



Lordas

Et stikk mot kreft

De håper å kunne kurere kreft med kreft. Norske forskere leder an i utviklingen av kreftvaksinen.



For første gang i verden blir en vaksine mot hjernekreftsykdommen Lise Berntsen er én av 20 pasienter som får være med på forsøket.

På sporet av en

tekst Elisabeth Randsborg
foto Carl Martin Nordby

Lise Berntsen (48) sitter på rom C 221 i annen etasje på Radiumhospitalet i Oslo. Det er mandag 16. juli. I høyre overarm får hun injisert 0,2 milliliter væske. 0,2 milliliter vaksine, som er laget spesielt for henne. En vaksine produsert av stamceller fra den hjernekreftsvulsten som rammet henne nøyaktig tre måneder tidligere.

Stamceller

Hvert år får 450 mennesker hjernekreft i Norge. Omtrent halvparten av dem får den vanligste og alvorligste typen hjernekreft, glioblastom.

– Det spesielle med dette prosjektet er at vi angriper stamceller i det vi kaller en solid vulst, og at vaksinen skreddersys for hver enkelt pasient. Det er nemlig store forskjeller på hvordan en kreftsvulst arter seg fra én pasient til en annen. Dette er i høyeste grad personlig tilpasset medisin, sier professor Iver Arne Langmoen ved Nevrokirurgisk avdeling, Ullevål sykehus.

Han er prosjektleder for studien med den smirkete tittelen «Fase I/II studie med terapeutisk vaksinerings mot tumorstamceller i hjernekreft av typen glioblastom». 20 høyt spesialiserte professorer, leger, sykepleiere og bioingeniører fra ni forskjellige avdelinger ved de tre grenene av Oslo universitetssykehus, Ullevål, Rikshospitalet og Radiumhospitalet, deltar, slik at Lise Berntsen og 19 andre pasienter skal få sine spesialtilpassede kreftvaksiner – vaksiner de får i tillegg til den vanlige behandlingen med stråling og cellegift. Målet med studien er å finne en behandling som kan kurere eller holde kreften i sjakk.

Hver vaksine koster i overkant av 100 000 kroner pr. pasient. Da er ikke utgifter til infrastruktur, utstyr og arbeidskraft tatt med, kun de rene produksjonsutgiftene. For veien frem til ferdig vaksine er omstendelig og lang.

Joggetur

Det er mandag 16. april. Lise er ute på den faste mandagsjoggen med venninnene etter jobben, i lysløypa rett ved hjemstedet Birkenlund i Arendal. Plutselig kjenner hun at det skjer noe med ansiktet.

– Det skjedde noe med høyre side av ansiktet, kinnet og tinningen. Det ble tungt, på en måte, og det skjedde veldig fort.

Hun stopper opp, tar seg til kinnet. De andre løper videre, tror hun snakker i mobilen. Hun prøver å vinke på dem, men må sette seg ned. Faller overende. Så husker hun ikke mer, før hun våkner med ambulansepersonell rundt seg.

På sykehuset vet de ikke hvem hun er. De har det travelt, tror hun har fått slag.

– Jeg var klar i hodet, men jeg klarte ikke å snakke. Jeg forsøkte å si noe, men det gikk ikke. Forsøkte å skrive, men det gikk ikke. Noen dro kjensel på meg, og de ga meg en lapp der det var skrevet ned to forskjellige navn. Ett av dem var mitt, og jeg pekte på det og nikket.

En CT-undersøkelse viser at det ikke er slag, derimot indikasjoner på en vulst som hadde forårsaket et lite epileptisk anfall. Hun får raskt taleevnen tilbake, men blir sendt til neurologisk avdeling ved sykehuset i Kristiansand, der MR-bildene gir klart svar.

– Legene i Kristiansand skjønte tidlig av bildene at det ikke var av det beste.

Sykehuset i Kristiansand tar kontakt med Rikshospitalet.

Bare noen få

Det er strenge kriterier for hvilke pasienter som kan være med i prosjektet.



Lise Berntsen får sin første injeksjon med kreftvaksine ved Utprøvningsenheten på Radiumhospitalet.

– Det er bare pasienter som er operert her ved Rikshospitalet eller Ullevål, som får tilbudet om å være med. I tillegg må det være en vulst som vi mener vi kan få fjernet det meste av kirurgisk. Det må være påvist glioblastom, og pasienten må være under 70 år og ikke ha hatt annen kreftsykdom, forteller Einar Osland Vik-Mo. Han er lege under spesialisering ved Nevrokirurgisk avdeling på Rikshospitalet, og én av dem som opererer glioblastom-pasientene.

Pasienter som er med i prosjektet, må undertegne på at de vil motta utprøvende behandling legene ennå ikke vet den fulle effekten av.

Ikke urolig

Lise må vente hjemme i Arendal i drøyt to uker før hun skal opereres på Rikshospitalet 3. mai. Hun får epilepsimedisiner og andre medisiner for å holde trykket i hodet nede.

– Medisinene gjorde meg trett, så jeg syntes ikke tiden var lang. Jeg var heller ikke urolig. Kanskje jeg ikke er noen standardperson? Det eneste som har uroet meg, er

«Jeg har håpet at det var
noe de kunne operere.
Noe de kunne ta bort.»

Lise Berntsen

at jeg har håpet at det var noe de kunne operere. Noe de kunne ta bort.

Lise er oppvokst i Bodø. Hun er 48 år og har jobbet innen reiselivsbransjen helt siden studietiden. Hun er gift med Ove Busch og har to sønner, 16 og 18 år gamle.

Hun har aldri før i sitt liv vært på sykehus.

– Jeg har levd sunt. Aldri røkt. Jeg har trent og holdt meg i form. Jeg kjente ingen symptomer på forhånd. Var kanskje litt trette enn vanlig, men reagerte ikke spesielt på det, fordi det hadde vært mye hektisk arbeid. Etter at jeg falt, hendte det at jeg av og til famlet litt og måtte lete etter ordene. Dette har rammet meg – jeg vet ikke hvorfor – men jeg må nå ta imot all den hjelpen jeg kan få.

– Det hjelper ingenting om jeg setter med til for å gråte eller bli deprimert. For all del, jeg tillater meg å gråte. Jeg er ingen steinkvinne, og jeg føler meg sårbar. Men dette er alvorlig, og jeg må være sterk. Slik er det jeg tenker nå, og jeg er helt ærlig. Det hjelper ikke at jeg hylr meg gjennom dette. Jeg vet ikke om det vil endre seg, men sånn har jeg det nå.

Vanstelig

Dagen før operasjonen på Rikshospitalet forklarer de henne hva som skal skje. At vulsten ligger vanskelig til, like ved stedet i hjernen der språket hennes sitter, og at de derfor gjerne vil vekke henne under operasjonen. Ved å holde henne våken og få henne til å telle, til å ramse opp ukedager og månedsnavn, vil de styre hvor langt inn mot språkcenteret de kan operere. Når hun slutter å snakke, trekkter de seg tilbake.

– De lurte på hvordan jeg stilte meg til det. Jeg tenkte at hvis de mener det er det riktige, så må jeg jo gjøre det. De forsikret at det ikke ville være vondt, at jeg ikke ville kjenne smerte.

Svulsten

På operasjonsstue 7 på Rikshospitalet er lyset dempet. Pasienten (Ikke Lise Berntsen, red. ann.) er dekket av sterile laken. Bare operasjonsområdet på venstre side av hodet er synlig. De grønndedde – tre hjernekirurger, to operasjonssykepleiere, én anestesisykepleier og en anestesilege – følger rutinen: Svulsten i hjernen er med millimeters nøyaktighet lokalisert ved hjelp av en «brain lab» – et nevro-navigasjonssystem, som finner svulstens eksakte koordinater på bakgrunn av MR-bildene som er tatt tidligere. Et mikroskop er koblet til utstyret, og et forstørrert operasjonsområde vises på en blåflimmerende storskjerm midt på langveggen.

Den sårbare hjernen ligger åpen, og svulsten viser seg – blågrå mot det hvite, normale hjernevevet.

Førsteoperatør Pål Rønning styrer ultralydsaspiratoren, som med sine vibrasjoner knuser det syke vevet uten å skjære i det og uten å komme borti det friske, hvite vevet. Forsiktig trekker han frem unormalt vev, som blir sugd opp i en beholder. Det er cellene i dette syke vevet som er utgangspunktet for vaksinen, som kanskje kan redde liv.

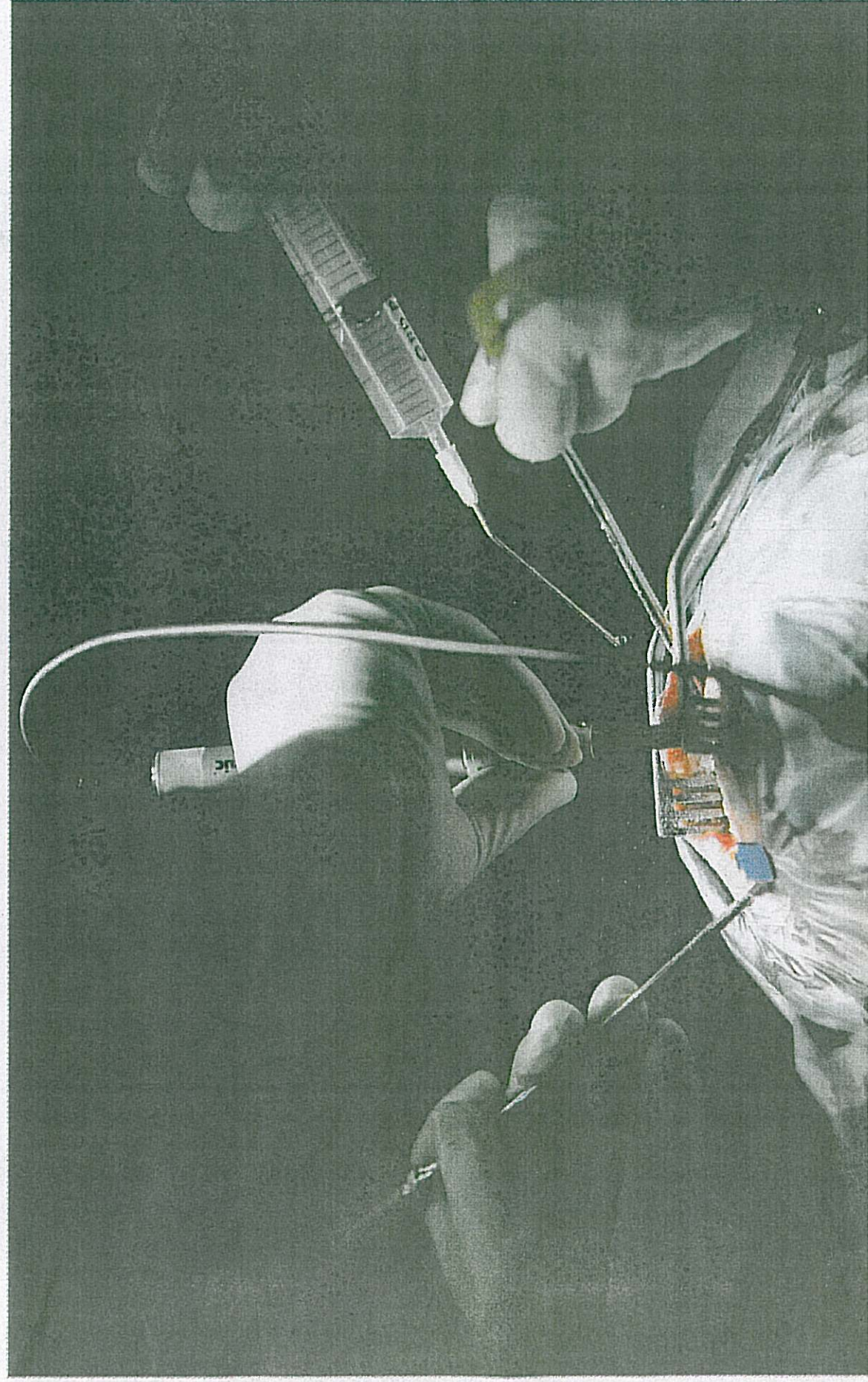
Sterke celler

– De vevscellene som dør over natten, er ikke de interessante cellene. Det er de cellene som overlever og som tåler alt – stamcellene – vi er interessert i. Stamcellene kan leve i tre døgn etter at et menneske dør. De overlever tre døgn uten oksygen og næring, og det sier noe om hvilken kraft det er i dem, sier Einar Osland Vik-Mo.

Operasjonssåret blir skylt med vann, og all blødning stoppet. Så blir det lukket, og Birthe V. Mikkelsen kommer inn i operasjonsstuen. Hun er avdelingsingeniør ved Vilhelm Magnus laboratorium for nevrokirurgisk forskning på Rikshospitalet. Hun tar beholderen med svulstvevet. Plasserer noe vev i en beholder med transportmedium og noe i flytende nitrogen, forlater rommet

glioblastom prøvd ut på mennesker.

kreftvaksine



Kirurgene Pål Ronning, Torstein Meling og Jon Olav Ringsby på Rikshospitalet fjerner en svulst fra pasientens hjerne.



Når svulsten er fjernet, kommer avdelingsingeniør Birthe V. Mikkelsen og henter svulstvevet, som hun senere skal dyrke stamceller fra. Vevet oppbevares i flytende nitrogen på sin vei til Radiumhospitalet.



og plasserer beholderne på kjølerom og i fryseren. Stamcellene har tilbaketrukket sin første etappe på veien mot en kreftvaksine.

Absurd

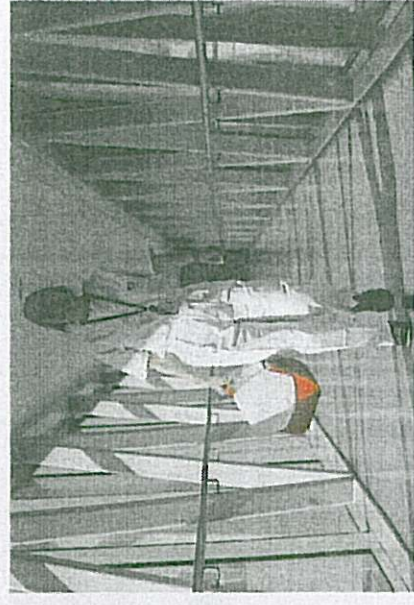
Lises operasjon tok fire og en halv time.

– Da jeg våknet, kjente jeg med en gang at noe hadde endret seg. Jeg var tilbake til normalen.

Hun ble på Rikshospitalet i fire dager, før hun ble sendt til sykehuset i Kristiansand.

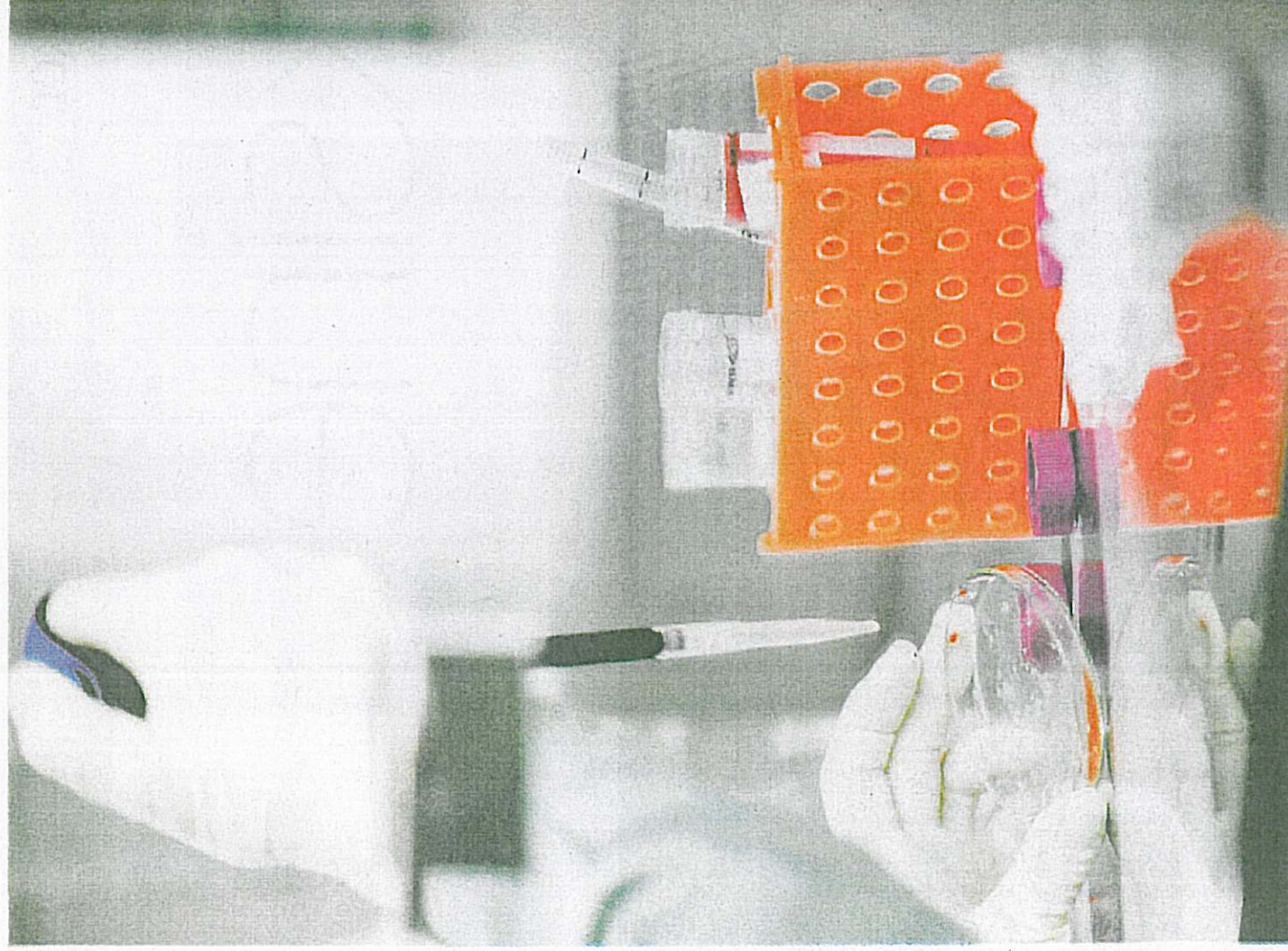
– Jeg ble kjørt til Kristiansand liggende i en ambulanse. Det var helt surrealistisk. Jeg hadde vært helt frisk og god. Så ble jeg operert i hodet og kom tilbake i en ambulanse. Absurd.

Hun hadde fått beskjed om ikke å se for mye på TV den første måneden. Ikke lese for mye eller utsette seg



for støy og høye lyder. Ikke anstrenge seg. På sykehuset i Kristiansand ble hun plassert på tomannsrom. Et rom med mye uro, høy TV-lyd og lys.

– Jeg hadde kjent meg sterk hele tiden, men da fikk jeg følelsen av at det ble for mye. Jeg ga beskjed og ble flyttet med en gang. Da kjente jeg på at jeg kanskje ikke var så veldig sterk som jeg hadde trodd likevel. Men jeg ble tøff igjen da jeg ble flyttet.



I et sterilt laboratorium på Avdeling for celleterapi på Radiumhospitalet dyrker avdelingsingeniør Birthe V. Mikkelsen kreftstamceller i små petriskåler på LAF-benken.

Morgenen etter operasjonen på stue 7 tar Birthe V. Mikkelsen internbussen mellom Rikshospitalet og Radiumhospitalet. Med seg har hun en dobbelt plastpose med is og beholderen med svulstvevet. Hun skal til Avdeling for celleterapi på Radiumhospitalet, der professor Gunnar Kvalheim og hans team har arbeidet med å utvikle vaksiner for ulike kreftformer siden 2000. De tre-fire siste årene er også forsøket med vaksinen mot hjernekreft kommet med i dette samarbeidet.

Ex vivo-laboratoriet ved Avdeling for celleterapi er ekstremt sterilt og rent og styres etter de samme strenge regler som gjelder for farmasøytisk industri. Birthe Mikkelsen må gjennom flere sluser før hun kommer inn til det aller helligste. Hun må iføre seg sterile klær - pyjamas, to par sokker, to par hansker, en romdraktlignende grønn overall med hette, sko og munnbind.

Dyrke celler

Foran LAF-benken i det sterile rommet med den sterile luften skal hun skille celler fra bindevevet i svulsten. Skille stamcellene fra andre celler. Så lite som én prosent av cellene i en svulst er kreftceller, og det er kreftstamcellene hun er ute etter.

Birthe jobber alene med cellene. Fordeler svulstvevet i små petriskåler, skjærer det i så små biter som mulig. Sentrifugerer, løser opp vevet og pipetterer, slik at cellene skiller seg fra vevet og kommer ut. Så en ny runde med sentrifugering og vask av cellene. Og enda en. Stamcellene legges så over i et dyrkningsmedium, der de skal vokse til fine baller eller sfærer. Når ballene er blitt store nok - gjerne etter noen dager - blir de delt opp i enkeltceller, og hele prosessen gjentas, slik at det kan vokse flere nye, fine celledrager. Jo flere rene stamceller, jo bedre kvalitet på vaksinen.

Arvestoff

Den aktive delen av stamcellenes arvestoff, DNA, kopieres nøyaktig til RNA - en arbeidstegning for bruk i cellen - og der er denne kopien av arvestoffet Birthe skal ha tak i. For i RNA ligger mRNA, som er selve oppskriften på alle

proteinene i akkurat denne kreftcellen. Gjennom en detaljert og omstendelig prosess både hentes og kopieres mRNA, slik at hun til slutt får ut mellom 500 og 700 mikrogram mRNA. Dette er budbringerne, som via en vaksine vil kunne fortelle pasientenes eget immunforsvar nøyaktig hvilke byggeklosser som kreftcellene det skal gå til angrep på, består av. Den skreddersydde vaksinen fra svulstens egne stamceller.

Sommerjobb 2012

Mens Birthe Mikkelsen dyrker kreftceller i laboratoriet, begynner Lise med strålebehandling på Radiumhospitalet i slutten av mai. Strålebehandling hver ukedag og celler leggit hver dag i seks uker.

-Det betydde at jeg måtte bo borte fra familien min i Arendal, og det syntes jeg var vanskelig. Dette har vært veldig tungt for dem. Men jeg hadde det trygt og godt hos foreldrene mine i Bærum. Da jeg fikk vite hva slags type svulst jeg hadde, sa jeg til den yngste sønnen min: Nå må jeg ukependle, for jeg har en jobb å gjøre i Oslo. Jeg ser litt sår på det: Denne kampen er min sommerjobb i 2012.

-Da jeg fikk spørsmål om jeg ville være med i dette prosjektet, trodde jeg at jeg måtte velge mellom vaksinen og vanlig behandling. Men heldigvis innebærer dette begge

«Vi har ikke sett bivirkninger fra vaksinen, og ingen pasienter har fått tilbake svulsten under pågående vaksinasjon»

Iver Arne Langmoen,
professor ved Nevrokirurgisk avdeling,
Ullevål sykehus

delers - både stråling, cellegift og den nye vaksinen. Det er en så fantastisk mulighet for meg, som jeg ikke kunne si nei til. Jeg har tenkt at jeg er heldig - at de har dette prosjektet gående nå som dette har rammet meg. Overalt i helsevesenet er jeg blitt møtt av så mange dyktige og omsorgsfulle mennesker, som anstrenger seg og gjør sitt ytterste. Det gjør det litt lettere å være syk.

Dagen før strålebehandlingen starter, blir Lise Bernitsen koblet til en blodsepareringsmaskin på Avdeling for celleterapi ved Radiumhospitalet. Det skal høstes hvite blodlegemer, som er utgangspunktet for vaksinen. Fire-fem timer vil det ta å hente ut to milliarder hvite blodceller.

-Fra de hvite blodlegemene produserer vi dendrittceller, celler som er basis for selve vaksinen. Ved hjelp av elektrisk støt skyter vi mRNA'et, som vi har fått fra Birthe Mikkelsen, inn i de dendrittske cellene, og vaksinen er ferdig. Vi fryser ned mellom fem og ti millioner vaksineceller fordelt på 20 eller flere rør. For at cellene skal være i live når vaksinen skal brukes, oppbevares de ved minus 160 grader Celsius. Når vi får beskjed fra klinikken om at pasienten skal ha vaksinen, tas den opp fra frysen, tines, vaskes og gjøres klar til bruk. Vaksinecellene som settes under huden, vandrer deretter til nærmeste lymfeknute, hvor de stimulerer immunapparatet til å angripe svulstvevet.

-Vi starter vaksineringen når de seks ukene med strålebehandling er over. I begynnelsen er det vaksine en gang pr. uke i fire uker. Så en ny runde i uke 6. Deretter vaksine en gang i måneden og så lenge som vi kan, sier avdelingsleder Gunnar Kvalheim.

Effekt

20 kreftpasienter er tatt ut til denne studien, som nå er i ferd med å avsluttes. Foreløpig er ingen medisinske resultater publisert. Det vil trolig skje senere i høst, og prospektledelsen skriver nå på artikkelen om behandlingen av de syv første pasientene. - Det er et lite antall pasienter, men det ser ut som om vi angriper de riktige cellene, det riktige målet. Vi har ikke sett bivirkninger fra

- Effektiv vaksine kan komme om noen år

TINE DOMMERUD

Det pågår banebrytende forskning i håp om å finne vaksine mot flere kreftformer. Foreløpig er det ikke gjort gjennombrudd som fører til at pasienter blir helbredet. Men flere har fått forlenget livet med måneder etter å ha testet ut en vaksine.

Vaksine mot kreft er fremdeles en utprøvende behandlingsform, men ved Radiumhospitalet forskes det på vaksine i behandling av både hjernekreft, følekkreft, lungekreft, kreft i bukspyttkjertelen, lymfekreft og prostatakreft. Til høsten skal det settes i gang ytterligere studier, opplyser professor Steinar Aamdal ved Radiumhospitalet.

Han tror vaksine, sammen med annen behandling, blir viktig i kampen mot kreft i fremtiden. Men vaksinen er kostbar, fordi den tilpasses hver enkelt pasient.

Vaksinen er terapeutisk, den er altså ikke beskyttende, men gir måneder, i noen tilfeller år, til livet. I USA har myndighetene allerede godkjent en vaksine som behandling av prostatakreft med spredning, og den forlenger livet med noen måneder.

- Hvor langt frem er det før man kan tilby vaksiner mot flere kreftsykdommer?

- Det er vanskelig å si når. Det er en betydelig satsing på vaksinebehandling av kreft verden over, og en effektiv vaksine mot enkelte kreftsykdommer kan komme om noen år, mens en generell vaksine mot kreftsykdommer nok ligger litt lenger frem i tid.

- Hvorfor er det så vanskelig å finne en vaksine mot kreft?

- Svulstene er forskjellige hos alle pasienter, selv om de heter det samme. Et annet problem er at kreftcellene ligner så mye på kroppens egne celler at immunapparatet har vanskeligheter med å reagere kraftig nok. Noen kreftceller er også i stand til å nedregulere immunapparatet. Vi forsker nettopp på metoder for å forsterke effekten av vaksinene.

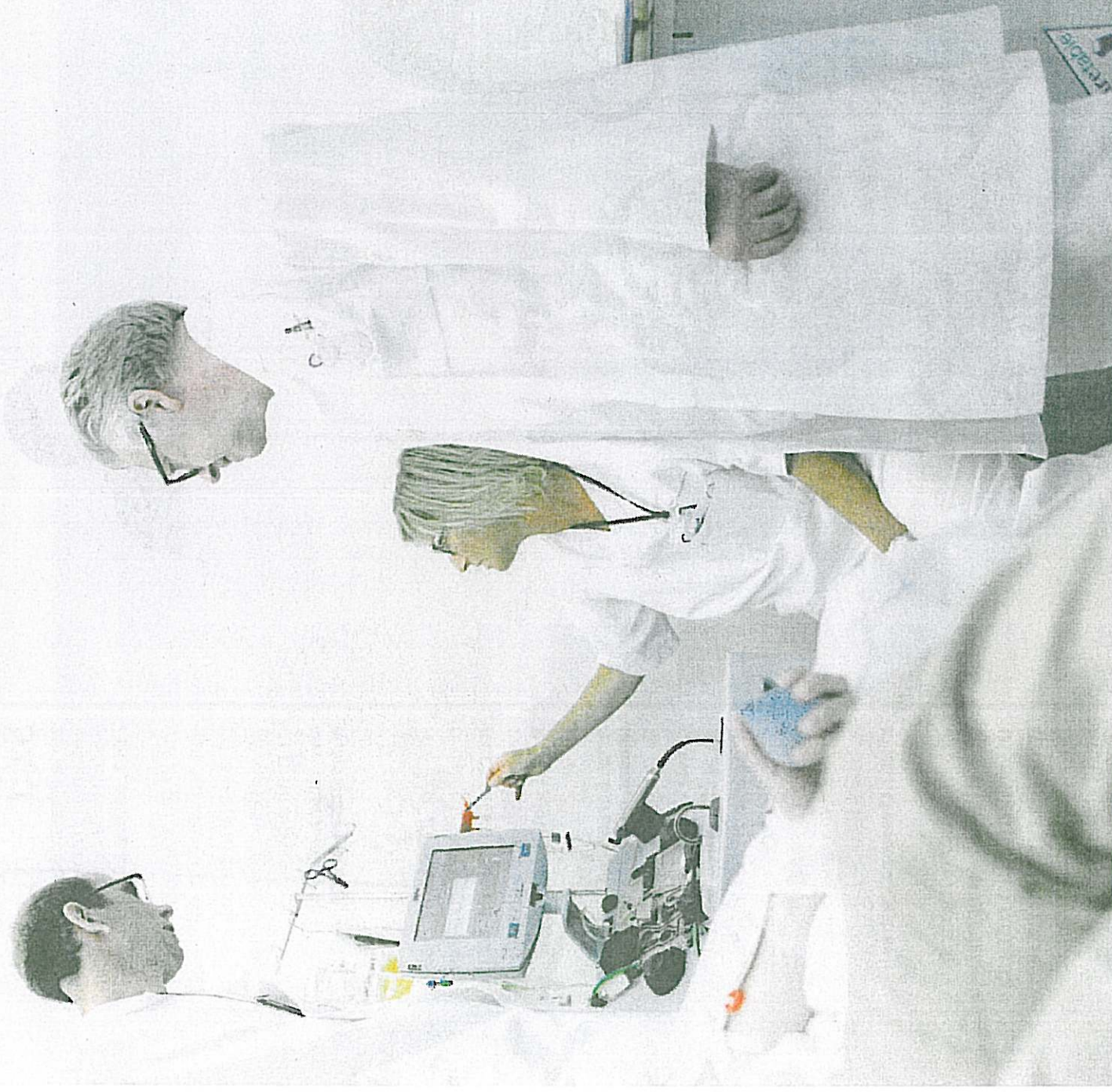
- Kan man bli frisk med vaksine?

- I dag er ikke vaksinene effektive nok, men vi er på riktig vei. Mange av våre pasienter med spredning har god effekt, og enkelte pasienter har opplevd utrolig god effekt og levd lenge med sin sykdom. Målet er en vaksine som kan hindre tilbakefall etter at kreftsykdommen er fjernet med kirurgi eller cellegift, og da kan vaksine være helbredende.

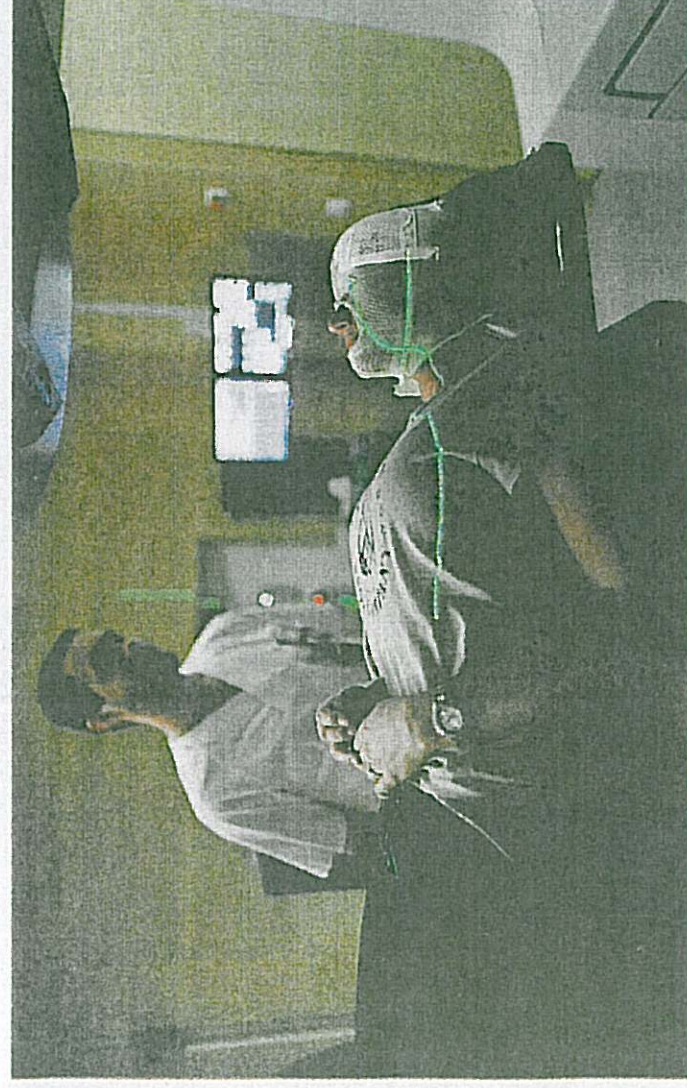
- Hvor banebrytende er den norske forskningen med vaksine mot hjernetumor?

- Vi er ikke helt alene, men vi ligger langt foran i Norge. Vaksine basert på tumorstamceller er det ikke mange som får til.

tine.dommerud@aftenposten.no



Lise Berntsen er koblet til en blodsepareringsmaskin for å gi fra seg hvite blodlegemer, som skal danne utgangspunkt for vaksinen. Overlege Dag Josefsen (f.v.), sykepleier Grete Sofie Andreassen og avdelingsleder Gunnar Kvalheim ved Avdeling for celleteterapi på Radiumhospitalet ser til at alt går riktig for seg.



For at hodet skal ligge helt stille under strålebehandling, må Lise Berntsen ha på seg en spesiallaget maske. Stråleterapeut Kenneth Grøtås'en hjelper til.

vaksinen, og ingen pasienter har fått tilbake svulsten under pågående vaksinasjon. Resultatene så langt styrker tumorstamcelle-

hypotesen bedre enn noen annen studie, sier professor Iver Arne Langmoen.

- Vi tror denne vaksinen har en biologisk effekt. Men om det betyr bedre overlevelse for pasientene, er foreløpig usikkert fordi vi har resultater fra et såpass lite antall pasienter. Men vi er optimistiske, og så langt er dette veldig spennende, sier Einar Osland Vik-Mo.

Skal vinne

Lise Berntsen sitter på rom C 221 i annen etasje på Radium-

hospitalet. I høyre overarm og i hver lyske får hun injisert 0,2 milliliter væske. 0,2 milliliter vaksine skreddersydd til henne. Det er mandag 16. juli, og hun har fått sin aller første kreftvaksine - nøyaktig tre måneder etter at hjernesvulsten rammet.

- Ja, legene har sagt det er en alvorlig diagnose. Men de har også understreket hvor viktig det er at jeg beholder håpet. Jeg vil ikke slippe dette for langt innpå meg - jeg vil holde det litt på avstand. Ellers er jeg redd jeg ikke vil klare å mobilisere krefter. Dette er min kamp, og den kampen skal jeg vinne. Derfor konsentrerer jeg meg om å kjenne på hvor fantastisk heldig jeg har vært som får være med på dette prosjektet.

elisebeth.randsoeg@aftenposten.no