelsetjenesten må avklares, og multidisiplinær oppgavefordeling må tydeliggjøres. Vi må bli flinkere til å tilpasse samarbeidsrelasjoner utfra pasientenes behov. Noen pasientgrupper har best av planlagte løse samarbeidsrelasjoner mellom avdelinger/spesialister mens andre har behov for en fullstendig integrasjon mellom avdelinger/spesialister internt i sykehuset eller mellom sykehuset og kommunene.

En stor utfordring er også hvordan vi skal behandle eldre kreftpasienter. Evidens basert medisin baserer seg som regel på studier der yngre pasienter er inkludert. Hvordan vi skal prioritere ut behandlingen på en fornuftig måte er en utfordring. Forskning

for å finne gode prediktive markører både for effekt og bivirkninger bør stå sentralt. Når det gjelder kostnader til nye legemidler er dette selvsagt en stor utfordring. Dagens legemidler er etter mitt syn for dyre.

Noe du har lyst å si til landets onkologer?

– Onkologi er et spennende fagfelt i rivende utvikling. Det stilles store forventninger til oss som leger. Innen onkologi er det mange muligheter, og i fremtiden må vi jobbe mer integrert opp mot andre spesialiteter og ikke minst være villige til å endre vår måte å jobbe på.

Hvordan henter du energi til en travel arbeidshverdag?

– Det gjør jeg gjennom trening. Trening gir energi! Jeg er fortsatt aktiv langrennsløper og har også løpt halvmaraton i år. Søvn er dessuten alfa og omega for å kunne orke et høyt arbeidstempo. Heldigvis har jeg et godt sovehjerte. I tillegg har jeg en snill kone så kombinasjonen leder, forsker og småbarnspappa til Karen 4 år går greit.

Andreas Stensvold, avdelingssjef kreftavdelingen Sykehuset i Østfold og nestleder NOF:

«Det er vanskelig å akseptere at ett av verdens rikeste land ikke vil prioritere helse som et satsningsområde, tross at det nevnes i festtalene.»

Intervjuet av Stephanie Geisler

Hva er din bakgrunn/ spesialistutdanning?

– Jeg begynte å studere Medisin i Halle an der Saale i Tyskland og avsluttet i Umeå i Sverige. Etter noen år med indremedisin i Telemark kom jeg i 2004 til Radiumhospitalet, hvor jeg hadde min spesialist utdanning. Jeg disputerte (PhD) innen uroonkologi i 2012. I tillegg til klinisk virksomhet var jeg noen år hovedtillitsvalgt for YLF og har brukt mye tid på Norsk Onkologisk Forening som jeg var leder for i 4 år. For tiden er jeg leder av Norsk Urologisk Cancer Gruppe.

Kona mi er allmennpraktiker i Våler/ Østfold og vi har en verdens skjønneste datter (Eleonoora 1 år).

Hvilken posisjon innehar du nå?

– Jeg er avdelingssjef for den nyopprettede kreftavdelingen på Sykehuset i Østfold. Jeg rapporterer direkte til direktøren og sitter i ledergruppen til SØF. Vi skal flyttet inn i helt nytt sykehus på Kalnes (mellom Rygge flyplass og Sarpsborg) med helt ny kreftavdeling og gleder oss til å bli flere onkologer.

Hva førte til at du bestemte deg for å jobbe på kreftavdelingen på SØF?

– Her på SØF har jeg fått mulighet til å bygge opp noe helt nytt i stedet for å bygge ned – dette er veldig spennende!

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

– Jeg er sjef for kreftavdelingen og er derfor med på kliniske oppgaver som morgenmøte, poliklinikk og går også vitsett på avdelingen. Samtidig må jeg koordinere daglig drift og avdelingens budsjett. Og så planlegger jeg virksomheten på den nye avdelingen. Min arbeidsuke har cirka 60 timer. Heldigvis får jeg sekretær fra første januar 2015 som vil kunne hjelpe meg på den logistiske siden – det gleder jeg meg til!

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

– Jeg har per i dag permisjon fra min stilling på OUS, men har bare fått positive tilbakemeldinger. Mine nye kollegaer på SØF er veldig positive og ledelse her er lydhør for mine innspill.



Andreas Stensvold

Avdelingssjef ved Kreftavdeling SØF. Tidligere styreleder og nåværende nestleder NOF.

Yndlingsfarge: Blå.

Yndlingsforfatter: John Irving og Piet Heien.

Yndlingsband/- musikk: ABBA, klassisk musikk og opera.

Hva er den største forskjellen mellom å jobbe på OUS og det å jobbe på SØF?

– På OUS var jeg del av et stort fagmiljø samt strålebehandling. Her er det et stort akutt sykehus med et opptaksområde på vell 280 000, onkologien spiller en viktig rolle, men er ikke så sentral. Allikevel hører alle her på det jeg har å si, noe som ikke alltid har vært tilfellet på OUS.

Savner du noe fra din virksomhet på OUS?

– Jeg savner forskningen og stråleterapien, men er sikker på at vi skal få dette på plass på SØF på sikt.

Hvordan var det å være leder for Norsk Onkologisk Forening?

– Jeg var med på og bygge opp og markere organisasjonen NOF som en av de viktigste organisasjonene innen kreftbehandling. Tiden som leder av NOF var veldig morsomt

og spennende, men periodevis var slitsomt å stå i front. Kontakten med det politiske miljøet var spennende. Jeg har vell alltid vært tydelig og synes fremdeles at vi må tørre å stå for noe. I tillegg fikk jeg satt problemet ”onkolog mangel” på kartet.

Hvordan er det å være nestleder av NOF?

– Det er faktisk deilig å ikke ha lederansvaret lengre, men jeg brenner for å videreføre det som er bygget opp!

Hvor ser du de største fremtidige utfordringer for landets kreftavdelinger?

– Det er vanskelig å akseptere at ett av verdens rikeste land ikke vil prioritere helse som et satsningsområde, tross at det nevnes i festtalene. Fremtiden vil bringer bedre og bedre medisiner og annen behandling. Dette innebærer faren av et 2-delt helsevesen

hvor det offentlige ikke lengre er villig til å dekke optimal behandling. Samtidig må vi tørre å prioritere, men dette bør skje i åpne demokratiske prosesser. Vi kan ikke akseptere at helsevesen styres av byråkrater bak lukkede dører.

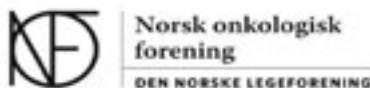
Hvor ser du de største fremtidige sjansene for landets kreftavdelinger?

– Med etablering av pakkeforløpene har vi en utrolig mulighet å vise at onkologi er et viktig fag som kan vise vei for andre fagområder. Vi kan oppnå mye for våre pasienter hvis vi spiller kortene riktig.

Noe du har lyst til å si til landets onkologer?

– Vi har et fantastisk yrke og fag. Vi må tørre å stå for noe og vi må aldri gå på akkord med faget. Vær sannferdige og opptatt av god og trygg behandling med pasienten i sentrum!

NOF ESTRO kurs stipend for 2015



NOF har avsatt 100.000 kr for å styrke stråleterapien i form av stipend for deltagelse i ESTRO kurs i 2015:

<http://www.estro.org/school/courses/FirstLevel/Live+courses>

NOF dekker inntil 15.000 kr av dokumenterte utgifter til kursavgift, reise og opphold*.

Søknaden skal inneholde navn, stilling, arbeidssted, opplysninger om kurset det søkes for og estimert kostnadsoversikt.

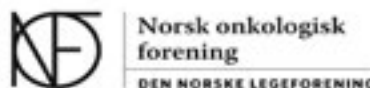
Stipendet utbetales innen 3 måneder etter reisen etter innsendt kursavgift faktura / reiseregning med kvitteringer.

*Reise og opphold dekkes etter retningslinjer fra legeforeningens fond III: " Utgifter til overnatting refunderes med inntil kr 950 per natt innenlands, og inntil kr 1100 for overnatting i utlandet. Rimeligste reisemåte skal benyttes. Drosje refunderes kun i særskilte tilfeller. Diettutgifter refunderes ikke. "

NOF inviterer sine medlemmer til å søke ESTRO kurs stipend.

Søknaden sendes til NOF ved styremedlem Arne Berg: arne.stenrud.berg@gmail.com og vil bli vurdert fortløpende.

NOF Fagstipend 2015



NOF har avsatt 200.000 kr til stipend for deltagelse ved ulike konferanser, kongresser, kurs eller for hospitering ved annen institusjon.

NOF dekker inntil 15.000 av dokumenterte utgifter til kursavgift, reise og opphold*.

Søknaden skal inneholde navn, stilling, arbeidssted, opplysninger om formålet og estimert kostnadsoversikt. Stipendet utbetales innen 3 måneder etter reisen etter innsendt reiseregning med kvitteringer.

Det forventes at de som får tildelt fagstipend bidrar som foredragsholder ved NOF-arrangement eller med artikkel/referat i Onkonytt.

*Reise og opphold dekkes etter retningslinjer fra legeforeningens fond III: " Utgifter til overnatting refunderes med inntil kr 950 per natt innenlands, og inntil kr 1100 for overnatting i utlandet. Rimeligste reisemåte skal benyttes. Drosje refunderes kun i særskilte tilfeller. Diettutgifter refunderes ikke. "

NOF inviterer sine medlemmer til å søke fagstipend 2015.

Søknaden sendes til NOF ved styremedlem Arne Berg: arne.stenrud.berg@gmail.com og vil bli vurdert fortløpende.

OnkoLiS 2015 12. - 13. februar

Scandic Oslo Airport Gardermoen



Norsk onkologisk
forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

Mammacancer



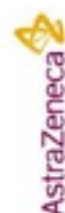
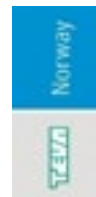
Torsdag 12. februar

- 17.00 Velkommen og nytt fra NOF**
v/ overlege dr med Stein Sundstrøm, styreleder NOF
- 17.10 Brystkreft: historie, epidemiologi, etiologi og patologi**
v/ professor Erik Wist, avd for kreftbehandling, OUS
- 17.40 Systemisk behandling av brystkreft**
v/ professor Erik Wist, avd for kreftbehandling, OUS
- 18.25 Pause**
- 18.55 Kirurgisk behandling av brystkreft: fra Halsted til sentinel node**
v/ seksjonsoverlege dr med Ellen Schlichting, kirurgisk avdeling, OUS
- 19.40 Brystrekonstruksjon og onkoplastisk brystkreftkirurgi**
v/ professor Kerstin Sandelin, Dept of Breast and Endocr. Surgery, Karolinska Univ. Hospital, Stockholm
- 20.15 Slutt**
- 20.30 Middag**

Fredag 13. februar

- 08.45 Radiotherapy of breast cancer: from the first tryouts to today's state of the art. ESTRO guidelines for regional target volume definition.**
v/ dr med Liesbeth Boersma, MAASTRO clinic, Maastricht, The Netherlands. Chair of Dutch research group breast cancer and ESTRO teacher.
- 10.00 Pause**
- 10.20 Brystkreft fra et molekylær genetisk perspektiv**
v/ professor Anne-Lise Børresen Dale, Institutt for kreftforskning, OUS og Director of The K.G. Jebsen Center for Breast Cancer Research
- 10.55 Arvelig brystkreft og genetic counselling**
v/ seniorforsker dr med Pål Møller, avd for klinisk genetikk, OUS
- 11.30 Pause**
- 11.45 MR sin plass i brystkreft diagnostikk, dagens anbefalinger og fremtidsperspektiv**
v/ seksjonsoverlege dr med Kathinka Dæhli Kurz, radiologisk avd, Stavanger Universitetssykehus
- 12.10 Lunsj**
- 13.10 Korttids og langtids bivirkninger av brystkreftbehandling og kort om brystkreft og graviditet**
v/ dr med Hans Petter Eikesdal, onkologisk avd, Haukeland universitetssykehus Bergen
- 13.55 Kasuistikker relatert til forelesningene**
- 14.30 Pause**
- 14.45 Hvordan blir helseøkonomiske vurderinger utarbeidet i Legemiddelverket? En kort presentasjon av nytt vurderings- og beslutningssystem for legemidler i spesialisthelsetjenesten med fokus på kreftlegemidler**
v/ seksjonssjef Kristin Svanqvist, avd for legemiddeløkonomi, Statens legemiddelverk
- 15.10 Betrakninger rundt innføring av nye kostbare medisiner i kreftbehandling: synspunkt fra NOF**
v/ overlege dr med Stein Sundstrøm, styreleder NOF
- 15.25 Oppsummering**
- 15.30 Slutt**

Invitasjonen går til LiS i onkologi. Informasjon: René van Helvoirt, rene.helvoirt@sshf.no



Annonce