

# Nøtteknekkerne på Haukeland

► ROLF J. LEDAL ◀

Rett bak hovedbygningen på Haukeland universitetssykehus (HUS), ligger et av Universitet i Bergens instituttbygg. Her sitter nøtteknekkerne som knekker de medisinske nøttene som ennå ingen har klart å knekke.

**S**tøttet av Extrastiftelsen gjennom samarbeid med Hjernesvulstforeningen skal de nå forske på forlenget overlevelse ved den farligste hjernesvulstvarianten, glioblastom multiform.

## Klinisk forskning viktig

Dr Aminur Rahman, forsker ved Universitetet i Bergen kom ved en tilfeldighet over et funn knyttet til doktorgradsprosjektet til Andrea Gras Navarro. Dette har nå resultert i et nytt doktorgradsprosjekt hvor nevroonkolog ved HUS, Jorun Brekke, har fått innvilget støtte fra Extrastiftelsen til å se på effekten av Bortezomib (Velcade) sammen med Temozolomid (Temodal). Sammen med grunnforskning som gir større kunnskap av mer generell karakter, er slike funn under klinisk forskning svært viktig for de med glioblastom, spesielt for de som ikke har nytteeffekt av det behandlingsforløpet som er kjent som Stupp-protokollen, den eneste tilgjengelige behandlingsprotokollen som i dag finnes.

## Dårligere prognose enn andre

Pasienter med glioblastom har en alvorlig prognose og kort forventet levetid. Prognosen er spesielt dårlig for pasienter med aktiv (umetylert) MGMT enzym promotor som medfører begrenset effekt av Temodal. Disse pasienter utgjør 55% av alle pa-

sienter med denne diagnosen og har kortere både total- og progresjonsfri overlevelse med best tilgjengelig behandling (median overlevelse 12,7 måneder). Det er ingen standard behandling ved residiv av glioblastom og behandlingssvikt under Temodal.

## Kombinasjonsbehandling

Denne studien utføres som en fase IB/II-studie og undersøker bruk av medikamenter som vil øke effekten av Temodal hos pasienter med aktiv MGMT. Bortezomib er en proteasomhemmer som administrert i et bestemt tidssekvens i forhold til Temodal øker cytotoxisk effekt av den siste og gir en signifikant overlevelsesgevinst i forsøksdyr. Denne fase IB/II-studien skal vise om forbehandling med Bortezomib 48 timer før oppstart av Temodal øker tumorkontroll hos pasienter med residivert glioblastom. Hvis denne forbehandlingen gir den ønskede effekten som man ser på forsøksdyr, kan dette bety et gjennombrudd for pasienter med umetylert MGMT.

## Behov for flere behandlingslinjer

Kroppen vår har fra naturens side sitt eget forsvarssystem som kan utgjøre en hindring for all medisin som legene ønsker å bruke til behandling. Dette er også en utfordring når det gjelder kreftmedisiner som i realiteten skal forgifte deler av kroppen mens andre deler av

kroppen fortsatt skal være mest mulig uberørt av medisinen. Siden det kan være store forskjeller fra en pasient til en annen hvordan kroppen reagerer og immunforsvaret kjemper mot medisinen, er det behov for flere behandlingslinjer som kan erstatte hverandre etter hvert som behandlingen ikke gir den ønskede effekten. Det er her nøtteknekkerne innenfor klinisk forskning har sin store oppgave; det å få på plass flere behandlingslinjer som sammen gir et komplett behandlingstilbud som enten kurerer pasienten eller kan gi levetidsforlengelse og god livskvalitet frem til det store gjennombruddet med vidundermedisinen kommer.

## Ser mot brystkreftmedisinen

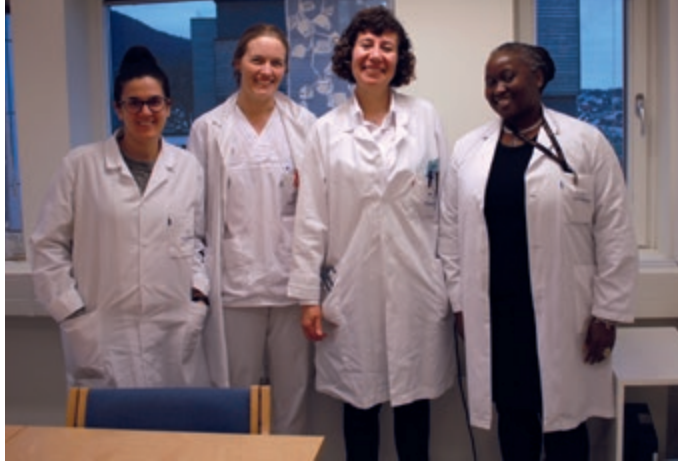
Det er mange krefttyper som tidligere ga dårlige prognoser men som det i dag er vesentlig bedre prognoser for. F.eks. brystkreft har fått flere behandlingslinjer som sammen kan avløse hverandre og utgjør et utvalg av muligheter for legene i deres søken etter den beste persontilpassede medisinske behandlingen. Det er forhåpentligvis slik at dette utgjør en serie med behandlingslinjer som hver for seg gir måneder eller år, og sammen kan bidra til at de som rammes kan oppnå å få leve til de når det som er mer naturlig levealder. Med denne studien er kanskje den første alternative behandlingslinjen innenfor evidensbasert medisin for umetylerte MGMT glioblastomer snart en realitet.

## Trenger deltakere

Denne studien skal inkludere 10 pasienter i fase IB og 53 pasienter i fase II. Den første fasen skal foregå med pasienter ved Haukeland, mens fase II vil omfatte pasienter som også behandles



Professor Martha Chekenya Enger og forsker Dr Aminur Rahman diskuterer på laboratoriet over noen prøver som behandles.



Alle glioblastom-pasienters «Dream Team» innen forskning: Andrea Gras Navarra (f.v.), Jorunn Brekke, Dorota Goplen og Martha Chekenya Enger.

ved andre sykehus i Norge. For at Jorunn Brekke skal kunne fullføre sitt doktorgradsstudium er det nødvendig med deltakelse fra mange pasienter som fyller de nødvendige forutsetningene. For å være deltaker er det nødvendig at man i tillegg til å ha umetylert MGMT også har restsulst som vokser, mer enn 8 uker forventet levetid, Karnofsky-skår på 70 prosent eller høyere og en del andre krav. Mener du at du er en av de som fyller kravene for å delta i studien som ligger ute på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), så ikke nøl med å ta kontakt med din onkolog for å diskutere muligheten for å bli deltaker.

### Farlige interaksjoner

Man må også være lojal til prosjektet og ikke selv innta noe som kan være problematisk for studien av effekten. Dette ekskluderer f.eks. alternative behandlinger basert på kosttilskudd, «kjerringråd» som Johannesurt og andre ting som pasienter inntar i håpet om at dette skal gjøre dem friske eller forlenge livet. Flere urter og naturlege-

midler kan skape uheldige og direkte farlige interaksjoner mellom de medisinerne som legen gir pasienten og det som pasienten selv velger å innta. Selv overdrevent inntak av koriander kan være en utfordring for medisiner, og i et slikt studium av medisiners effekt er det et krav om at man er 100 % ærlig og ikke benytter seg av andre former for behandling som kan være i konflikt med skolemedisinen.

### Opprettholdelse av livskvalitet

Fokuset på god livskvalitet er viktig, det handler mye om at reddet liv også skal leves. Mange behandlinger kan kurere sykdom, men gjøre livet vanskelig å leve. Alle forskningsprosjekter som dette skal passere behandling i den regionale etiske komiteen for forskning. Her er det et stort fokus på pasientinformasjon og mulige bivirkninger. Deltakere vil få en grundig oppfølging med jevnlig MR-undersøkelser og blodprøver for å se utviklingen. Statens legemiddelverk er også inne i prosessen frem mot en ferdig

prosjektsøknad fra forskerne, for å sikre at de som fagmyndighet for legemidler i Norge ikke har noe å utsette på forskningen som planlegges utført.

### Prosjektorganisering

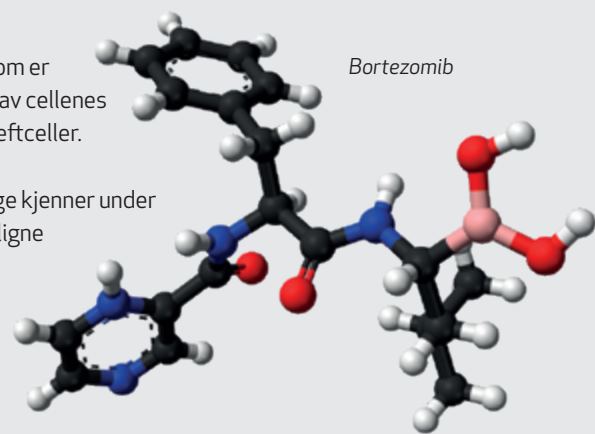
Prosjektet er et møysommelig arbeid som går over noen år og ledes av Dr Dorota Goplen som har med seg Dr Jorunn Brekke og Professor Martha Chekenya Enger på laget. Sammen med disse er også onkologer fra Oslo Universitetssykehus, St Olavssykehus og Universitetssykehus i Nord-Norge. Det er et håp om at Andrea Gras Navarra kan være med som en av to postdoktorer som jobber frem ny kunnskap og livsforlengelse for denne utsatte pasientgruppen. Den andre er Dr Aminur Rahman som allerede er forsker på prosjektet ved instituttet. Parallelt med forskningen skal også pasienter behandles av Brekke ved kreftklinikken på Haukeland. Her er veien kort fra pasientbehandling til basalforskning, to verdener møtes til det beste for pasientene.

## Bortezomib og Temozolomid

Bortezomib er en såkalt proteasomhemmer og er den første proteasomhemmeren som er i bruk innenfor medisin for mennesker. Proteasomer spiller en viktig rolle i kontrollen av cellenes funksjon og vekst. Ved å forstyrre proteasomenes funksjon kan Bortezomib drepe kreftceller. Bortezomib gis som infusjoner og selges under merkenavnet Velcade i Norge.

Temozolomid gis som kapsler eller som infusjon. Temozolomid som de fleste i Norge kjenner under navnet merkenavnet Temodal, er den vanligste cellegiften som brukes for de med maligne gliomer som glioblastomer og anaplastiske astrocytomer. En behandlingssyklus med Temodal varer i 28 dager.

Ved å gi Bortezomib i 48 timer før Temozolomid vil MGMT-enzymet som forsvaret arvestoffet fra kjemoterapien senkes og kroppen forberedes til å ta imot cellegiften uten å sette inn sterk forsvarsmotstand og effekten av Temozolomid bli sterkere på kreftsvulsten(e). Det tilføres også Bortezomib to ganger til under hver femdagersperiode med Temozolomid i behandlingssyklusen på 28 dager.



ILLUSTRASJON: BEN MILLS - OWN WORK, PUBLIC DOMAIN, WIKIMEDIA COMMONS