

# Presisjonsmedisin og persontilpasset behandling av glioblastom

*En casestudie på PFP-teknologi i  
kreftbehandling fra et innovasjonsperspektiv*

Iselin Holmedal Marstrander



Masteroppgave

TIK Senter for Teknologi, Innovasjon og Kultur

Det Samfunnsvitenskapelige Fakultet

Master i Teknologi, Innovasjon og Kunnskap

UNIVERSITETET I OSLO

November 2022

© Iselin Holmedal Marstrander

2022

Presisjonsmedisin og persontilpasset behandling av glioblastom.  
*En casestudie på PFP-teknologi i kreftbehandling fra et innovasjonsperspektiv.*

Iselin Holmedal Marstrander

Print: Grafisk senter, Universitetet i Oslo

## Sammendrag

I et samfunn hvor store deler av befolkningen stadig blir eldre er det varslet at flere også vil få påvist kreft i årene som kommer. Flere vil leve med kreft enn tidligere, og dette legger føringer for å bygge oppunder et robust fremtidig helsevesen innen kreftomsorgen.

Beslutningsmyndigheter som Stortinget og Regjering har gjennom de siste ti årene lagt frem planverk og utredninger om satsing på økt innovasjon for helsesektoren, og med særlig fokus på utdanning og forskningsaktiviteter. Det skal satses på ny teknologi og Norge skal være et foregangsland som tar ansvar for en varslet samfunnsutfordring for sektoren.

Med disse fremtidsutsiktene er det derfor interessant å se nærmere på den medisinske forskningen som pågår gjennom stadig økt kunnskap om biomedisin og presisjonsmedisin i behandling av kreft. Heldigvis overlever 3 av 4 sin kreftsykdom i dag. Men det er fortsatt noen få kreftformer med svært alvorlige prognoser og hvor det har vært få til ingen gjennombrudd gjennom de siste tiårene. En av disse kreftformene er hjernekreft og den mest alvorlige formen for hjernekreft, glioblastom. Median overlevelse er i underkant av ett år fra diagnosen er stilt.

Nå står en ny teknologi på trappene med Persontilpasset Funksjonell Profilering (PFP) i forskningen på denne formen for hjernekreft. Gjennom bruk av ny teknologi og gensekvensering av pasientenes svulster skal man avdekke svakheter i kreftcellene for så å kunne tilby en målrettet og persontilpasset behandling til den enkelte. I dag behandles alle hjernekreftpasienter etter samme standard pakkeforløp for hjernekreft, men den økende kunnskapen om kreftcellenes utvikling og heterogenitet viser at det også er et behov for å kunne tilby presisjonsmedisin for denne gruppen. I tillegg har det blitt lansert satsing på bruk av kunstig intelligens innen patologi og diagnostisering på kreftfeltet. Selv om biomedisinsk forskning er tidkrevende og stiller høye krav til nøyaktighet, er det spennende å følge utviklingen på noe som kan lede til et innovasjonshopp innen persontilpasset behandling av glioblastom.

## Forord

Denne oppgaven markerer slutten på min mastergrad i Teknologi, Innovasjon og Kunnskap. Gode hjelpere på veien har støttet, oppmuntret og gitt verdifull kunnskap og innsikt som jeg kommer til å ta med meg videre i livet. En stor takk til TIK – Senter for teknologi, innovasjon og kultur for at dere lar masterstudenter få gå sin egen vei og er et inkluderende og institutt å tilhøre. Takk til Prof. Magnus Gulbrandsen som bisto i starten og ga gode råd jeg også har benyttet meg av i denne oppgaven.

Tusen takk til Hjernesvulstforeningen og mine venner der, særlig takk til Rolf J Ledal, Pål Oraug og Trond Jære for opplytende ord og tålmodighet underveis, og Nina Jensen for et unikt vennskap og for å være veiviser for deltakelse innen presisjonsmedisinske forumer ellers. Tusen takk til Hjernesvulstkonsortiet ved Prof. Rolf Bjerkvig og Dr. Petter Brandal for inkluderende samarbeid, innsikt i og kunnskap om det livsviktige arbeidet dere gjør. Men ikke minst – tusen takk til venner og familie som har fungert som heilagjeng gjennom hele prosessen og løftet meg opp og videre de gangene motet kunne svikte. Særlig takk til Charlotte Holmedal Gjelstad og Lars Kristian Holmedal Gjelstad for sene kvelder med diskusjon, gjennomlesing og korrektur, og ellers hjelp til alt av stort og smått.

Denne oppgaven dediseres min kjære ektemann, Joakim, som dessverre døde av hjernekreften glioblastom før jeg rakk å fullføre. Motivasjonen, viljen og pågangsmotet han alltid hadde, har jeg tatt til meg og brukt aktivt i arbeidet mitt. Sammen startet vi prosessen med å utforske mulighetene ved persontilpasset behandling og presisjonsmedisin for pasienter med uhelbredelig hjernekreft. Hans store smil da jeg spurte om jeg kunne få skrive oppgaven om presisjonsmedisin og glioblastom kommer jeg alltid til å bære med meg i hjertet.

Min kjære Joakim – denne er for deg.

*«Det trengs mer forskning og innovasjon. Mitt håp ligger i forskningen, i at ny teknologi kan gi bedre behandling.»* Joakim Marstrander, TV2 Nyhetene, 05.03.21

Iselin Holmedal Marstrander

21.11.2022

## Forkortelser og begrepsforklaring

CT: Computertomografi

Insidens: Antall nye krefttilfeller i en gitt periode.

Intrakraniale: primære hjernesvulster med opphav i hjernen.

In vitro: undersøkelser i glass gjort utenfor den levende organismen i et laboratorie.

In vivo: prosedyrer eller forsøk som gjøres på levende organismer som dyreforsøk.

Kumulert insidens/dødelighet: Sannsynligheten for å få eller dø av sykdommen før 75 års alder (%). For kreftsykdom betyr det antall nyfødte barn (per 100 nyfødte) som forventes å utvikle/dø av den bestemte kreftform før 75 års alder, gitt de ikke dør av annen årsak.

LIH: Luxembourg Institute of Health

MR: Magnetisk resonans

NBTC: Hjernesvulstkonsortiet

PPF: Persontilpasset Funksjonell Profilerings

Prevalens (antall personer som lever med diagnosen): Prevalensen for en gitt kreftsykdom kan defineres som antall personer som lever med denne kreftdiagnosen. Prevalens angir antall personer tidligere diagnostisert med sykdommen, som er i live på et bestemt tidspunkt, uansett når de har fått stilt diagnosen og uansett om de fortsatt er under behandling eller betraktes som helbredet

Relativ overlevelse: Relativ overlevelse er definert som den observerte overlevelse for en gruppe pasienter delt på den forventede overlevelse for en tilsvarende gruppe personer i befolkningen, som ikke har den aktuelle kreftdiagnose, men ellers har samme karakteristiska som gruppen av pasienter med hensyn til kjønn, alder og kalendertid på diagnosetidspunktet.

Det kan tolkes som sannsynligheten for at en kreftpasient overlever hvis man ser bort fra andre dødsårsaker. Det blir rapportert 1 og 5 år etter diagnose.

## Liste over figurer

Figur 1: Insidens, relativ overlevelse og mortalitet ved hjernesvulst i perioden 1965-2015. Insidens øker og relativ overlevelse bedres mens mortaliteten er stabil. Dette kan skyldes at de fleste diagnostiserte hjernesvulstene nå er godartete. Antallet insidens har gått noe ned fra 2010 men kapittelforfatter, Dr. Petter Brandal, antar dette skyldes at ikke alle kreftmeldingene på hjernesvulster har blitt registrert hos Kreftregisteret enda (Brandal, i Schlichting, Wist (ed.), 2018).

Figur 2: Pasient med glioblastom. Bilde 1 viser kontrastladende glioblastom på MR-bilde. Bilde 2 er et lysmikroskopibilde av glioblastom (Helsedirektoratet, pakkeforløp for hjernekreft, 2015).

Figur 3: Pakkeforløp for hjernekreft (Helsedirektoratet, pakkeforløp for hjernekreft, 2015).

Figur 4: Andel nye kreftpasienter ved helseforetakene som er inkludert i pakkeforløp for hjernekreft i 2021 (Helsedirektoratet, 2022).

Figur 5: Andel pakkeforløp for hjernekreft gjennomført innen maksimal anbefalt forløpstid fra implementering 2015 og til 2021 (Helsedirektoratet, 2022).

Figur 6: Prosessen ved bruk av PFP-teknologi i behandling av glioblastom (Hjernesvulstkonsortiet, NBTC, 2022).

Figur 7: Modell, samarbeid for innovasjon i nettverk (Gjengitt etter Tidd, Bessant, 2013, s.462)

Figur 8: Prosessen fra tradisjonell medisin til presisjonsmedisin (Hays, 2022, s. 13)

Figur 9: Dagens utfordring for behandling av hjernekreft (Hjernekreftkonsortiet, NBTC, 2022)

# Innholdsfortegnelse

<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>3</b>
<b>FØRORD</b> .....	<b>4</b>
<b>FORKORTELSER OG BEGREPSFORKLARING</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE OVER FIGURER</b> .....	<b>6</b>
<b>1. INNLEDNING</b> .....	<b>8</b>
1.1. PROBLEMSTILLING.....	12
1.2. OPPGAVENS OPPBYGGING.....	12
<b>2. KONTEKSTUELT RAMMEVERK</b> .....	<b>14</b>
2.1. KREFTREGISTERET OG KREFTUTVIKLING I NORGE.....	16
2.2 HJERNEKREFT.....	17
2.3 GLIOBLASTOM.....	19
2.4 PAKKEFORLØP FOR HJERNEKREFT.....	21
2.5 HJERNESVULSTKONSORTIET (NBTC).....	25
2.5.1 <i>Persontilpasset Funksjonell Profilering (PFP)</i> .....	25
<b>3. TEORETISK RAMMEVERK</b> .....	<b>28</b>
3.1. HVA ER INNOVASJON.....	28
3.2.1 <i>Diskontinuerlig innovasjon</i> .....	30
3.2.2 <i>Innovasjoners livssyklus</i> .....	31
3.2.3 <i>Innovasjon i offentlig sektor</i> .....	32
3.2.4 <i>Innovasjon i offentlig helsesektor</i> .....	32
3.2.5 <i>Innovasjonsprosess</i> .....	33
3.2.6 <i>Innovasjonsnettverk og partnerskap</i> .....	35
<b>4. METODISK TILNÆRMING</b> .....	<b>38</b>
4.1 KVALITATIV METODE.....	38
4.2. CASE SOM FORSKNINGSDESIGN.....	39
4.3 DATAINNSAMLING.....	41
4.4 DATAANALYSE.....	42
4.5 UTFORDRINGER MED KVALITATIV FORSKNINGSMETODE.....	42
4.5.1 <i>Reliabilitet</i> .....	43
4.5.2 <i>Validitet</i> .....	43
4.5.3 <i>Refleksivitet</i> .....	44
4.5.4 <i>Translasjonell forskning innen kreft</i> .....	45
<b>5. EMPIRISKE FUNN OG ANALYSE</b> .....	<b>46</b>
5.1 AVGRENSNING AV OPPGAVENS OMFANG.....	49
5.2 PREVISJONSMEDISIN SOM INNOVASJON (PERSEPSJON).....	50
5.3 KLINISKE STUDIER.....	51
5.4 PROBLEMSTILLING OG FORSKNINGSSPØRSMÅL 1.....	53
5.2 PROBLEMSTILLING OG FORSKNINGSSPØRSMÅL 2.....	63
5.2.1 <i>Barrierer som hemmer teknologisk utvikling av persontilpasset medisin</i> .....	63
5.2.2 <i>Drivere som fremmer teknologisk utvikling av persontilpasset medisin</i> .....	66
5.3. OPPSUMMERING.....	68
<b>6. KONKLUSJON</b> .....	<b>72</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>75</b>
SKAGA, E. ET AL. (2019), INTERTUMORAL HETEROGENEITY IN PATIENT-SPECIFIC DRUG SENSITIVITIES IN TREATMENT-NAÏVE GLIOBLASTOMA, BMC CANCER, 2019; 19: 628. HENTET FRA <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593575/">HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PMC/ARTICLES/PMC6593575/</a> (14.08.22).....	78

## 1. Innledning

Oppgaven omhandler presisjonsmedisin og persontilpasset behandling som innovasjonsprosess og nettverkssamarbeid innen kreftbehandling. Den benytter seg av presisjonsmedisin og utvikling av Persontilpasset Funksjonell Profilerings i behandling av hjernekreften glioblastom som case.

Innovasjon innen offentlig helse kan ofte for dem som står utenfor forveksles med forskning utelukkende på nye behandlingsmetoder og andre kliniske studier, fremfor at små endringer som stadig dukker opp eller tilpasses kan virke inkrementelle der og da, men mulig ende opp med å bli radikale for pasientgruppen de omfavner dersom suksess.

At vi i fremtiden vil være flere eldre som lever lenge, kan bli en utfordring for helsevesenet. Blant annet vil flere få kreft i årene som kommer. Dette medfører behov for tidlig oppdagelse og behandling av kreftsykdom, som igjen fordrer økt innovasjon på kreftområdet.

Utvikling av helseteknologi og biomedisin i kreftbehandling i Norge er utstrakt, og kampen om å få godkjent forskningsmidler til prosjekter og kliniske studier tøffe. I 2021 ble Hjernestemcellekonsortiet (NBTC), også kjent som Norsk Hjernekreftnettverk, opprettet. Dette er et nasjonalt nettverk for persontilpasset behandling av hjernekreft. Formålet deres er å bidra aktivt slik at hjernekreftpasienter i Norge kan få persontilpasset behandling gjennom bruk av ny teknologi. Visjonen og ønske til NBTC er å få til et innovasjonshopp i både behandling og overlevelse for pasienter med den mest aggressive hjernekreften, glioblastom. Glioblastomer per i dag ikke kurativ og betegnes som uhelbredelig (NBTC, 2021).

Verden er stadig i endring, og vi står overfor større utfordringer knyttet til klima, energi, sult, helse og bekjempelse av fattigdom. Vi har i løpet av de siste to årene vært igjennom en pandemi som ingen kunne forestille seg konsekvensene av. Pandemien fremprovoserte et samarbeid på tvers av industrier, som resulterte i utvikling av vaksiner mot covid-19 på rekordtid. Dette er normalt medisinsk forskning og innovasjon som ellers tar årevis, hvor gjennombruddene som regel er minimale selv om man likevel tar mikrosteg fremover.



Det er mitt inntrykk at vi i samfunnet i større grad enn før, søker økonomisk vekst gjennom smarte løsninger som er innovasjonsledet, inkluderende og bærekraftig. Ta for eksempel utvikling av løsninger og skattefradrag for eiere av elbiler for å minimere utslipp og forurensing, og nye journalsystem i helsevesenet som sikrer transparens og at viktig informasjon om pasienter deles på tvers av sykehus, sykehjem eller på sikt private helseforetak. Det er etter mitt syn et behov for å se på innovasjon som en retning som også kan håndtere større samfunnsmessige utfordringer, og ikke bare som systemorientert (Mazzucato, 2018). Dette gjelder også for utvikling innen biomedisinsk teknologisk forskning og innovasjon.

I Nasjonal Kreftstrategi 2018-2022 viser Regjeringen til at det i 2016 levde mer enn 260 000 personer i Norge som har eller har hatt kreft (Regjeringen, 2018). Dette er mer enn dobbelt så mange som for kun et par tiår siden. Det er forventet at antall nye krefttilfeller vil øke i takt med befolkningen og den større andelen av eldre. Anslagsvis vil 1 av 3 nordmenn bli rammet av kreftsykdom innen de er fylt 75 år, og antall nye krefttilfeller har økt jevnt siden Kreftregisterets oppstart av registrering startet i 1951. I 2034 tilsier trenden i prognosene at over 40 000 nye krefttilfeller vil bli registrert årlig. Heldigvis overlever 3 av 4 kreftpasienter sin kreftsykdom, men det er fortsatt mange som dør. I 2016 døde 11 000 personer av kreft i Norge. Kreft er fortsatt den sykdommen som bidrar mest til tidlig død og tar flest leveår i befolkningen (Regjeringen, 2018).

Kreft er en sykdom som favner bredt, per i dag finnes det over 200 ulike former for kreft (Kreftregisteret). Dette krever mye ressurser fra helsevesenet gjennom diagnostikk, behandling, oppfølging og rehabilitering etter endt sykdomsforløp. Med fremtidens forventede økning i nye krefttilfeller, stilles det store krav til kapasitet og kompetanse i behandling samt hvordan gode og effektive pasientforløp kan sikres (Regjeringen, 2018). Helsedirektoratet slår fast at kreftpasienter har behov for forutsigbarhet og trygghet (Helsedirektoratet, 2015).

I 2014 lanserte Helsedirektoratet den nasjonale planen for implementering av pakkeforløp for kreft, og den 1. januar 2015 ble det første «Pakkeforløp for kreft» for tykk- og endetarmskreft innført. I løpet av det året, 2015, ble det etablert totalt 28 kreftformspesifikke pakkeforløp (Kreftregisteret, 2021). Innenfor de ulike pakkeforløpene behandler man pasienter med samme hoveddiagnose kreft selv om de kan ha forskjellige undergrupper av kreftsykdom. Noen mildere

varianter mens andre aggressive. Det er den primære kreftdiagnosen en pasient får som er avgjørende for hvilket pakkeforløp man henvises til.

Pakkeforløpene er et behandlingsforløp for kreftpasienter med det formål *«at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering»* (Helsedirektoratet, 2015). Dette betyr forenklet sagt at pasienter inkluderes i pakkeforløpene gjennom henvisning på bakgrunn av en begrunnet mistanke om kreft. Når man inkluderes i et pakkeforløp, er det allerede forhåndsbestemt hvor lang tid det maksimalt skal ta før pasienten gjennomgår standardisert utredning, behandling og oppfølging. Pakkeforløpet inkluderer kirurgi, strålebehandling, medikamentell behandling med cellegift, og andre former for overvåking av sykdommen samt oppfølging (Helsedirektoratet, 2015). Bruken av pakkeforløpet letter sykehusenes organisering og minimerer risiko for at enkelte pasienter forsinkes i sitt behandlingsforløp, grunnet demografiske utfordringer.

Som nevnt tidligere er en av de største utfordringene kreftomsorgen står overfor, den store økningen i antall nye krefttilfeller i årene som kommer. I tillegg til dette har vi utfordringer knyttet til økte kostnader for moderne kreftbehandling (Regjeringen, 2018). Dette trakk tidligere helseminister Bent Høie i 2018 da han uttrykte at *«[m]ålet er å sikre norske pasienter rask tilgang til ny teknologi, og man må ha gode systemer for å vurdere effekt, sikkerhet og kostnader slik at pasienter er trygge på at de mottar god og effektiv behandling»* (Bent Høie, Regjeringen, 2018).

I Nasjonal plan for kreftstrategi 2013-2017 og videreføringen av denne i Nasjonal plan for kreftstrategi 2018-2022 legges det vekt på at Norge skal bli et foregangsland innen kreftforebygging. Flere skal overleve og leve lenger med kreft i tillegg skal kreftpasienter med sine pårørende ha best mulig livskvalitet. Det er et uttalt mål for Regjeringen at Norge skal nå *«FNs bærekraftsmål innen 2030 om å redusere for tidlig død forårsaket av ikke-smittsomme sykdommer med en tredel gjennom forebygging og behandling.»* I dette er det også vektlagt behovet for å *«sikre tilstrekkelig kapasitet og kompetanse innen diagnostikk og behandling for å kunne møte den store økningen i antall krefttilfeller i årene som kommer. Kostnadskrevende ny teknologi skal innføres basert på vurderinger i systemet Nye metoder»*. Nye metoder er beslutningsorgan og prioriteringsverktøy for de regionale helseforetakene som avgjør hvilke metoder som skal tilbys i spesialisthelsetjenesten.

Med bakgrunn i ovennevnte stiller dette økte krav til forskning og utvikling av bedre teknologiske løsninger og utprøvende behandling av kreft. Det satses også på økt bruk av kunstig intelligens i kreftbehandling både innenfor patologi hvor man forsker på bruk av en kreftpasients egen kreftsvulst og de mutasjonene den kan ha. Da benyttes kunstig intelligens til å lete etter genfeil i kreftcellene på bakgrunn av gitt tumormarkører (Jasani, Huss, Taylor, 2021).

Søkelyset på behovet for innovasjon innen offentlig sektor og helse er stadig et økende tema. I Kunnskapsdepartementets Mld. St. 5, «langtidsplan for forskning og høyere utdanning 2023-2032», som ble lansert så sent som september 2022 vektlegger Regjeringen at behovet for forskning og høyere utdanning er viktigere enn noen gang sett i lys av de samfunnsutfordringene man står i og vil stå overfor.

Gjennom godkjenning og implementering av bioteknologiloven i 2020 åpnes det for i økende grad å gjennomføre biomedisinsk innovasjon og bruk av genetiske metoder.

Denne oppgaven omhandler bruk av teknologi og biomedisinsk innovasjon innen behandling av hjernekreften glioblastom. Dette er en av de mest aggressive formene for kreft. Selv om det finnes noen svært få langtidsoverlevende (jeg skriver langtidsoverlevende fordi selv disse pasienter ikke får leve lenge) er prognosene svært dystre. Det har ikke vært noen nevneverdige gjennombrudd på feltet de siste 40 år. Det man imidlertid opplever, gjennom ny kunnskap, er hvordan kreftcellene opptrer hos den enkelte pasient og at hver kreftsvulst er unik for hver enkelt pasient. Dette viser at det er et økende behov for en ny type presisjonsmedisin, en presisjonsmedisin som er persontilpasset hver enkelt pasient. Dette er en type behandling som pakkeforløpene per i dag ikke tar høyde for (Widerberg, 2021).

## 1.1. Problemstilling

Den overordnede problemstillingen er todelt og består av:

1. Hvordan ses innovasjonsprosess og nettverkssamarbeid innen presisjonsmedisin, og kan disse prosessene bidra til bredere og mer individuell behandling gjennom persontilpasset funksjonell profilering (PFP) på glioblastom enn dagens pakkeforløp for hjernekreft?
2. Hvilke drivere og barrierer fremmer eller hemmer teknologisk utvikling av persontilpasset behandling for pasienter med glioblastom?

## 1.2. Oppgavens oppbygging

Oppgavens formål og problemstilling er todelt. Den første delen av problemstillingen skal gi et bilde av hvordan medisinsk forskning og innovasjon innen behandling av glioblastom foregår per i dag, og hvilke innovasjonsmuligheter som finnes i biomedisin og bruk av PFP-teknologi for pasienter med glioblastom. For det andre vil oppgaven belyse muligheter som er blitt avdekket igjennom økt bruk og utvikling av bedre metoder og teknologi i samhandling med økt kunnskap om hvordan kreftceller opptrer og utvikler seg.

Offentlig sektor er avhengig av et nettverksorientert samarbeid med private aktører og frivillige organisasjoner for å sammen komme i møte det økte behovet for satsing på innovasjon innen helse og kreftomsorg. Oppgaven er ment som et situasjonsbilde med søkelys på kostbar biomedisinsk innovasjon. Den tar også for seg hvilke muligheter og utfordringer som opptrer som barrierer og drivere for videreutvikling og iverksettelse av ny teknologi i møte med offentlige krav knyttet til forskning og innovasjon. I tillegg til de etiske utfordringer leger og andre klinikere må ta hensyn til hver eneste dag i møte med uhelbredelige kreftsyke.

I kapittel 1 er det redegjort for behovet til forskning og innovasjon innen kreftbehandling. I kapittel 2 vil det bli redegjort for deltakere i caset, og de ulike aspektene de har med seg. Det vil også redegjøres noe for historikken til kreftutvikling og bruken av teknologiske løsninger ved behandling av glioblastom.

Kapitel 3 vil fokusere på det teoretiske rammeverket med et dypdykk på innovasjon, innovasjonsprosess og nettverksorientert innovasjon innen offentlig sektors helse- og presisjonsmedisin. Eksempelvis er deler av kreftforskning og utvikling av Persontilpasset Funksjonell Profilerings (PFP) som teknologi avhengig av innovasjon i forholdet mellom kombinert offentlig og private aktører.

Kapitel 4 består av den metodiske tilnærmingen. Dette inkluderer kvalitativ analyse med PFP som case i tillegg til dokumentanalyse samt gjennomgang av Stortingsmeldinger, Nasjonal kreftstrategi, vitenskapelige artikler, forskningsartikler, doktorgradsavhandlinger, og noe upublisert materiell. Den metodiske tilnærmingen viser en svakhet i de strenge rammene rundt medisinsk forskning og kliniske studier. I motsetning til annen type innovasjon som lett kan gjøres tilgjengelig uten å måtte forholde seg til strenge forskningskrav, politiske føringer eller etiske krav, er det ikke alltid like åpenbart med de små inkrementelle endringene som gjøres innen kreftbehandling og som ikke nødvendigvis er fullt ut synlige for andre enn klinikere og forskere, men som på sikt sammen kan medføre radikale endringer for behandling og bedre overlevelse.

I kapitel 5 gjennomgås analysen og funnene som er avdekket. Jeg vil her returnere til den todelte problemstillingen, og redegjøre for de empiriske funn. Kapittel 6 gir deretter en oppsummering med konklusjon før det kommer forslag til videre forskning innen tematikken og muligheter fremover.

## 2. Kontekstuellet rammeverk

De tidligste sporene som omhandler behandling av kreft kan dateres helt tilbake til 1600 BC. I 1895 fant og utga den tyske egyptologen Georg Ebers en egyptisk papyrusrull hvor det ble advart mot å behandle en svulst som *«er motbydelig og gjør at det bryter fram mange byller»*. På denne tiden antok man at advarselen var begrunnet med en tankegang om at det var behandlingen som tok livet av pasienten, og ikke sykdommen.

På 1600-tallet ble lymfesystemet oppdaget, og teorien om at kreft oppstod og spredte seg på bakgrunn av stivnet lymfe etablerte seg. Først på 1800-tallet ble cellene oppdaget, og så sent som i 1953 fant sir Francis Crick og James Watson strukturen på deoksyribonukleinsyre (DNA). På slutten av 1970-tallet kom oppdagelsen av onkogenet, som hadde stor betydning for gjennombrudd i å avdekke mekanismene som ligger bak utvikling av kreftsykdom. Et onkogen er *«et hvilket som helst gen som bidrar til utvikling av kreft når det er mutert til å være aktivt»* (Schlichting & Wist, 2020, 31).

Kirurgi har gjennom tidene vært – og er fremdeles – den viktigste egenskapen i behandling av ondartede svulster. Kreftkirurgien har gjennomgått store endringer opp gjennom tidene, men det er ingenting som tilsier per i dag at viktigheten av kirurgi i behandling av kreft vil endre seg med det første. Fra 1900-tallet kom stråleterapi på banen, og i 1995 var det 100 år siden Wilhelm Conrad Röntgen oppdaget det han selv kalte *«en ny type stråling»*. I 1896 oppdaget Henri Becquerel den naturlige radioaktiviteten, og i 1898 oppdaget Marie Skłodowska (senere Curie) og Pierre Curie, radium.

Allerede i 1899 beskrev de svenske legene Tor Stenbeck og Tage Sjögren om helbredelse av hudkreft ved bruk av strålebehandling. Likevel ble klinisk strålebehandling først startet i 1922. I 1934 ble det foreslått å dele opp den totale stråledosen i mindre deler, og det er denne metoden av stråleterapi som benyttes den dag i dag.

Kreftbehandling fra 1930-årene og til etter andre verdenskrig bestod, i tillegg til kirurgi, av røntgen og radiumbestråling. Medikamentell behandling av kreft og utvikling av cytostatika (også kjent som cellegift), oppstod mellom 1. og 2. verdenskrig da det ble forsket på bruk av stridsgasser. Arbeidere som jobbet med fremstilling av nitrogensennepsgass viste i undersøkelser et lavt antall hvite blodlegemer, og derfra oppstod ideen om å teste stoffet i

behandling av blodkreften leukemi. Den første pasienten som mottok denne type behandling, var ved Yale universitetet i USA i 1942 (Schlichting & Wist, 2020, 31).

I Norge ble Kristiania Radiuminstitutt etablert i 1913. Dette var den eneste institusjonen som behandlet kreftpasienter frem til etableringen av Det norske radiumhospital i 1932. Først på 1950-tallet ble Radiumhospitalet utvidet fra 70 til 400 sengeplasser, og selv om det i 1956 ble vedtatt i Stortinget at utbygging av kreftomsorgen måtte prioriteres skulle det likevel gå lang tid før neste terapienter ble etablert. Ullevål sykehus fikk en egen stråleenhet i 1972, men ingen sengeplasser. Haukeland sykehus i Bergen fikk egen kreftavdeling først i 1976. Siden dette har det blitt etablert stråleterapiavdelinger ved alle landets regionsykehus i tillegg til behandlingsenheter i Stavanger, Kristiansand, Gjøvik, Ålesund og Bodø (Schlichting & Wist, 2020, 31).

Per i dag videreutvikles Radiumhospitalet, og i 2019 startet utbygging av nytt klinikk- og protonbygg i Nye Radiumhospitalet vegg-i-vegg med det gamle. Dette skal etter planen ferdigstilles i 2024 (OUS, 2022).

Kreftutviklingen har gått fremover. Økt kunnskap om hva kreft er, og hvordan kreftceller oppstår og oppfører seg, har de siste tiårene gitt betydelig større innsikt i - og forståelse av - kreftforskning og utvikling av moderne kreftbehandling (Eikenes, 2020). I tillegg har det internasjonale fagmiljøet gjennom de siste årene kommet frem til ny og økt kunnskap som kan sies å komplisere synet på hva en kreftsvulst er, og hvordan den oppfører seg.

Eikenes trekker frem tre viktige oppdagelser knyttet til behovet for utvikling av bedre behandling:

- Oppdagelsen av at kreftceller i en svulst er *genetisk ulike*;
- Kreftsvulsten vil inneholde *både kreftceller og friske celler*;
- Kreftsvulsten *vil endre seg over tid* (og kan tilpasse seg å tåle behandling som tidligere hadde effekt, og utvikle et immunforsvar mot den gitte behandlingen) (Eikenes, 2020).

En konsekvens av dette, er at behandling av kreft i dag er mer sammensatt enn hva behandling av kreft var for kun få år siden. Det er et økende behov for mer detaljert kunnskap om en pasients kreftceller for å velge den best mulige behandlingen for den pasienten (Eikenes, 2020). Som følge av økt biologisk kunnskap om kreftceller og deres oppførsel og utvikling, har

presisjonsmedisin og persontilpasset behandling blitt mer aktuelt. En behandling som fungerer på én pasient, trenger ikke nødvendigvis å fungere på en annen selv om de har samme type kreftform. Dette skyldes ulike genetiske mutasjoner i kreftsvulstene deres.

Pakkeforløpene for kreft som er standardiserte i dag, kan gi ulike utslag for de to pasientene fordi systemet ikke er spesialtilpasset den enkelte. Følgelig kan én pasient respondere bedre enn det andre selv om begge to får akkurat samme type behandling.

Med denne nye kunnskapen, åpnes det opp for et paradigmeskifte innen moderne kreftbehandling.

## 2.1. Kreftregisteret og kreftutvikling i Norge

Det norske Kreftregisteret er et av de eldste kreftregistrene i verden. De ble opprettet i 1952 og har det nasjonale ansvaret for å samle inn data og utarbeide statistikk over kreftforekomsten i Norge. Registeret driver også utstrakt forskningsaktivitet. Alle krefttilfeller meldes til Kreftregisteret, som bearbeider dataene, sammenstiller og analyserer dem for å kunne utvikle statistikker. Kreftregisteret gir også viktige bidrag i pågående kreftforskning og måler helsetilbudet som kreftpasientene mottar (Kreftregisteret, 2022). På denne måten bygges det opp en kunnskapsbank som alt fra onkologer, forskere og annet helsepersonell involvert i kreft, kan dra nytte av i sin behandling, forskning og andre prosjekter.

Kreftregisterets årlige rapport «Kreft i Norge» avdekket at 36 998 personer i Norge fikk beskjeden om at de var rammet av kreft i 2021. Av disse var 19 684 menn og 17 314 kvinner (Kreftregisteret, 2022). De fem vanligste formene for kreft, og som står for litt over halvparten av alle nye krefttilfeller årlig, er prostatakreft, brystkreft, lungekreft, tarmkreft og hudkreft (Eikenes, 2020).

De siste 10 årene har antall nye tilfeller av kreft per år økt med nesten 7000. Selv om kreftdødeligheten samlet sett er på vei nedover, blir det stadig flere som lever med en kreftdiagnose (Kreftregisteret, 2022). Dette gir tilsynelatende et bilde av en positiv utvikling for alle kreftsykdommer sett samlet, men det er nødvendigvis ikke riktig. Bildet er mer nyansert, og det forekommer store variasjoner i prognoser og overlevelse i de ulike kreftsykdommene.



Det finnes fortsatt kreftsykdommer hvor overlevelsen er svært lav, og hvor det også har vært få til nesten ingen gjennombrudd i forskning på behandling og utvikling av medisiner.

Widerberg (Oslo Cancer Cluster, 2021) trekker frem ønske om økt overlevelse i årene som kommer, krever innovasjon på behandling av kreft. Utfordringen forskning og utvikling står overfor i dag, er å heve overlevelsen også blant de mest alvorlige kreftsykdommene. De diagnosene som er aggressive og kalles uhelbredelig fra start. Denne gruppen pasienter mottar en nedslående beskjed samtidig som de får vite om sin kreftsykdom. De kommer nok i all sannsynlighet ikke til å dø med den – de vil dø av den.

Blant denne gruppen kreftsykdom finner man svulster i sentralnervesystemet, blant annet hjernekreft og den mest aggressive kategorien for hjernekreft som rammer voksne, glioblastom.

## 2.2 Hjernekreft

Kreftlex definerer kreft i sentralnervesystemet som «*ikke entydig ettersom sentralnervesystemet omfatter en rekke svulster som har ulik opprinnelse, og dermed krever ulik behandling og innehar ulike prognoser. Et mer korrekt dekkende navn er derfor svulst i sentralnervesystemet hvorav noen må karakteriseres som kreft*» (kreftlex, 2022).

Svulster i sentralnervesystemet består som oftest av hjernesvulster, men inkluderer også svulster i ryggmarg og hjernehinne. Innen hver kategori finnes det ulike undergrupper med store forskjeller i biologi og hvordan svulstens celler oppfører seg (Brandal i Schlichting & Wist, (ed.) 2018). Hjernesvulster kalles ofte primære intrakraniale svulster, og sprer seg svært sjelden til andre organer i kroppen. Årsaken til dette er at de *oppstår i hjernen* til forskjell fra svulster som har oppstått et annet sted i kroppen med *spredning til hjernen*. Svulster i hjernen med opprinnelse fra et annet sted i kroppen, kalles sekundære hjernesvulster.

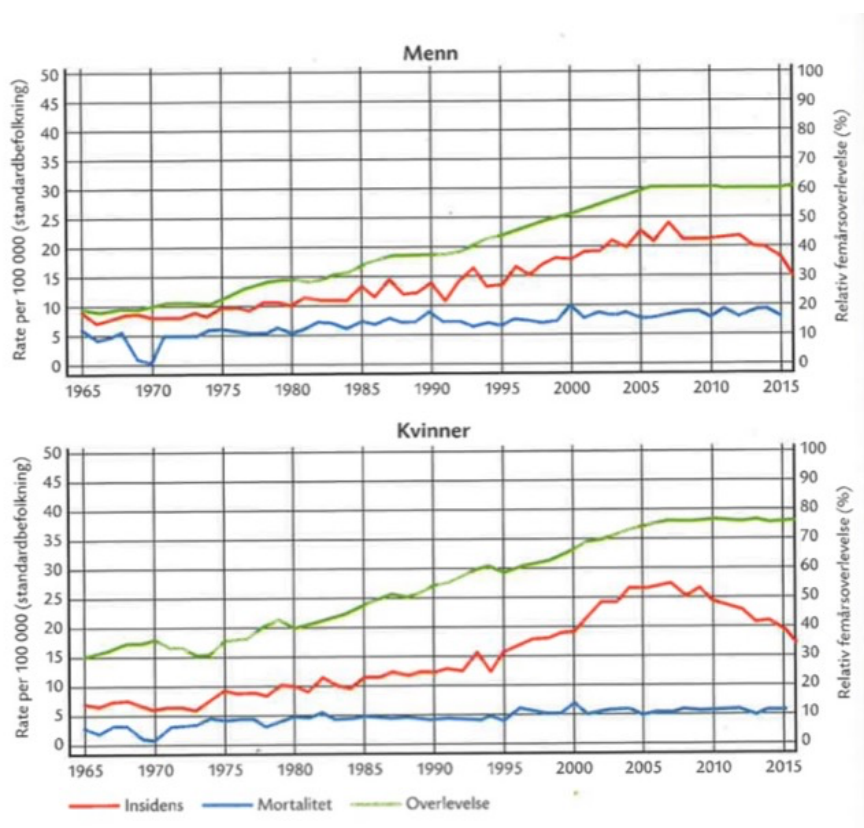
Årlig diagnostiseres det ca. 1100 nye primære svulster i sentralnervesystemet. Dette utgjør rundt 3,5% av all kreft. Figur 1 viser tall for insidens, relativ overlevelse og mortalitet ved hjernesvulster fra perioden 1965-2015 (Brandal i Schlichting & Wist, (ed.) 2018, Kreftregisteret, 2016). Grafen viser at antallet har vært jevnt økende over perioden på 50 år. Noe av årsaken til dette gjenspeiles blant annet i økt levealder, men også i bedre teknologiske billedmetoder som MR og CT for å oppdage svulstene (Brandal i Schlichting & Wist (ed.),

2018, Kreftregisteret, 2016). Tilgangen på disse metodene og behandling av stadig eldre pasienter har medført en mer aggressiv diagnostikk enn for kun noen tiår tilbake. Færre pasienter forblir dermed også udiagnostisert i forhold til tidligere år (Brandal i Schlichting & Wist (ed.), 2018).

Av de primære hjernesvulstene utgjør glioblastom den største gruppen (Brandal i Schlichting & Wist (ed.), 2018, og NBTC, 2022). De andre primære hjernekreftene er menigeom, astrocytom, hypofyseadenom, vestibularisschwannom og sekundære spredningssvulster, såkalte hjernemetastaser, men jeg vil ikke gå i dybden på dem (Kreftlex, 2022).

Litt over 200 av pasientene som årlig diagnostiseres med hjernesvulst, har denne formen for hjernekreft. Prognosene for glioblastom er varierende, og påvirkes av faktorer som alder, allmenntilstand, svulstens lokalisasjon og - i den nyere tid - også av basalbiologiske metyleringer og mutasjoner i svulstens genetik. Forenklet forstås det å være de unike egenskapene som pasientens kreftcelle og svulst har og som gjennom de siste år har fått betydning for utvikling av presisjonsmedisin (Brandal i Schlichting, Wist (ed.), 2018).

Figur 1 - Insidens, relativ overlevelse og mortalitet ved hjernesvulster fra perioden 1965-2015, Brandal i Schlichting & Wist 2018, Kreftregisteret 2016



Tabellen viser at insidens øker, relativ, overlevelse bedres mens mortaliteten er stabil. Dette kan skyldes at de fleste diagnostiserte hjernesvulstene nå er godartete. Antallet insidens har gått noe ned fra 2010, men kapittelforfatter, Dr. Petter Brandal antar dette skyldes at ikke alle kreftmeldingene på hjernesvulster har blitt registrert hos Kreftregisteret enda (Brandal, i Schlichting, Wist, 2018).

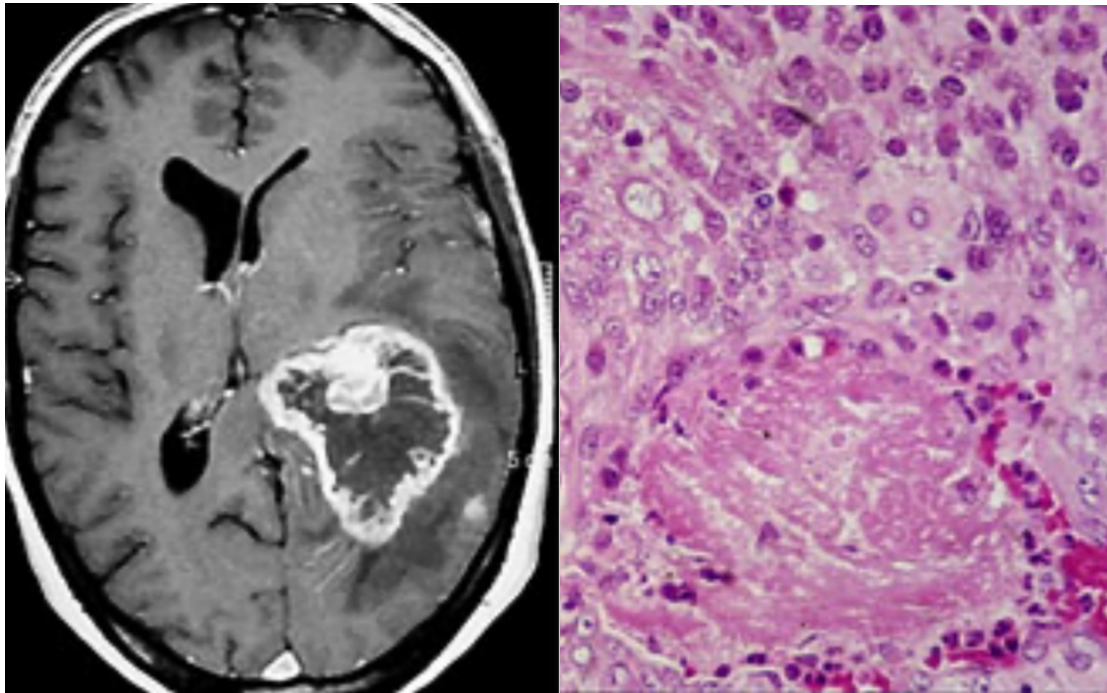
### 2.3 Glioblastom

Glioblastom (glioblastoma multiforme, GBM) er den mest aggressive formen for hjernekreft som rammer voksne i Norge (sml.snl.no/glioblastom). Kreften utgår fra gliaceller i hjernen, en type celler som fungerer som støtteceller for nervesystemet vårt. Utfordringen ved glioblastom er at kreftcellene har en tendens til å spre seg diffust i hjernevevet som kan gjøre symptombildet mer dramatisk, samt at kreften er mer raskt utviklende enn ved andre typer hjernesvulst.

Ved mistanke om glioblastom tas det CT og/eller MR med eller uten kontrastladende væske. Ved bruk av kontrastladende væske vil kreftcellene fluorisere og lettere bli synlig på bilder. Ofte vil man også se at svulsten er omgitt av et ødem, en hevelse, som for pasientene kan oppleves som trykksymptomer i hjernen. Trykksymptomene kan medføre hodepine, og

svulstens plassering kan i tillegg medføre kognitive endringer som nedsatt kraft i en side av kroppen eller endring i personlighet. Andre symptomer kan også være kvalme og epileptiske anfall. En endelig diagnostisering gjøres først etter at en vevsprøve er tatt med nødvendige spesialundersøkelser ([sml.snl.no/glioblastom](http://sml.snl.no/glioblastom), Brandal, 2018, Schlichting & Wist, 2018).

*Figur 2 – Pasient med glioblastom*



*Bilde 1 viser kontrastladende glioblastom på MR-bilde. Bilde 2 er et lysmikroskopibilde av glioblastom (Helsedirektoratet, pakkeforløp for hjernekreft, 2015).*

Behandling av glioblastom er multimodal, og inkluderer etter dagens standardforløp «pakkeforløp for hjernekreft» kirurgi etterfulgt av kombinert stråleterapi og cellegift.

Cirka 1 måned etter at denne behandlingsfasen er over, starter pasienten med cellegiftkurer som tas hver fjerde uke. Totalt mottar pasientene seks slike cellegiftkurer. Når dette er over, er pasienten ferdig med det primære behandlingsforløpet for glioblastom (Brandal, 2018, Schlichting & Wist, 2018).

Etter primærbehandlingen går pasienten inn i en ny fase. Dessverre får de fleste glioblastompasienter det man på folkemunne refererer til som tilbakefall, men faktum er at man ikke kan fjerne hele svulsten ved hjelp av kirurgi eller behandling, fordi man vet erfaringsmessig at det finnes kreftceller lenger ut i hjernevevet enn det som kommer frem på

MR eller som kirurgen kan se under en operasjon. Glioblastom er kjent for at kreftcellene har en infiltrerende voksemetode inn i friskt omkringliggende vev i hjernen. Det korrekte er derfor å si at man ser at restsvulsten og kreftcellene har startet å bevege på seg, og vokser på nytt. Dette vil igjen mest sannsynlig medfører en ny runde med kirurgi og/eller behandling med enten cellegift og/eller ulike stråleterapier.

## 2.4 Pakkeforløp for Hjernekreft

Pakkeforløpet for hjernekreft er basert på resultatene etter «STUPP-protokollen». I 2000-2002 ledet den sveitsiske onkologen Roger Stupp ved Universitetet i Zürich en internasjonal studie gjennom et europeisk-kanadisk samarbeid om bruk av cellegiften Temozolomide samtidig som pasienter undergikk strålebehandling (Stupp et al., 2005). Studien inkluderte 573 pasienter med nyoppdaget glioblastom fra 85 institusjoner i 15 land i alderen 18-70 år med en gjennomsnittsalder på 56 år.

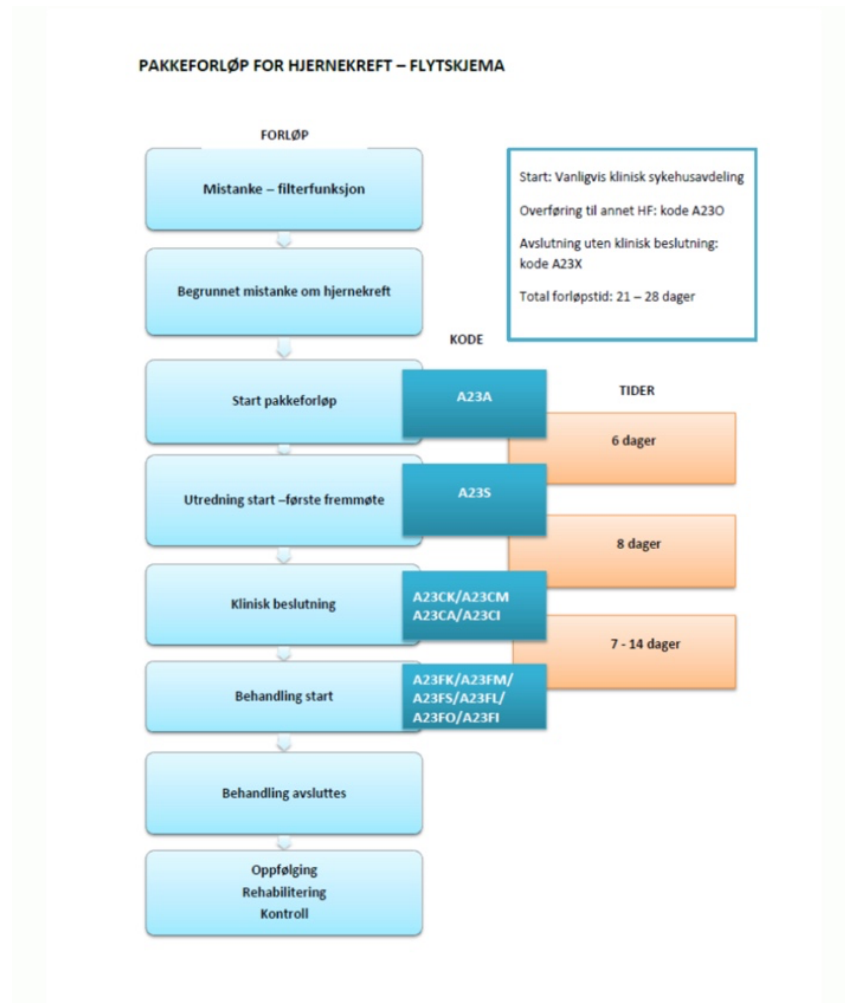
Omtrent halvparten av de inkluderte pasientene i den randomiserte studien mottok strålebehandling alene (286 pasienter), mens den resterende halvparten (287 pasienter) mottok strålebehandling i kombinasjon med cellegift. Resultatene av studiene er det første innovasjonshoppet innen behandling av glioblastom, hvor median overlevelse økte signifikant for gruppen som mottok cellegift samtidig som strålebehandling.

Da studien gjennomførte en oppfølging av pasientgruppen 28 måneder etter behandling var 480 (84%) av de totalt 573 pasientene døde. Median overlevelse hadde dog økt med et gjennomsnitt på 2.5 måneder. Gruppen som mottok kombinert strålebehandling og cellegift gikk median overlevelse opp til 14.8 måneder og 12.1 måneder for gruppen som mottok strålebehandling alene. For overlevelse i to år fra diagnostidspunktet var forskjellen på hele 26.1% i overlevelse for gruppen som mottok kombinert strålebehandling og cellegift. mot 10.4% total overlevelse for gruppen som mottok strålebehandling alene. Studien var i så måte vellykket, men er også det siste innovasjonshoppet i behandling som har påvirket total overlevelse for glioblastompasienter (Stupp et al. 2005).

Som nevnt i kapittel 1 ble pakkeforløp for hjernekreft innført i 2015. Med total forløpstid menes tidspunktet fra når en pasient henvises spesialisthelsetjenesten eller sykehus for mistanke om

hjernekreft til pakkeforløpet er igangsatt (som oftest igangsettes ved kirurgisk operasjon for å få bort mest mulig av svulsten og avlaste hjernen i de tilfeller hvor dette er mulig).

Figur 3 – Oversikt over Pakkeforløp for Hjernekreft, Helsedirektoratet, pakkeforløp for hjernekreft, 2015.

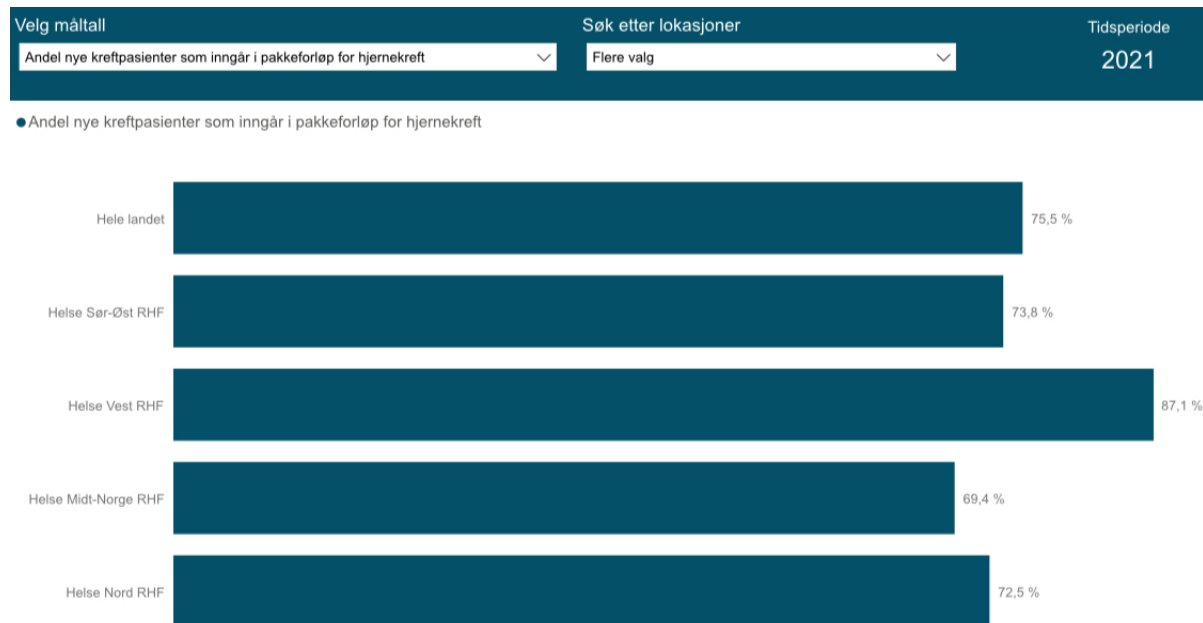


Helsedirektoratets uttalte mål er at 70 % av alle pasienter med nyoppdaget hjernekreft, skal inn i pakkeforløpet.

Figur 4 viser prosentandel av nye kreftpasienter som inngår i pakkeforløp for hjernekreft for 2021 (Helsedirektoratet). Det meldes at målsettingen om 70 % inkludering først ble oppnådd i 2020, men at gjennomføring med maksimaltid (28 dager) for samme gruppe er oppnådd for hele perioden 2016-2021 etter innføring av pakkeforløpet om man trekker fra manglende innrapporteringer som kan ha medført til lavere prosentandel i starten. I tillegg ligger det i

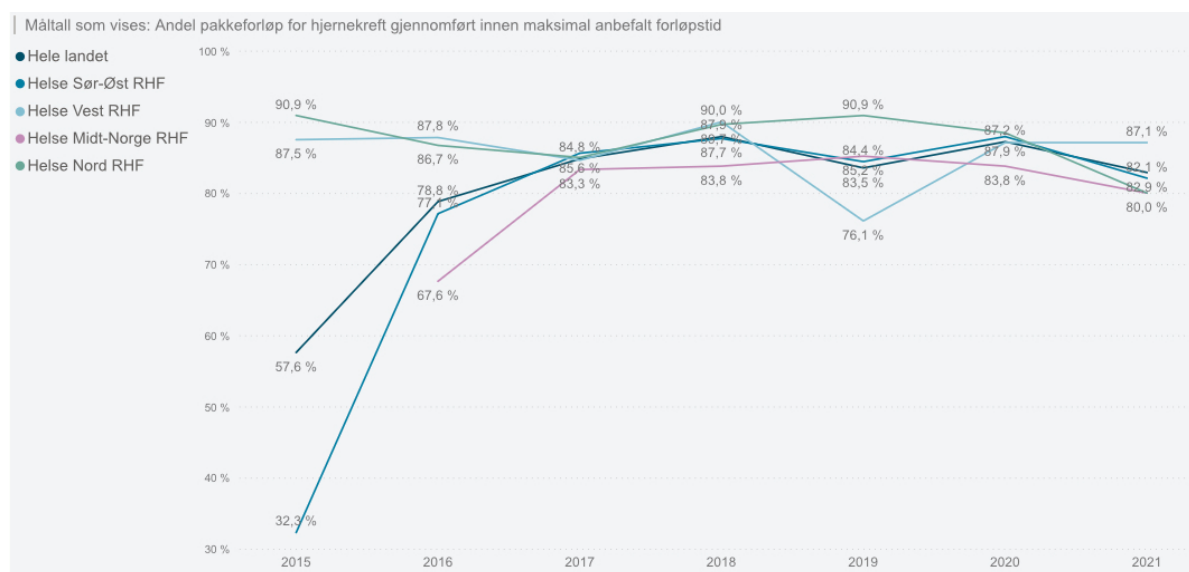
pakkeforløpet frister over hvor lang tid det maksimalt skal gå før en pasient mottar former for oppfølging og/eller behandling eller rehabilitering.

Figur 4 – Andel nye kreftpasienter ved helseforetakene som er inkludert i pakkeforløp for hjernekreft i 2021 (Helsedirektoratet, 2022).



I figur 5 kommer det frem andel av pakkeforløp som er gjennomført i henhold til de fastsatte fristene, beregnet fra igangsettelse av pakkeforløpene fra 2015 til og med 2021. Grafen er fordelt på de ulike helseforetakene med en felles kurve for gjennomsnittet nasjonalt. Her fremkommer det en variasjon mellom Helse Nord RHF og Helse Vest RHF i 2019, men det kan skyldes befolkningstetthet, til hvilket helseforetak pasienter har tilhørighet til og innrapportering.

Figur 5 - Andel pakkeforløp for hjernekreft gjennomført innen maksimal anbefalt forløpstid fra implementering i 2015 og til 2021 (Helsedirektoratet, 2022).



Sammenlignes figur 1, 4 og 5 fremkommer det at til - tross for god inkludering i pakkeforløpet for hjernekreft - er ikke dødeligheten for hjernekreftpasienter gått ned. Dette understreker behovet for persontilpasset behandling i et håp om å finne den best mulige behandlingen for den enkelte pasient og kreftsvulst. Denne bakgrunnen legger det kontekstuelle rammeverket for denne oppgaven.



## 2.5 Hjernesvulstkonsortiet (NBTC)

Hjernesvulstkonsortiet (NBTC), ble opprettet i 2021 etter en grunnbevilgning fra Kreftforeningen, men har siden også mottatt midler fra Hjernesvulstforeningen (NBTC, 2022). Konsortiet er et nasjonalt nettverk for persontilpasset behandling av hjernekreft bestående av fagpersonell fra universitetssykehus i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø, Universitetet i Bergen, NTNU og Kreftregisteret.

Konsortiet samarbeider tett i partnerskap med Hjernesvulstforeningen og Kreftforeningen. Formålet bak etableringen av NBTC er å styrke det nasjonale samarbeidet mellom forskningsinstitusjoner og sykehus. Fremfor at forskere og klinikere sitter på hver sin avdeling på hvert sitt forskningsinstitutt eller sykehus, er tankegangen nå at disse skal samarbeide og i større grad bidra til informasjonsdeling som kan komme pasienter med hjernekreft til gode (NBTC, 2022).

NBTC arbeider aktivt innen presisjonsmedisin med å bringe en ny innovativ teknologi for persontilpasset medikamentscreening og analyse av kreftvev til Norge. Denne nye teknologien kalles Persontilpasset Funksjonell Profilerings, forkortet PFP (NBTC, 2022). Utvikling av innovative løsninger og teknologi i behandling av kreftpasienter er både tidkrevende og kostbart. Videre fordrer et nettverkssamarbeid klare retningslinjer om eierskap, ansvar og datalagring i tillegg til det rent behandlingstekniske (studietur til Luxembourg mai 2022).

NBTC påpeker selv at dagens standardbehandling og pakkeforløp for kreft ikke er suksessoppskriften til best mulig behandling for *alle* pasienter. Det vil være nødvendig med økende bruk av persontilpasset behandling, utvikling av PFP-teknologi i bruk på pasienter med glioblastom i første omgang. Dette er særlig viktig fordi denne pasientgruppen har de dårligste prognostiske utsiktene og med en kreftvariant som kan utvikle seg raskt over svært kort tid.

### 2.5.1 Persontilpasset Funksjonell Profilerings (PFP).

Det har vært store fremskritt i forståelsen av hvordan kreftsvulster dannes og hvordan de utvikler seg. Vi vet også mye om hvilke mutasjoner i arvestoffet vårt som karakteriserer svulstene (NBTC, 2022). Tanken bak Persontilpasset Funksjonell Profilerings er målrettede medikamenter mot disse mutasjonene i en bestemt undergruppe, som pasienter med residiv glioblastom, og som kan føre til gode behandlingseffekter. Dette vil imidlertid ikke gjelde alle

pasienter. Kreft er en kompleks og heterogen sykdom og bruken av presisjonsmedisin fortsatt relativt ny, det vil ta tid å utvikle presisjonsmedisin som fungerer for alle kreftpasienter.

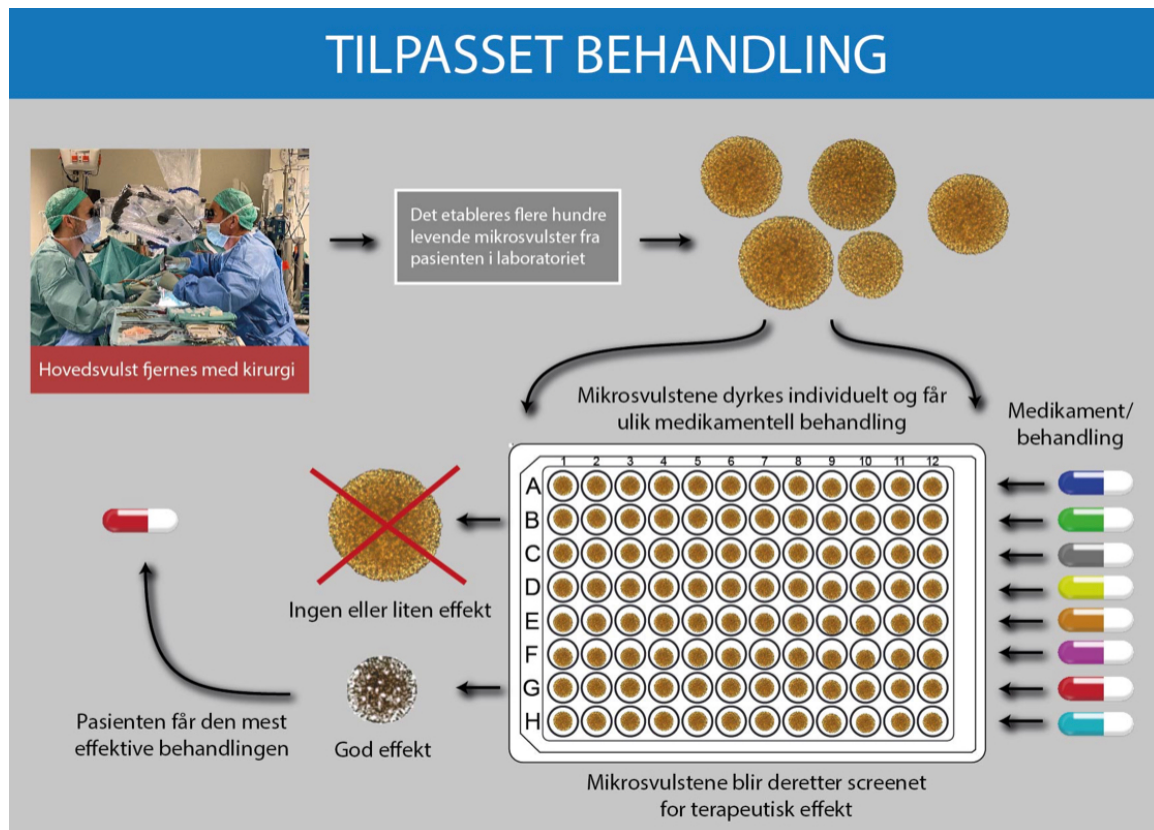
Hver kreftsvulst inneholder kreftceller med ulike biologiske egenskaper. Det er nettopp dette som gjør at kreft kan omtales som en heterogen sykdom. De biologiske egenskapene varierer fra pasient til pasient, men også innenfor pasienter med samme kreftdiagnose, som for eksempel ved glioblastom. Den kunnskap som forskere og onkologer besitter i dag viser at kreftsvulsten kommuniserer med normalt vev. Graden av denne kommunikasjonen varierer imidlertid fra pasient til pasient. Noen pasienter har ulike mutasjoner eller genetiske og arvelige predisponenter som gjør at akkurat deres kreftceller opptrer mer aggressivt enn andre. Dette er en av grunnen til hvorfor det er så viktig at det utvikles metoder hvor behandlingen tilpasses hver enkelt pasient (NBTC, 2022).

Tanken bak PFP-teknologien er at det gjennom bruk av mikroskop vil være mulig å se de ulike «lagene» i en svulst, og at man vil kunne printe en 3D-kopi av disse i dybden. Det utvikles et hundretalls levende mikrosvulster i laboratoriet, såkalte kreftorganoider, som etterligner både vekstmønster og cellestrukturen til pasientens svulst (NBTC, 2022).

Deretter gjennomføres ulike screeninger og analyser med en rekke medikamenter for å kartlegge og avdekke svulstens egenskaper. Dette gir en todelt analyse; en genomisk analyse på den ene siden og en profilering på den andre. Resultatene fra disse analysene og screeningen vurderes av et tverrfaglig panel bestående av kirurger, onkologer, patologer, farmakologer og kreftbiologer før en endelig beslutning om behandling tas.

Genomiske analyser i dag er svært krevende, og det tar opp mot seks uker å få et prøvesvar. Tanken er at denne ventetiden kan kortes ned til to-tre uker ved bruk av teknologi. På samme tid vil også denne utviklingen bidra til å fristille menneskelig arbeidskraft til å analysere andre oppgaver, enn å overvåke og følge med screeningen. Målet med behandling for alle pasienter med glioblastom er livsforlengelse sammen med god livskvalitet (Brandal i Schlichting & Wist, 2018).

Figur 6 - Prosessen ved bruk av PFP-teknologi i behandling av glioblastom (Hjernesvulstkonsortiet, NBTC, 2022).



### 3. Teoretisk rammeverk

Det teoretiske rammeverket er bygget rundt presisjonsmedisin og persontilpasset behandling med fokus på innovasjon innen offentlig helsesektor, innovasjonsprosesser, og en nettverksorientering hvor forskning og utvikling skjer i samarbeid mellom det offentlige helsevesenet, private aktører og frivillighet.

#### 3.1. Hva er innovasjon

Innovasjon kommer fra det latinske ordet *inovare* som kan oversettes til *å lage noe nytt* (Tidd, Bessant, 2017). Definisjonen av hva innovasjon er kan variere ut fra forståelse og tolkning. Det viktigste er å ikke sammenblende innovasjon med oppfinnelser, men å fullføre behovet for og å utnytte ny kunnskap (Tidd, Bessant, 2017). Fagerberg trekker frem at innovasjon ikke er et nytt fenomen. Forskning på innovasjon som bakteppe også for økonomisk tankegang som tidligere omhandlet kapitalakkumulering og markedsforståelse har nå spredt seg til å forstå innovasjon som en rolle i økonomisk og sosial endring gjennom de siste tiår (Fagerberg, 2013).

Mens oppfinnelse kan defineres som *«den første forekomsten av en idé til et nytt produkt eller en prosess, er innovasjon det første forsøket på å gjennomføre det i praksis»* (Fagerberg, 2013). I enkelte tilfeller kan det være utfordrende å skille de to fra hverandre, blant annet innen bioteknologi. Biomedisinsk forskning og innovasjon kan ta år og i noen tilfeller flere tiår. Oppfinnelser kan utvikles og tas i bruk relativt raskt nesten hvor som helst, skjer stort sett innovasjon i firmaer eller andre type organisasjoner, som sykehus (Fagerberg, 2013).

Lange forsinkelser mellom oppfinnelse og innovasjon kan ha å gjøre med at det i mange tilfeller kan mangle noen eller alle forutsetninger for kommersialisering (Fagerberg, 2013). Dette er et velkjent fenomen innen Start-Ups og gründervirksomheter hvor mangel på ressurser, erfaring og kompetanse medfører at kommersialisering blir en utfordring som igjen gjør at det er enklere å selge seg ut eller la seg bli kjøpt opp av større og mer erfarne aktører.

En annen faktor som bidrar til komplikasjon er mellom de to er at både oppfinnelse og innovasjon er kontinuerlige prosesser (Fagerberg, 2013). Kline og Rosenberg (1986) formulerer det slik:

*Det er en alvorlig feil å behandle en innovasjon som om den var en veldefinert, homogen ting som kan identifiseres som å komme inn i økonomien på et presist tidspunkt – eller bli tilgjengelig på et presist tidspunkt... Faktum er at de fleste viktige innovasjoner går gjennom drastiske endringer i løpet av livet – endringer som kan, og ofte gjør, totalt forandre deres økonomiske betydning. De påfølgende forbedringene i en oppfinnelse etter dens første introduksjon kan være veldig mye viktigere, økonomisk, enn den opprinnelige tilgjengeligheten av oppfinnelsen i sin opprinnelige form (Kline og Rosenberg 1986:283).*

Innovasjon er også drevet av evnen vår til å se sammenhenger og å oppdage muligheter for så å utnytte dem på best mulig måte (Tidd & Bessant, 2013, 5). Det handler ikke utelukkende om å måtte finne nye markeder, det kan like gjerne omhandle nye metoder innenfor allerede etablerte.

Det vi tenker på som en enkelt innovasjon er derfor ofte et resultat av en langvarig prosess som involverer mange sammenhengende innovasjoner. Dette er en av grunnene til at mange studenter innen teknologi og innovasjon finner det naturlig å bruke et systemperspektiv fremfor å fokusere utelukkende på individuelle oppfinnelser eller innovasjoner.

Andre tilnærminger til forståelse av definisjon av innovasjon er innovasjon som multidisiplinær og som omfavner både det sosiale, økonomiske og teknologiske.

## 3.2 Typer av innovasjon

Det finnes ulike typer for innovasjon innenfor ulike sektorer. Den største forskjellen er inkrementell innovasjon og radikal innovasjon. Inkrementell innovasjon omhandler å gjøre det vi gjøre, bare bedre mens radikal innovasjon omhandler noe helt annerledes og nytt.

For å finne ut hvilken type innovasjonsaktivitet man ønsker å belyse kan man benytte seg av en modell for kartlegging av innovasjonssfæren (Francis, D., Bessant, J (2005), Targeting innovations and complications for capability development, Tidd, Bessant, 2013, s. 28). Modellen består av de fire P-ene produkt, posisjon, prosess og paradigme, og viser det potensielle rommet for innovasjon som en organisasjon kan operere i. Modellen kan brukes til å se på en organisasjons innovasjonsprosjekter – og være en bidragsyter til å se hvilken retning det vil ta i fremtiden. Har man i utgangspunktet fokus på et produkts eller en innovasjonsprosess kan det da åpne opp for om det muligheter for å utforske mer rundt innovasjon innen posisjonering (Tidd, Bessant, 2013, s. 27-28). Modellen kan også brukes til å utforske om man ønsker å definere et nytt paradigme eller en ny forretningsmodell for å tilpasse seg markedet man opererer eller ønsker å operere i.

### 3.2.1 Diskontinuerlig innovasjon

Mesteparten av tiden foregår innovasjon innen et sett med regler som er tydelige og klart definerte. Partene som er involvert, foretar innovasjon ved simpelthen å gjøre det de gjør bare på en bedre måte (Tidd & Bessant, 2013). Enkelte håndterer dette arbeidet enkelt og effektivt, men skulle man føle det krevende, er reglene og rammeverket uansett satt. De må aksepteres «as is» og kan ikke endres på.

I noen enkelttilfeller forskyves imidlertid rammeverket og følgelig vil reglene endres. Et eksempel som kan benyttes her er utvinning av isblokker i USA på 1880-tallet. Det var en høyst lukrativ bransje hvor man hogget store isblokker nord i landet og sendte ned til de varmere Sørstatene som brukte isen for å oppbevare mat. Men samtidig holdt den unge forskeren Carl von Linde på med utvikling av kunstig is, og det var ikke lenge før dette var en realitet og behovet for isblokkene fra nord ikke lenger var tilstede.

Slike endringer bidrar til å redefinere grenseforholdene og «spillereglene». Det åpnes opp for nye muligheter, men utfordrer også de eksisterende partene i spillet til å omdefinere hva de gjør i lys av de nye forholdene. Dette er et sentralt tema innen Schumpeters originale teori om innovasjon. Han så på dette som en involverende prosess av «kreativ destruksjon». Endringene som er knyttet til dette kan være gjennom fremvekst av ny teknologi eller via et nytt marked med nye karakteristikk og forventninger (Tidd, Bessant, 2013, s. 33).

### 3.2.2 Innovasjoners livssyklus

Muligheter for innovasjon endrer seg over tid. Innen nye bransjer som bioteknologi er det stort rom for eksperimentering rundt både produkt- og tjenestekonsepter. I mer modne bransjer er tendensen å fokusere mer på prosessinnovasjon eller posisjonering. Kommersielle aktører er stadig på jakt etter mer kostnadsreducerende og fleksible leverings- eller innkjøpsmetoder for å effektivisere virksomheten. Likelydende er aktører stadig på jakt etter nye markedssegmenter og flere markedsandeler å selge sine produkter i (Tidd & Bessant, 2013, s. 42).

I sitt banebrytende arbeid med dette temaet utviklet Abernathy og Utterbach en modell som beskriver dette mønsteret i tre faser. I utgangspunktet, under de diskontinuerlige forholdene som oppstår når ny teknologi og/eller markeder dukker opp, starter en «flytende fase» hvor det er høy usikkerhet langs to dimensjoner; målet – hvordan skal den nye konfigurasjonen være, og hvem vil ha den. Og, det tekniske - hvordan skal man utnytte ny teknologisk kunnskap for å skape og levere dette? (Tidd & Bessant, 2013, s. 42).

Ingen vet hva den "riktige" konfigurasjonen av teknologiske midler og markedsbehov vil være. Prosessen vil derfor kreve omfattende eksperimentering (akkompagnert av mange feil) og rask læring av en rekke aktører, inkludert mange nye gründerbedrifter. Gradvis begynner disse eksperimentene å konvergere rundt det de kaller et "dominant design", og det er da arbeidet med å sette opp spillereglene begynner. Dette steget representerer en konvergens rundt den mest populære (ikke nødvendigvis den mest teknologisk sofistikerte eller elegante) løsningen til den nye konfigurasjonen. Nå blir prosessen stadig mer trendy og innovasjonsalternativene blir stadig mer spesifisert og kanalisert rundt et kjernesett av muligheter. Denne fasen er det Dosi kaller en "teknologisk bane". Det blir etter hvert vanskeligere å utforske utenfor dette rommet ettersom entreprenørregelens interesse og ressursene som bringer i økende grad setter søkelys på muligheter innenfor den dominerende designkorridoren.

### 3.2.3 Innovasjon i offentlig sektor

I Stortingsmelding (Meld. St. 30 (2019-2020)) benyttes OECDs definisjon ved definering av innovasjon i offentlig sektor. Denne lyder; «*[i]nnovasjon i offentlig sektor kan være en ny eller vesentlig endret tjeneste, produkt, prosess, organisering eller kommunikasjonsmåte. At innovasjonen er ny, betyr at den er ny for den aktuelle virksomheten, den kan likevel være kjent for og iverksatt i andre virksomheter*» (Meld. St. 30, 2019, OECD, 2018).

Innovasjon er å iverksette noe nytt, som skaper verdi for innbyggerne og samfunnet (Meld. St. 30, 2019). Innovasjon i offentlig sektor er på ingen måte et nytt politisk fenomen, den har derimot de siste årene kommet i økende grad på dagordenen. Som forskningsfelt er derimot innovasjon relativt nytt. En gjennomgang utført i 2016 avdekket at over halvparten av studier på innovasjon innen offentlig sektor var publisert først etter 2010 (Meld. St. 30, 2019, De Vries et al., 2016). Cunningham (2016) trekker i sin casestudie av innovasjon innen helsesektoren frem fenomenet med hvordan innovasjon, ikke bare innen helsevesen, men for offentlig sektor ikke oppfattes på samme måte som innovasjon i privat sektor.

Innovasjon i offentlig sektor må forholde seg til politisk styring og rammeverk, krav til rapportering og sårbarhetsanalyser. Behovsanalyser før det bevilges midler gjennom offentlige budsjetter og økt krav til rapportering av kost/nytte. I det private markedet er det mye friere, men også preget av et krav til inntjening og profitt mer enn i den offentlige sektoren.

### 3.2.4 Innovasjon i offentlig helsesektor

Innovasjon innen offentlig helsesektor generer ikke profitt, men det kan påvirke livskvaliteten vår. Gode ideer som er godt implementerte, kan for eksempel bidra til fremvekst av verdifulle tjenester og til effektivisert levering. Dette er særlig viktig i en tid hvor pressede budsjetter og politisk styring må tas med i betraktningen (Tidd & Bessant, 2013, 5).

Det er mange muligheter for innovasjon innen den offentlige helsesektoren, og da gjerne i form av for eksempel prosesser eller policy med implementering av nye behandlingsmetoder eller nye datasystem. Teknologi har gjerne en nøkkelrolle i utvikling av nye radikale alternativer. Et



eksempel Tidd og Bessant trekker frem som viser dette, er Karolinska Sjukehuset i Sverige. De klarte å gjøre radikale endringer ved levering av sine omsorgstjenester, både ved hyppigheten, kvaliteten og effektiviteten til tjenestene, ved hjelp av teknologi. Ventelister ble kuttet med 75 % og kansellering med 80 %, alt igjennom innovasjon (Kaplinsky, R., F. Den Hertog og B. Coriat, 1995, *Europe's Next Step*, London, Frank Cass i Tidd & Bessant, 2013). Slike innovative «gjennombrudd» hvor teknologi er tatt til bruk i helsesektoren, er også sett ved levering av helsetjenester i India og i Storbritannia.

Et eksempel på innovasjon i offentlig helsesektor er kombinasjonen av kreftbehandling med palliativ (lindrende) behandling. Dette ble utarbeidet i Orkdal allerede i 2013 etter at lovende studier fra Boston, USA, viste god effekt hos alvorlig lungekreftsyke som hadde kort forventet levetid igjen. Fokuset i Orkdal var å tilby kreftpasienter behandling nærmere hjemmet, og de startet med å utrede også fysiske og/eller psykiske plager. Det har tidligere ikke vært tradisjon for å kombinere disse to behandlingsformene hos alle kreftavdelinger i Norge, men i Orkdal opplevde de gode resultater på økt livskvalitet hos pasientene (Helse Midt-Norge, Helse Sør-Øst, Helse-Nord, Helse Vest, 2019).

### 3.2.5 Innovasjonsprosess

Tidd uttrykker at «*[h]vis innovasjon er en prosess, må vi ta høyde for utfallet av den prosessen*» (Tidd & Bessant, 2013). Av dette kan vi utlede at om vi bare forstår deler av innovasjonsprosessen, vil adferden vi bruker når vi administrerer den, sannsynligvis bare være delvis nyttig. Selv om motivet bak er velment og utført.

Tidd og Bessants modell på innovasjonsprosess (2013, s. 59-60) ser på innovasjon som en generisk aktivitet som assosieres med overlevelse og vekst hvor det er en felles underliggende prosess i alle organisasjoner. Modellen består av fire elementer:

1. Søk – hvordan kan vi finne muligheter for innovasjon?
2. Selekttering – Hva skal vi gjøre og hvorfor?
3. Implementering – Hvordan skal vi få det til å skje?
4. Innovasjonens verdiskaping – hvordan skal vi få fordelene?

Utfordringen enhver organisasjon vil møte i en innovasjonsprosess, er hvordan finne gode løsninger for å håndtere prosessen på best mulig måte samtidig som gode løsninger knyttet til fornyelse sikres.

Ulike omstendigheter fører til ulike løsninger, og for presisjonsmedisin og utvikling av persontilpasset kreftbehandling stilles det tunge krav til formell FoU, patentsøk og kliniske studier. I tillegg til dette, må innovasjonsprosessen også håndtere politiske og regulatoriske hensyn (Tidd & Bessant, 2013, s. 60).

Til tross for ulike krav og påvirkning, forblir det underliggende mønsteret av faser i innovasjoner konstant. Tidd & Bessant (2013) synes å foreslå at det også kan ligge noe felleskap rundt prosessene som administreres for å lykkes med innovasjon, og at disse positivt kan tas i bruk for å påvirke utfallet ved neste innovasjon. Disse representerer det vi kan kalle «spakene» som kan brukes til å administrere innovasjon i enhver organisasjon. Hvordan disse faktisk blir satt sammen vil derimot variere fra organisasjon til organisasjon. Dette gjelder selv om de representerer løsninger på generelle problemer som oppstår på tvers av fagområder som skal håndtere innovasjon.

Når det gjelder ledelsessynet på innovasjon, er det klart at innovasjonsledelse er en tillært evne. Problemer som oppstår underveis og som kan ses på som relativt «vanlige», må konfronteres og håndteres med et sett løsninger som er utviklet av organisasjonene selv og tilpasset deres formål og behov. Det vil med andre ord ikke være en «one size fit all»-løsning på innovasjon selv om utfordringene og problemene for innovasjon typisk er generelle av natur.

Tidd summerer det opp på følgende vis:

*«Innovasjon er en prosess for å ta ideer videre, revidere og foredle dem, veve de forskjellige trådene av "kunnskapsspaghetti" sammen mot et nyttig produkt, prosess eller tjeneste. Å utløse den prosessen handler ikke bare om sporadiske glimt av inspirasjon - innovasjon kommer fra mange andre retninger, og hvis vi skal håndtere den effektivt må vi minne oss selv på dette mangfoldet»* (Tidd, Bessant, 2018, s. 233).

### 3.2.6 Innovasjonsnettverk og partnerskap

Nesten alle innovasjoner krever en form for samarbeid med andre. Innovasjon er ikke et sololøp. Selv om det skulle være en entreprenør som finner en gylden mulighet i et marked eller om det er en etablert organisasjon er alle avhengig av å måtte forholde seg til og samarbeide i noen grad med andre (Tidd, Bessant, 2013, s. 300). Det blir stadig oftere mer aktuelt å utvikle nettverk mellom organisasjoner. Smarte firmaer og aktører har for lenge siden oppdaget verdien av å ha forbindelser til både andre organisasjoner, men også kunder for å avdekke deres behov, partnere innen logistikk for å komme opp med innovative løsninger knyttet til leveranse, forskningsinstitutter og til og med konkurrenter for sammen å kunne bygge og operere innenfor et innovativt system.

I en tidsalder hvor globale operasjoner og høyteknologisk infrastruktur som med mennesker som har høy evne til å mobilisere, bygge og lede nettverk og forbindelser, har nettverk og samarbeid blitt selve nøkkelen for innovasjon (Tidd, Bessant, 2013).

Noe av utfordringen med innovasjonsnettverk er å få dem til å organisere seg slik at leverer. Det holder ikke å etablere et nettverk for kun sosiale sammenkomster hvor man møtes, og det er det. Man må etablere en kultur, og suksessfulle nettverk innehar egenskaper som driver dem fremover. Innovasjonsnettverk kan ses på som kjerneprosess med en definert struktur med et antall påvirkninger fra nettverket. Tidd og Bessant henviser til «Spagetti-modellen» når de beskriver hvordan kunnskap flyter rundt i et innovasjonsprosjekt som er kompleks og interaktivt, vevd sammen til en form for «sosial spagetti». Ulike personer snakker til hverandre for forskjellige måte, mer eller mindre ganske så ofte, men om helt forskjellige ting. Denne kunnskapen blir flytende rundt som en utplassert måte å få innovasjon til å skje. Uansett hva vi ønsker å bygge, om det er lite eller stort, må vi forholde oss til nettverk.

Etter hvert som nettverkene også blir mer komplekse, må vi i større grad involvere parter fra utsiden og inn. Nå man så kommer dit at nettverkene har blitt store og komplekse vil antall deltakere medføre større utfordringer til å lede nettverket (Tidd, Bessant, 2013, s.301).

Kirurgene som skal operere deg må ha bistand inne på operasjonssalen. Og triller ikke portøren deg ned på rett dag og til rett tid kommer du ikke frem, og kanskje må du vente en stund på ny operasjon. Eller om sykepleieren glemmer å sjekke blodprøvene dine kan behandlingen bli satt på pause til det er gjort. Vi kan forenklet si at vi alle er en del av nettverk, både i profesjonelle sammenhenger, privat og de gangene vi er i butikken for å handle.

Et nettverk kan derfor defineres som «en kompleks, sammenkoblet gruppe eller et system».

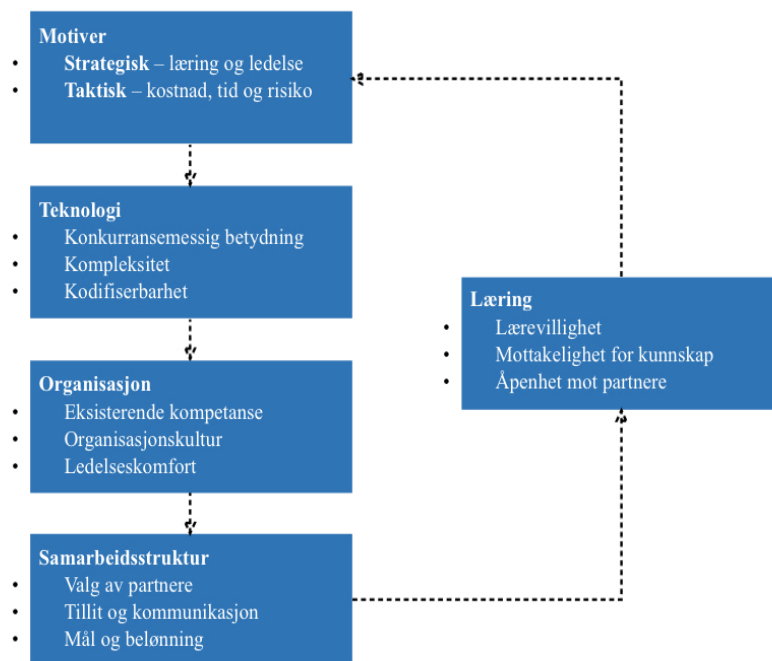
Konseptet bak innovasjonsnettverk har blitt mer populært gjennom de siste årene, muligens fordi det virker å kunne tilby mange av fordelene ved intern utvikling, men uten ulempene som kommer med et samarbeid. Enkelte hevder at nettverk er en ny hybrid form for organisasjoner som på sikt kan ta over både hierarkiske systemer og markeder, også fordi de egner seg som virtuelle i den digitale verdenen vi lever i, mens andre påstår at det kun er en forbigående form for organisering (Tidd, Bessant, 2013, s. 302).

Medlemmer i et nettverk har evnen til å påvirke de andre medlemmene på to måter. De kan enten benytte seg av informasjonsdeling med resten av nettverket, eller de kan utnytte posisjonering og maktforhold for å skape ubalanse. Posisjonering for en organisasjon innenfor et nettverk har derfor stor strategisk betydning, og signaliserer overfor de andre medlemmene makt og påvirkningsevne i nettverket.

Så hvorfor skal man da være en del av et slikt nettverk? Om det har som formål å være skjevt maktfordelt? Firmaer og organisasjoner samarbeider om innovasjonsnettverk for et årsaker. Det kan være alt fra å redusere kostnader knyttet til teknologisk utvikling, redusere risiko knyttet til utvikling og markedsinntreden eller det kan være for å fremme felles læring (Tidd, Bessant, 2013, s. 462). Uansett årsak vil forskjellige aktører ha ulike grunner for å gå inn i eller være en del av et nettverk.

I denne oppgaven brukes NBTC som casestudie, og NBTC er et nettverk bestående for det meste av fagpersonell fra ulike disipliner som jobber med hjernekreft og kreftforskning. Nettverket er også i partnerskap med pasientforeningen tilknyttet pasientgruppen de behandler. På denne måten kan kunnskap og læring deles på en bedre måte, forståelse for at alle jobber mot et felles mål men på forskjellige områder skaper økte muligheter for oppmerksomhet knyttet til arbeidet begge parter gjør, men også til å kunne gå bredere ut for å nå gjennom til nødvendige beslutningstakere for å få mer midler til innovasjon og teknologi.

Figur 7: Modell, samarbeid for innovasjon i nettverk (Gjengitt etter Tidd, Bessant, 2013, s.462)



## 4. Metodisk tilnærming

Denne casen er gjennomført med en kvalitativ tilnærming på bakgrunn av offentlig tilgjengelig informasjon om presisjonsmedisin, persontilpasset behandling og utvikling av PFP-teknologi ved behandling av pasienter med glioblastom.

Pågående medisinsk forskning er svært lukket. Det stilles også strenge krav til forskringen og forskningsarbeidet. På bakgrunn av dette, og kompleksiteten ved gjennomføring av casestudie innen medisinske prosesser, anvender oppgaven et deskriptivt design. Det innebærer utpreget dokumentsøk og analyser av tilgjengelig litteratur fra medisinsk forskning og innovasjon, rapporter fra de regionale helseforetakene, Melding til Stortinget, Nasjonal kreftplan, utdeling av midler til medisinsk forskning på PFP-teknologi og andre relevante forskningsartikler.

I tillegg til dette er nasjonale rapporter og deres rammeverk, politiske styringsdokumenter, forskningsartikler samt andre vitenskapelige artikler, studert og analysert. Jeg har deretter gjennomført en dokumentanalyse hvor de ulike artiklene sammenlignes. Dette for å konstatere om det finnes en valid fellesnevner. Ny faglitteratur innen presisjonsmedisin og persontilpasset behandling på hjernekreft fungerer som støttelitteratur i analysene som er gjort.

Jeg har også gjennomført en studietur (1-dagsreise) til Luxembourg Institute of Health («Instituttet»). Dette fordi Instituttet samarbeider med Hjernesvulstkonsortiet, og at Instituttet besitter PFP-teknologien i dag. Studieturen ble gjennomført sammen med medlemmer fra Hjernesvulstkonsortiet for å se teknologien de har utviklet, og å lære mer om den. Noe av analyse materialet er upublisert forelesningsmateriell som ble presentert under Vilhelm Magnus Symposium på Rikshospitalet i oktober 2022.

### 4.1 Kvalitativ metode

Kvalitativ forskningsmetode benyttes innen flere områder hvor man gjerne er opptatt av å belyse menneskelige miljøer og menneskelige erfaringer (Hay 2016, s.5). Kvalitativ metode egner seg i tillegg for å beskrive og analysere karaktertrekk eller kvaliteter ved medisinsk virkelighet (Malterud, 2002, s. 122).

Begrepet «forskning» brukes her for å belyse hele prosessen fra å definere et spørsmål til analyse og tolkning. Forskningsmetoden involverer flere aspekter og trinn, for eksempel

definisjon av forskningsproblemet, utvikling av hypoteser, forskningsdesign, innsamling av data og analyse for å utrede mening. Kvalitative metoder bruker teknikker for datainnsamling som skiller seg fra kvantitative metoder. Eksempelvis vil kvalitativ metode bruke dybdeintervjuer for å innhente informasjon, mens kvantitativ metode ville benyttet spørreskjemaer (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 82).

Kvalitativ metode kjennetegnes ved fraværet av én analytisk hovedretning. Vi kan gjennomføre kvalitative undersøkelser på mange forskjellige måter. Det er imidlertid viktig å ikke forveksle dette med at man kan slippe unna med hva som helst. Kvalitativ metode krever en modell for hvordan data skal samles inn, og de valgene man har tatt vil påvirke hvordan prosessen og mulighetene avgrenses på neste trinn. Ettersom kvalitativ tilnærming kan gjøres på så mange forskjellige måter, er det viktig med transparens gjennom hele prosessen. Hver av fasene må beskrives for at metoden skal lette forskningsarbeidet (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 82).

#### 4.2. Case som forskningsdesign

Ulike forskere har gjennom de siste tiårene satt sitt preg på utviklingen av casedesign, hvorav Robert K Yin (2007) er en av de mest kjente. Yin benytter seg av en svært metodisk tilnæringsmåte bestående av fem faser i casestudier; (1) problemstilling, (2) teoretiske antakelser, (3) analyseenheter, (4) den logiske sammenhengen og (5) kriterier for å tolke funnene.

Robert K Yin definerer selv casestudier som «*en empirisk undersøkelse som studerer et aktuelt fenomen i dets virkelige kontekst fordi grensene mellom fenomenet og konteksten er uklare*» (Robert K Yin 2007, s. 31, Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 199). Yin foretrekker videre å benytte teori som utgangspunkt for en casestudie. Videre trekker Yin frem at kjennetegnet ved en casestudie er at forskeren foretar omfattende og detaljert datainnsamling fra noen få enheter eller caser over en definert periode, som kan være kort eller lang. Casestudier gjennomføres som oftest ved bruk av kvalitative tilnærminger, men caseundersøkelser kan med fordel kombinere ulike metoder (Yin, 2007; Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 86).

Gerring definerer en casestudie som «*en intensiv studie av en enkelt enhet med det formål å forstå en større sak (eller lignende enheter)*», men peker også på at vi imidlertid må være

forsiktige med å blande utvalgsstørrelsen til caset sammen med kvaliteten på studieforskningen, Gerring (2004, s. 32) i Hay (2016, s. 130).

Casestudier betyr studie av enten en enkelt forekomst, et objekt eller et antall av disse med den hensikt å utforske dyptgående nyanser i det som undersøkes og eventuelle kontekstuelle påvirkninger som kan forklare disse.

Dette kan blant annet være studiet av en prosess for å bedre forstå dets utvikling, utfordringer eller problemer. Fra et akademisk perspektiv er casestudier godt egnet til å bekrefte en eksisterende teori eller for å utvikle nye forklaringsbegreper. Mest av alt er imidlertid casestudier en viktig bidragsyter til å gi detaljert analyse av teoretiske konsepter (Hay, 2016, s. 131-132).

Hay trekker frem at casestudier nok derfor kan være best kategorisert som enten en tilnærming til et forskningsdesign eller en metodikk, snarere enn en metode, (Hay 2016, 132). Dette fordi det er viktige filosofiske antakelser om forskningens natur som understøtter verdien av caseforskning. De ledende filosofiske antakelsene er at dybdeforståelse av en sak, er verdfull i seg selv uten spesifikt hensyn til hvordan fenomenet manifesterer seg i saker som ikke er studert. Denne dybden av forståelse kan dreie seg om å løse praktiske eller konkrete problemer knyttet til caset eller å utvide akademisk teori om fenomenet som studeres generelt. Alternativt begge deler.

Casestudier anses ofte for å være likeverdig med feltforskning, deltakerobservasjon, etnografisk forskning eller til og med kvalitativ forskning. Casestudieforskning kan være i skjæringspunktet mellom disse. Dette fordi casestudier kan gjennomføres både ved bruk av kvalitativ metode, kvantitativ metode eller ved en kombinasjon av metoder. Det er derfor viktig at det spesifiseres på forhånd nøyaktig hvilken type casestudie som utføres slik at kvaliteten på arbeidet blir vurdert i henhold til den metodikken som brukes (Hay, 2016, s. 131). En case kan i så måte både være et forskningsdesign og et studieobjekt (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 85).

Innen samfunnsvitenskapelig forskning er det særskilt to kjennetegn ved en case. Det første er at oppmerksomheten rettes mot det spesielle caset, og det andre at det gis mest mulig inngående beskrivelse av det aktuelle caset.



I denne oppgaven har jeg valgt å benytte meg av én enkeltcase. Dette er utviklingen av, og planene om, å bringe Personlig Funksjonell Profilering (PFP) som teknologi til Norge for å kunne behandle hjernekreftpasienter med glioblastom.

Jeg har valgt design tilpasset formålet med oppgaven og disse er ikke knyttet til rent medisinske spørsmål, men snarere prosessene rundt med tanke på innovasjon og nettverkssamarbeid. Ved bruk av offentlig tilgjengelig dokumentasjon og ellers relativt åpne forelesninger og møter innen nevroonkologi har jeg ikke vært pliktig å søke om godkjenning hos NSD. Det er ikke behandlet personsensitive opplysninger i arbeidet med casen. Hjernesvulstkonsortiet har også godkjent bruk av deres bildemateriell i oppgaven for å vise de ulike prosessene innen utvikling av PFP-teknologi.

### 4.3 Datainnsamling

Datainnsamlingen ble gjort ved å gjøre ulike søk i ulike faser av forskningen. Den første delen bestod i Nasjonal kreftplan fra Stortinget og meldinger til Stortinget fra henholdsvis Kunnskapsdepartementet og Helse- og Omsorgsdepartementet, som omhandlet kreftomsorg og innovasjon innen helsesektoren.

I fase to ble datainnsamlingen tatt ned på et mer spesifisert nivå. Innsamlingen var tettere knyttet til de nasjonale helseforetakene, som behandler kreftpasienter og deres planverk og rapporter knyttet til innovasjon og forskning på presisjonsmedisin og hjernekreft.

I fase tre ble studien konkretisert, og jeg gjennomførte en datareduksjon i hva som ble analysert. I denne fasen gjorde jeg en avgrensning rundt studiecasen og teknologien Persontilpasset Funksjonell Profilering (PFP). Det var på dette tidspunktet jeg gjennomførte en studietur sammen med medlemmer av konsortiet i mai 2022 til Luxembourg Institute of Health for å besøke PFP-teknologien der den befinner seg samt få observere hvordan deres forskning og arbeid pågår. Under besøket var det også en del møter med fagpersonell som jobber direkte med utvikling av teknologien og som følger arbeidet innen gensekvensering på glioblastomceller for å finne nye behandlingsmuligheter. Denne delen av turen bidro til kunnskapsdeling, som er en del av samarbeidet mellom NBTC og Luxembourg Institute of Health.

I fase fire gikk jeg gjennom vitenskapelige artikler, forskningsartikler, doktorgradsavhandlinger samt deltok på møter i regi av Nevroonkologisk forum og Vilhelm Magnus Symposium ved Rikshospitalet i Oslo. Dette utgjør til sammen datainnsamlingen som analysen bygger på.

#### 4.4 Dataanalyse

Analysen består av flere steg. Mens jeg i de innledende fasene hadde enorme mengder med data tilgjengelig gjennom ulike meldinger til Stortinget (blant annet Helse- og Omsorgsdepartementet og Kunnskapsdepartementet) var det i tillegg rapporter og nasjonale planer fra Helsedirektoratet samt vitenskapelige artikler og forskning. Dette skulle bearbeides og analyseres før det ble nedskalert sammen med den metodiske tilnærmingen. Den metodiske tilnærmingen spisset seg stadig mer inn mot en innsnevring rundt presisjonsmedisin og hjernekreft, før jeg var nede i biomedisinsk materie og forskning på glioblastomceller. Analysen er gjort med det formål å forstå innovasjonsprosessen i forskningen, samt viktigheten og betydningen av et offentlig-privat samarbeid for å drive innovasjon videre når det gjelder utviklingen av kreftbehandling for glioblastom.

#### 4.5 utfordringer med kvalitativ forskningsmetode

Kvalitative metoder kan åpne opp for felter med tynt kunnskapsgrunnlag eller at problemstillingen som skal utforskes er kompleks og sammensatt. Metoden er godt egnet for de studier hvor man ønsker å sette nye spørsmål på dagsorden, få frem mangfold eller nyanser. En utfordring er likevel at denne metodeformen er mer «åpen» og det vil derfor være et større behov for bevisst kritisk lesing av vitenskapelige artikler (Malterud, 2002, s. 122).

En av utfordringene jeg tidlig møtte på, men som jeg også var klar over på forhånd, er det lave antallet pasienter med glioblastom. Dette medfører at det er krevende og komplisert å sette opp kliniske studier. I tillegg har pasientgruppen svært høy dødelighet og sykdomsforløpet kan være både aggressivt og kort. Det er følgelig ikke mulig å avvente et halvt år eller ett år før inkludering i en studie. Jeg var derfor bevisst på fra start at jeg gikk bort fra en klassisk kvalitativ tilnærming med dybdeintervjuer eller fokusgrupper. Dette fordi forskningen på denne kreftformen er så kompleks og til dels smal at det ville være mer hensiktsmessig for meg, både med tanke på tid og tilganger til medisinsk forskning, å benytte meg av et deskriptivt kvalitativt design. Innen kvantitativ forskningsmetode benyttes reliabilitet og validitet som kriterier for

kvalitet. Yin (2008) brukes reliabilitet og ulike former for validitet for å avgjøre hva som er god kvalitet også på kvalitativ forskning. Guba og Lincoln (1985, 1989) mener derimot at det også må vurderes hvorvidt forskningen er pålitelig, troverdig, overførbar og bekreftbar som ytterligere mål for kvalitet av kvalitativ forskning (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 229). Reliabilitet, validitet, og refleksivitet ble derfor bærebjelker i det metodiske arbeidet slik at utfordringene jeg møtte på underveis kunne forankres.

#### 4.5.1 Reliabilitet

Et grunnleggende spørsmål i all forskning, er dataens reliabilitet (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 40). Reliabilitet knytter seg til hvilke data undersøkelsen benytter seg av og hvor nøyaktig disse er. Hvordan de er samlet inn og bearbeidet.

Det finnes ulike metoder for å teste datareliabilitet. En metode er å foreta samme undersøkelse av den samme gruppen, to ganger på to forskjellige tidspunkt. Dersom resultatene og utfallet av undersøkelsen er den samme, er det høy reliabilitet. Dette kalles også *test-retest-reliabilitet*. En annen metode er hvorvidt flere forskere undersøker samme fenomen og kommer frem til samme resultat, såkalt *interreliabilitet*. Det er sistnevnte metode som er mest aktuell å bruke i analysedelen av innsamlet data i dette casestudiet.

Reliabiliteten er forankret i god beskrivelse av casen samt en åpen og transparent fremstilling av veien gjennom forskningsarbeidet. Påliteligheten i et forskningsarbeid kan også ytterligere styrkes gjennom utarbeidelse av revisjonsprosedyrer eller ved å legge vekt på hensiktsmessige kriterier for evaluering, som omhandler validitet (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 230).

#### 4.5.2 Validitet

Validitet er hvorvidt innsamlet data er relevant (valid) og representerer formålet i casen (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2010, s. 69). Validitet sett opp mot kvantitativ forskning omhandler spørsmålet om «*vi måler det vi tror vi måler?*». Dette er betegnet som begrepsvaliditet. Man undersøker da om det er sammenheng mellom det som skal undersøkes og dataene som er samlet inn. Ifølge Johannessen, Tufte & Christoffersen (2010, s. 69) defineres

begrepsvaliditet som *«relasjonen mellom det generelle fenomenet som skal undersøkes, og de konkrete dataene»*.

En vanlig kritikk rundt casestudier er at de mangler generaliserbarhet, eller såkalt ekstern validitet (Campbell & Standley 1996; Flyveberg, 2006, Hay, 2016, s. 408). Generaliserbarhet benyttes først og fremst innen kvantitativ forskning, men innen kvalitativ forskning kan det oversettes til overførbarhet. Generaliserbarhet eller overførbarhet omhandler i hvilken grad de funn man avdekker gjennom forskning, vil være gjeldende for andre tilfeller enn det aktuelle fenomenet. Det kan tolkes som *«jo flere tilfeller teorien gjelder, jo bedre er det»*.

Selv om dette kun er én måte å se dette på, er kvalitative forskere mer opptatt av at troverdige forklaringer på det som undersøkes. Overført til presisjonsmedisin og bruk av PFP-teknologi i behandling av glioblastom, kan dette forstås slik; jo flere forskere som ser at glioblastompasienter har større nytte av å få gjennomført en gensekvensering av svulsten sin ved hjelp av teknologi (for å finne frem til det medikamentet som passer best), jo mer valid er påstanden om at persontilpasset behandling er veien å gå fremfor standardiserte pakkeforløp som man ikke vet vil fungere for den enkelte.

#### 4.5.3 Refleksivitet

Refleksivitet er en metodologisk fremgangsmåte som går ut på å overveie forutsetningene som omgir kunnskapsutvikling og som former resultatene (Malterud, 2002, s. 122). Medisinsk forskning som bruker kvalitativ forskningsmetode, må være fokusert på å lære seg betydningen av forskerens egen rolle, samt de forutsetninger og konsekvenser som er knyttet til utvalg og systematisk håndtering av materialet som foregår i en analyseprosess. Det har vært tendenser til en utbredt misforståelse om at kvalitative metoder fritar forskeren fra forpliktende struktur ettersom helhetsblikket skal fange det vesentlige. Det er likevel slik at det stilles krav til strukturert datainnsamling, og en gjennomarbeidet og veldokumentert analyse.

Dette er arbeid jeg har gjort gjennom kontinuerlig datareduksjon etter hvert som analyse materialet ble gjennomgått i fire faser:

- Politisk styring og nasjonale planverk
- Regionhelseforetakenes rapporter om forskning og innovasjon
- Vitenskapelige artikler og forskning
- Forskning knyttet til utvikling av PFP-teknologi og behandling av glioblastom

#### 4.5.4 Translasjonell forskning innen kreft

Forskningen som utføres på PFP-teknologi er for det meste translasjonell og det er derfor hensiktsmessig å ta med en kort redegjørelse om denne forskningsmetoden i dette kapitlet.

Translasjonell forskning er et begrep som brukes for å beskrive prosessen der resultatene av forskning utført i laboratoriet, brukes til å utvikle nye måter å diagnostisere og behandle sykdom på (UiO, 2020). Denne formen for forskningsaktivitet og metodikk var en utfordring i forhold til min kvalitative tilnærming til oppgavens rammer og problemstilling ettersom forskningsarbeidet bruker «biomedisinsk stammespråk», som er inngående kunnskap jeg ikke besitter. Med «biomedisinsk stammespråk» kreftcellers genetikk og hvordan de oppfører seg. Det har ingen hensikt å gå nærmere inn på basalmedisin og biologi all den tid det ikke vil være forståelig for andre enn dem med biologisk eller medisinsk bakgrunn.

## 5. Empiriske funn og analyse

Regjering og Storting ønsker mer innovasjon innen helse, men det bevilges for lite midler til å kunne utføre innovasjonsaktiviteter som enda flere kliniske studier og satsing på kostbar teknologi. Dette har blant annet medført at arbeidet med å hente teknologien til Norge tar tid, dette samme gjelder også for etableringen av PFP, samt spørsmål knyttet til hvem som skal dekke kostnadene ved innkjøp av teknologien. Er dette midler som skal hentes fra regionsykehusenes budsjetter?

Forventer det offentlige innsats fra private aktører og filantroper? Lokalene til å huse teknologien i Norge står klar, og NBTC har gjennom sitt konsortium satt sammen et nettverk med de ledende nevroonkologene, biomedisinere kirurger, patologer og andre for å sammen satse for fullt inn i det som omtales på folkemunne som «kampen mot kreft». Det er på høy tid med et bioteknologisk løft i behandling av pasienter med hjernekreften glioblastom.

En av de store samfunnsutfordringene vi står overfor er den økende andelen eldre i årene som kommer. Dette medfører et økt press på helsevesenet, som må ha evne til å håndtere flere pasienter som i fremtiden lever med sykdom. Kreft er i dag nærmest blitt en folkesykdom, og de fleste kjenner noen eller har hørt om noen som har eller har hatt kreft. Heldigvis viser statistikken for alle kreftdiagnoser at behandling av kreft går fremover og totalt overlever hele 3 av 4 i dag sin kreftsykdom. Utfordringen med å se på denne statistikken er at den ikke differensierer mellom kreftformene, noe som også kommer frem gjennom analysen av styringsdokumenter fra både Helse- og Omsorgsdepartementet, Kunnskapsdepartementet og Digitaliserings- og Moderniseringsdepartementet. Det er gjort tiltak, men for noen av de alvorligste kreftsykdommene er det fortsatt et økende og pressende behov for mer oppmerksomhet og forskning.

Det offentlige politiske styringsorgan snakker om «*målrettet samfunnsoppdrag*» innen helse, hvor det legges til grunn at digitalisering og teknologi «*er en forutsetning for å realisere pasientenes helse- og omsorgstjeneste, sikre et sammenhengende tjenestetilbud, og for å effektivisere og videreutvikle helse- og omsorgstjenesten*» (Meld. St. 18, 2018-2019).

Siden Melding til Stortinget om helsenæringen ble lansert, har vi vært gjennom to år med pandemi. I løpet av denne (pandemi)tiden løste store deler av helse- og omsorgssektoren utfordringer ved å øke bruk av digitale løsninger. Eksempelvis tilbys pasienter digitale

konsultasjoner. Deler av sektoren har også møter og samarbeid på tvers av sine disipliner, som gir synergieffekter.

I Meld. St 18 (2018-2019) uttrykkes det at Helsenæringen skal være sammen om verdiskaping og bedre tjenester. Derimot har det vært lite konkret aktivitet knyttet til flere kliniske studier og satsing på innovasjonsaktiviteter i helsenæringen. Det er videre ikke lagt opp til samarbeid med legemiddelindustrien.

Gjennom analysen kommer det frem at det offentlige som øverste styringsorgan ikke nødvendigvis har den samme forståelsen for behovet om en reell satsing på helsevesenet og økt forskning på kreftformer få overlever gjennom utstrakt forsknings- og innovasjonsaktivitet. Jeg vil komme tilbake til dette punktet når analysen presenteres under problemstillingen.

Et av de tematiske prioriteringene som tas opp i Meld St. 5 (2022-2023) - Langtidsplan for forskning og høyere utdanning 2022-2023 er nettopp helse. Det retter fokus på deltakelse i utdanning og arbeid som nøkkelen til mer rettferdig fordeling, mindre utenforskap, sterkere samfunnsengasjement og personlig frigjøring.

Samtidig som de store samfunnsutfordringene har vært kjent en stund, er de nå blitt enda mer akutte. Dette gjelder også den demografiske utviklingen mot en aldrende befolkning og sentraliserende tendenser som fører til mangel på kompetanse i deler av landet. I denne situasjonen mener Regjeringen at forskning og høyere utdanning er viktigere enn noen gang.

Vi er avhengig av forskningsbasert kunnskap og kompetanse for å forstå og løse de samfunnsutfordringene vi står overfor. Utviklingen av ny kunnskap gjennom forskning, ikke minst den langsiktige grunnforskningen, utgjør mye av grunnlaget vi står på når vi skal håndtere utfordringer og kriser. Norsk deltakelse i internasjonalt utdannings- og forskningssamarbeid er en viktig del av dette.

Ett av tre mål i prioritering for norsk forskning og utdanning i perioden 2023-2032 er «høy kvalitet og tilgjengelighet i forskning og høyere utdanning». Det pekes også på at det ikke bare er tilstrekkelig at denne kunnskapen utvikles, den må også gjøres tilgjengelig og tas i bruk. På dette området er mye ugjort. Manglende økonomisk støtte resulterer i mindre klinisk forskning, særlig på alvorlige krefttilfeller med lav overlevelse grunnet «få» pasienter. Sett i lys av FNs

bærekraftsmål, må det kunne sies at det er velferdssamfunnets ansvar også å prioritere forskning og utvikling av teknologi til behandling av krefttilfeller. Regjeringen har jo selv uttalt at Norge skal være et foregangsland innen kreftforskning, og slikt sett bør Norge også sikre bidrag inn i internasjonal kreftforskning på glioblastom. Økningen i publisert forskning har vært eksplosiv de siste tiårene, men samfunnets evne til å omstille denne kunnskapen til behandlingsformål har ikke holdt følge.

Vi trenger nyskapende og ambisiøse prosjekter der forskning kobles sammen med andre virkemidler for å løse konkrete problemer innen en gitt tidsfrist. Dette skal også være mulig, Norge deltar allerede i EUs samfunnsoppdrag gjennom ulike forskningsprosjekter innen medisin, men også gjennom bidrag til for eksempel samfunnsutfordringer knyttet til klima.

Medisinsk forskning er svært tidkrevende og stiller høye krav til nøyaktighet. Kliniske studier som gjennomføres innen presisjonsmedisin kan ikke i samme grad som andre studier teste ut mulige medikamenter eller behandlinger på allerede svært syke pasienter. Derfor benyttes det i utstrakt grad dyreforsøk på mus. Det foreligger en rekke rapporter som viser terapeutiske effekter av nye behandlingsformer i varierte dyremodeller og dyreforsøk. Etter hvert som de blir nærmere evaluert i klinikken, ser man imidlertid at de feiler og mislykkes i fase II og fase III ved kliniske forsøk. Suksessen med å behandle svulster i dyrehjerner på gnagere og en svikt i klinisk innstilling er mest sannsynlig grunnet flere faktorer, blant annet;

1. tumormodellene reflekterer ikke de biologiske egenskapene til pasientsvulstene;
2. dyrene som ble brukt, innehar ikke samme farmakokinetikk som mennesker; og
3. de etablerte svulstene reflekterer ikke den cellulære heterogeniteten som er i menneskesvulster

Viktigheten av dette er å sikre at riktige henvisninger til betydningsfulle observasjoner gjort i tidligere dager av transplantasjon av hjernetumorer. Dessverre blir dette, og den utviklingen som er gjort på dyremodeller, ofte glemt (Klein et al., 2020).

Program for offentlig initierte kliniske studier på kreftområdet (2011-2015) har som overordnet mål å øke kunnskapsgrunlaget for gode beslutninger som bedrer diagnostikk, behandling og omsorg av kreftpasienter. Et viktig redskap for beslutningstakere innen kreftomsorg er offentlig initierte kliniske studier av høy vitenskapelig kvalitet. På den måten kan de beste valgene tas gjennom god kunnskapslæring (Forskningsrådet).



Før problemstillingen og analysen vil jeg komme tilbake til kliniske studier innen presisjonsmedisin og de ulike stadiene som gjennomføres.

## 5.1 Avgrensning av oppgavens omfang

Grunnet oppgavens størrelse og omfang er den begrenset til å kun omhandle bruk av persontilpasset funksjonell profilering (PFP) som teknologi i behandling av glioblastom. Jeg vil derfor ikke gå nærmere inn på andre pågående studier på feltet som omhandler utvikling eller behandling selv om det per i dag pågår flere prosjekter og studier som omhandler presisjonsmedisin på feltet. Den er også avgrenset til å ikke omhandle rent medisinske aspekter og tar for seg en holistisk forståelse av teknologi, prosess og innovasjonsnettverk på feltet.

Kliniske studier vil kort bli redegjort for, men det vil ikke bli gått teknisk inn i dybden på hvordan disse er utviklet eller gjennomføres spesifikt knyttet opp til enten nasjonale krav eller europeiske krav i studier som innehar et internasjonalt samarbeid, slik PFP-teknologien har.

Innen helse, ses eller beskrives innovasjon ofte i forholdet til farmasi. Definisjonen til beslutningstakere (som også kan være økonomiske bidragsytere) og myndigheter er ofte knyttet til selve fokusområdet på terapeutisk verdi og kliniske fordeler. Eksempelvis større helsemessige gevinster mot akseptable risikofaktorer. Et rent «kost/nytte» perspektiv.

Presisjonsonkologi vil bringe med seg en ny og forbedret fremtid for kreftutfall. Det kan forventes forbedret prognose, som har blitt påvist i kliniske studier og som også bekreftes av ytterligere analyser. Blant annet bekrefter statistikk fra pakkeforløp fra hjernekreft at det siden implementering av pakkeforløpet ikke har blitt en bedring i median overlevelse for denne pasientgruppen.

Årlig er det ca. 200 pasienter i Norge som diagnostiseres med glioblastom. Dette relativt lave antallet pasienter målt opp mot andre kreftsykdommer kombinert med dårlig prognostiske utsikter, har som nevnt gjort det vanskelig å inkludere glioblastompasienter i rene kliniske studier. Dette er en direkte følge av sykdomsforløpet til glioblastompasienter hvor sykdomsforløpet ofte har rask og aggressiv progresjon sammenholdt med en høy andel

dødelighet i pasientgruppen. Dette gir ikke bare utfordringer knyttet til metodisk tilnærming, som omtalt i kapittel 4, men også betydelige utfordringer i å måle innovasjon og fremskritt på området.

Det har vært krevende å studere presisjonsmedisin på glioblastom og personilpasset funksjonell profilering all den tid det finnes lite forskning direkte på denne kreftformen med en ny form for teknologi. Like fullt mener jeg det er viktig, og at dette arbeidet kan bidra til økt kunnskap som kan være en bidragsyter til fremtidig forståelse for prosesser knyttet til innovasjon innen biomedisinsk forskning, og gi pasienter med glioblastom en tilhørighet i forskningsmiljø og håp.

Hjernerkeft og glioblastom står nærmest i en særstilling innen kreftforskning og behandling. Ikke har den vært høyt prioritert i forskningsøyemed, og noe av utfordring til dette kan være det komplekse bildet med å behandle kreft i hjernen. Hjernen er vårt sentralstyreorgan og kontrollrom for alle kroppens funksjoner. Kreftsvulstens lokasjon er også delvis avgjørende for prognoser og hva slags behandling en pasient kan få eller får. Enkelte pasienter med glioblastom i hjernestammen vil kunne få beskjed om at det dessverre ikke finnes annen behandling enn å gi palliativ stråling eller cellegift. Kirurgisk reseksjon og fjerning av synlig svulst på MR-bilder vil medføre en for stor risiko for andre (hjerne)skader hos pasienten, at kreftlegene og kirurger kan mene det ikke er forsvarlig å gi en viss type behandling, gitt den alvorlige underliggende kreftdiagnosen. Sagt på en annen måte kan handlingsrommet for behandling være begrenset av den hippokratiske ed, en lege er forpliktet til å verne om pasientens helse.

## 5.2 Presisjonsmedisin som innovasjon (persepsjon)

Siden 2013 har de fire regionale helseforetakene, som er Helse Øst RHF, Helse Vest RHF, Helse Midt-Norge RHF og Helse Nord RHF, utarbeidet den årlige rapporten «Forskning og innovasjon til pasientens beste – nasjonal rapport fra spesialisthelsetjenesten». Disse gir eksempler på gode prosjekter innen forskning og innovasjon i alle regionene. Synliggjøringen av resultater fra forskningen og innovasjon i spesialisthelsetjenesten illustrerer hvordan kunnskapsutviklingen bidrar til en bedre spesialisthelsetjeneste (RHF-forsk.org, 2020).

Hvordan man oppfatter presisjonsmedisin som innovasjon vil nok mest sannsynlig handle om hvilken kunnskap man besitter om medisinsk utvikling og biomedisinske prosesser. Sett utenfra

kan all presisjonsmedisin helt i en startfase av et forskningsprosjekt eller en klinisk studie inneha en viss grad av innovasjon all den tid det er et nytt fenomen innen det som forskes på.

### 5.3 Kliniske studier

I programmet KLINBEFORSK defineres tre ulike kliniske studier som:

- *Klinisk behandlingsstudie: Alle kliniske behandlings- og rehabiliteringsstudier som kan påvirke pasientforløpet til forskningsdelatekerne, og som er åpen for inklusjon.*
- *Legemiddelstudier fase I – IV: disse defineres i henholdt til det til enhver tid gjeldende regelverk (Merk her at endringer kan komme i nytt regelverk fra EU).*
- *Andre kliniske studier: defineres som en klinisk intervensjonsstudie som gjelder andre behandlingstiltak enn legemiddelbehandling (fysiske inngrep, ioniserende stråling, fysioterapi eller annen typer intervensjon)*  
(Helse- og Omsorgsdepartementet, 2017)

Kliniske studier står sentralt i oppdagelsen av nye behandlingsmetoder. Innen kreftfeltet omhandler som regel kliniske studier om utprøving av en ny behandling som for eksempel et nytt medikament. Det man ønsker å måle da er om det nye medikamentet kan fungere bedre overlevelse enn standardbehandlingen som ellers gis. Enkelte ganger kan det også omhandle bruk av diagnostiske metoder. Kliniske studier med medikament eller metode kalles for intervensjonsstudier.

Det er gjennom kliniske studier man finner ut om en behandlingsmetode fungerer eller ikke, eller om den skulle medføre utilsiktede bivirkninger (NBTC, 2022). Alle kliniske studier utføres i et laboratorium eller ved bruk av dyreforsøk. Studiene kan deles opp i tre ulike faser:

- Fase I studier hvor formålet er å undersøke om pasientene tolererer behandlingen
- Fase II studier hvor formålet er å undersøke dosetilpasning og vurdere behandlingseffekten
- Fase III studier hvor formålet er å dokumentere effekten av behandlingen på en større pasientgruppe.

Alle godkjente legemidler og medikamenter som brukes i behandling har vært gjennom alle tre fasene av kliniske studier.

Det er både ulemper og fordeler knyttet til å delta i kliniske studier. Det kan være krevende for pasienten fordi det ofte innebærer hyppigere kontroller, tester og prøver enn ellers.

Behandlingen man mottar kan også gi bivirkninger, og særlig gjelder dette nye medikamenter hvor uventede bivirkninger kan oppstå. Å få kartlagt disse er en viktig del av den kliniske studien. Fordelen med å delta i studier er tilgangen til den nyeste og mest avanserte behandlingen før den blir tilgjengelig for andre (Helsenorge, 2020). Er man deltaker i en randomisert studie vil man motta behandling basert på loddtrekning. Her er formålet til forskerne å ha en kontrollgruppe man kan måle den utprøvende behandlingen opp mot, men man er sikret den beste tilgjengelige rutinebehandlingen dersom man ikke får den utprøvende varianten.

Det finnes både nasjonale og internasjonale samarbeid rundt kliniske studier. Før var det få slike studier i Norge, men det har gjennom de siste årene tatt seg opp. Per i dag er det 14 tilgjengelige kliniske studier som er enten åpen for inklusjon av hjernekreftpasienter med glioblastom eller som kommer til å bli åpnet (NBTC, 2022).

## 5.4 Problemstilling og forskningsspørsmål 1

### Forskningsspørsmål 1:

*Hvordan ses innovasjonsprosess og nettverkssamarbeid innen presisjonsmedisin, og kan disse prosessene bidra til bredere og mer innovativ individuell behandlingsmulighet gjennom persontilpasset funksjonell profilering (PFP) på glioblastom, enn dagens pakkeforløp for hjernekreft?*

Eikenes (2020) trekker frem tre store oppdagelser innen kreftforskning som kompliserer synet på hva en kreftsvulst er, og hvordan den oppfører seg. Den første består i at kreftcellene i en svulst er genetisk ulike. Etersom kreftsvulster deler seg raskt og uten kontroll oppstår nye og tilfeldige mutasjoner i de ulike cellene. Dette kan også påvirke hvor raskt de vokser som igjen kan påvirke hvordan prøvesvar skal tolkes dersom man har fått tatt en vevsprøve av et avgrenset område av svulsten. Det kan resultere i at legene kan gå glipp av viktig informasjon som trengs i avgjørelsen om hvilken behandling som skal gis.

Den neste er at en kreftsvulst består av både kreftceller og friske celler. Kreftcellene trenger blodtilførsel for å overleve, og derfor kommuniserer kreftcellene med de friske cellene og får dem til å danne nye blodbaner som vokser seg rundt svulsten og forsyner den. Etter hvert som svulsten vokser øker også blodtilførselen. For kreftsykdommer andre steder i kroppen kan dette medføre en økt fare for spredning, men for pasienter med hjernekreft er dette lite sannsynlig vil skje ettersom primær hjernekreft ikke er egnet for spredning som følge av den beskyttende blod-hjerne-barrieren. Den tredje viktige oppdagelsen er at det ble funnet at en kreftsvulst ikke var den samme over tid, men endret seg etter noen måneder og år.

Kreftsvulsten kan vokse både når den får være uforstyrret, men også i respons på behandlingen som gis. Dette kan potensielt få store konsekvenser for valg av videre behandling og hva slags oppfølging som trengs (Eikenes, 2020). Det kan bety at en behandling som hadde positiv effekt på et tidlige tidspunkt denne gangen vil ha liten eller ingen effekt fordi kreftcellene har lært seg å stå imot.

De tre punktene over danner et godt grunnlag for å si at det er behov for teknologi som gjøre det mulig for leger og forskere å følge med på kreftcellene underveis i behandlingen.

Konsekvensene av disse oppdagelsene er at kreftbehandling i dag er mye mer komplisert og sammensatt en for bare noen år tilbake.

Den molekylærbiologiske utviklingen har de siste 20 årene bedret vår tumorbiologiske forståelse i betydelig grad. Forskningsfronten har ved hjelp av in vitro-modeller og høyskala molekylæranalyser av DNA, RNA og proteinforandring fått en mer detaljert karakterisering av svulster samt en forståelse av relasjoner mellom kliniske parametere og endrede biologiske egenskaper (Hays, 2022). Dette har bidratt til å identifisere klinisk relevante subtyper av kreft som vi ser bør behandles på ulik måte, som glioblastom.

Nye terapeutiske strategier rettet mot spesifikke molekylære forandringer i kreftcellene har begynt å få sin plass i kreftbehandlingen. Noen av de mest bemerkelsesverdige endringene har også skjedd i landskapet av kliniske studier i kjølvannet av personlig- og presisjonsmedisin. Hays (2022) peker på at ved å identifisere drivermutasjoner i heterogene svulster som kan tjene som mål for terapi, kan legemiddelselskaper spare tid og penger i legemiddelutvikling ved å *"utforme små, men svært effektive studier rettet mot de pasientene som er mer sannsynlig å dra nytte av behandlingen"* (Hay, 2022).

Blant annet kunne forskere i en studie ved Weill Cornell Medical College i 2015, identifisere at 684 studier (som utgjorde 8 % av det totale antallet) av kvalifiserte studier som omhandlet presisjonsmedisinske kreftforsøk var betydelig mer sannsynlig å være fase II og multisenterstudier. Kreftformene disse involverte var brystkreft, kolorektal kreft og hudkreft. Andelen presisjonskreftmedisinske studier, sammenlignet med totalt antall studier, hadde en økning på 13 %, fra 3 % i 2006 til 16 % i 2013. Antallet har fortsatt å øke frem til i dag (Hays, 2022).

Ifølge en publikasjon av National Cancer Institute, fremkommer det at *«nylig[e] fremskritt innen kreftbiomarkører og biomedisinsk teknologi har begynt å transformere den grunnleggende kunnskapen om kreftterapi og kliniske studier gjennom innovative adaptive prøvedesign. Målet med disse studiene er å lære ikke bare om et stoff er trygt og effektivt, men også hvordan det leveres best og hvem som skal ha mest fordel»* (Heckman-Stoddard BM, Smith JJ. Precision medicine clinical trials: defining new treatment strategies. Semin Oncol Nurs. 2014;30(2):109-16 i Hays, 2022)

Farmakogenetikk – også kjent som farmakogenomikk – er et fremvoksende forskningsfelt innen moderne medisin. Feltet kombinerer farmakologi (forskning på legemidler og virkningen av legemidler) og genetikk (forskning på gener og deres egenskaper). Navnet har også derfor sitt opphav heretter (Hays, 2022). Rent spesifikt tar farmakogenetikk for seg hvordan genetisk sammenheng hos individer påvirker sykdomsdisposisjon og responsen på terapi. Følgelig bringes frem løftet om en «ny æra» av persontilpasset medisin der genetikken spiller en sentral rolle sammenlignet med tradisjonell medisin, og hvor pasientene får en persontilpasset behandling basert på genetikk og kjennskap til hvordan genvariantene kan reagere ulikt på samme virkestoffer.

Det faktum at genvarianter kan reagere ulikt på samme legemiddel er årsaken til hvorfor farmakogenetikk er et svært aktuelt og voksende forskningsfelt. Genetiske forskjeller kan bidra med å avdekke hvordan legemidler vil påvirke et spesifikt individ, og bidra til at behandlingen blir så effektiv som mulig.

I korte trekk kan farmakogenetikk oppsummeres som følgende: *levering av riktig stoff, til riktig pasient i riktig dose.*

Med andre ord representerer persontilpasset medisin og farmakogenomikk en ny æra innen helsevesenet. Ideelt sett kan en medisinsk leverandør innen legemiddelindustrien foreskrive en tilpasset og unik terapi for en pasient på bestilling fra sykehus eller behandlende lege, som kan tilspisse diagnosen og de genomiske svakhetene i pasientens svulst. Pasienter kan nå motta unike terapier for sine sykdommer eller tilstander. Genetiske tester kan avsløre informasjon om en form for «genomisk makeup», som gir mulighet for personlig pleie. I tillegg har translasjonsmedisinske sentre (translasjonsmedisin, også kjent som benk-til-seng-medisin, blitt dannet i store medisinske sentre over hele USA, med hensikt om å levere klinisk behandling gjennom grunnforskning (Hays, 2022).

I perioden 2011–2013 var det en mulighet for at føderal finansiering til vitenskapelig forskning ville falle dramatisk i USA. Akseptraten for vitenskapelige bevilgninger for forskningsforslag falt nesten til null. I 2012 stod biomedisinsk vitenskap ved et veiskille. Mens den amerikanske regjeringen valgte å kutte drastisk på finansieringen til biomedisinsk forskning, samtidig som farmasøytiske selskaper ble kritisert for å søke profitt over pasienter, varslet noen forskere og

klirikere at persontilpasset medisin og translasjonsmedisin var fremtiden for forskning og behandling.

Med andre ord, oppstrøms og nedstrøms terapi er flaskehalsar. Innen media tegnes et bilde av voksende og blomstrende grener av medisin. Denne frikoblingen kan godt hindre innovasjonsprosessen innen biomedisin (Hays 2022, 17).

Et av argumentene til Hays (2022) er at økte investeringer i persontilpasset medisin vil motvirke en potensiell helsekrise og redusert samfunnsrisiko tilknyttet behandling og diagnostisering av pasienter, blant annet ved å forebyggende medisin tidlig i behandlingen av pasienter. Ideelt sett, hvis persontilpasset medisin implementeres i helsevesenet, vil dette kunne bidra til sykdomsforebygging og, over tid, en betydelig reduksjon i helsekostnader og ressurser sammenlignet med dagens diagnose- og behandlingsmetoder. Dette er hovedsakelig fordi økte investeringer i persontilpasset medisin vil rekonstruere den skrantende forretningsmodellen til bioteknologi- og farmasøytisk industri, herunder redusere kostnadene ved kliniske studier og dermed senke prisene på legemidler.

Vi vil kunne dra nytte av en voksende IT-infrastruktur og derved fremme økonomisk velstand gjennom økt vekst i relaterte produksjons- og industrisektorer, og gjennom vekst av medisinske og vitenskapelige sentre viet til utøvelse av persontilpasset medisin. Videre vil persontilpasset medisin føre til et mer effektivt helsevesen, og dermed redusere kostnadsveksten i helsevesenet, føre til økt økonomisk velstand og flere arbeidsplasser.

Persontilpasset medisin vil oppnå dette ikke bare gjennom utviklingen av målrettede terapier og personlige genetiske profiler, men også gjennom "rollen som følgesvein". Samtidig er det også naturlig å anta at det vil være noen krav til en betydelig investering i forkant når man skal starte prosessen med å utvikle denne typen medisin. Det vil være overraskende om ikke den i starten av prosessen vil være dyr før den etter hvert blir billigere fordi pasientene ikke vil være like dyre nettopp fordi de mottar persontilpasset og skreddersydd medisin.

Nye teknologier muliggjør nye paradigmer i måten vi ser på sykdomshåndtering og pasientbehandling. Det er et forsøk på å trygt fremskynde måter å oversette disse teknologiene innen diagnostikk og terapeutisk bruk tilfeldig. Etterspørselen fra legemiddelindustrien for



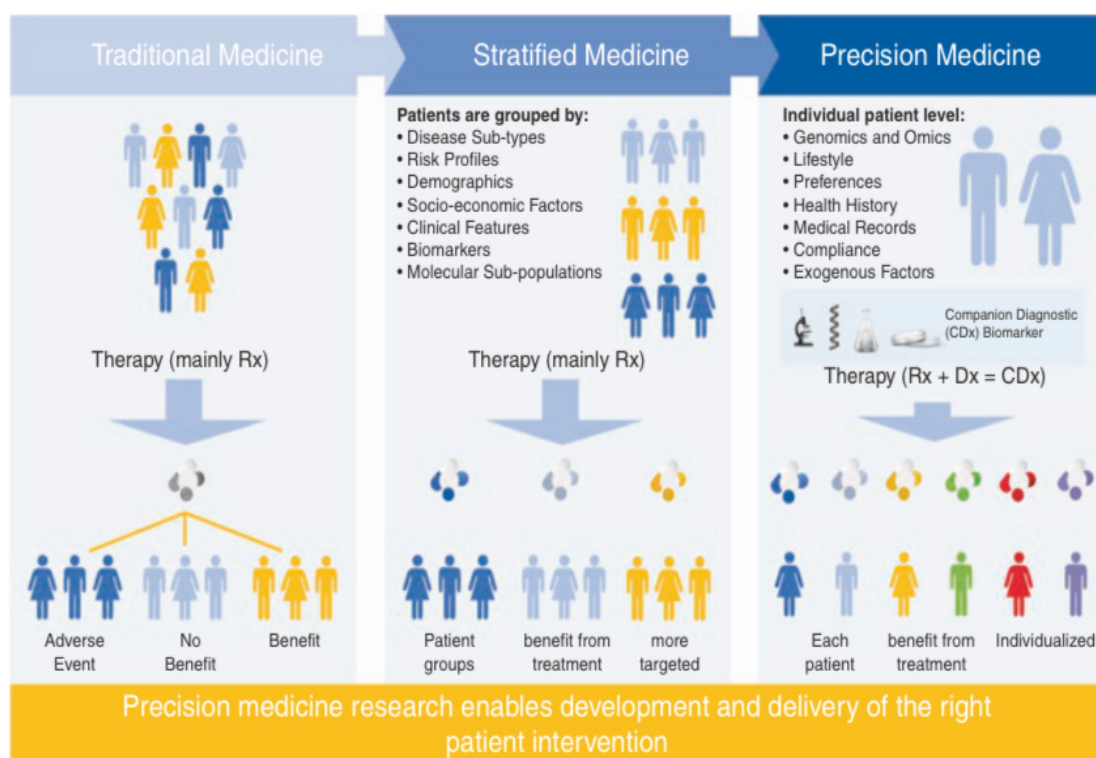
regulerte ledsagende diagnostiske tester og kompleksiteten i utviklingsprosessen, har resultert i dannelsen av mange «lege-farma-partnerskap» og partnerskapsmodeller. Det sentrale elementet i disse samarbeidene er nesten alltid det samme, «*utvikle og kommersialisere en FDA-godkjent ledsagerdiagnostikk sammen med stoffet ... (uten forsinkelse!)*». Selv om det grunnleggende rammeverket er veldig klart, er det fortsatt mange relaterte spørsmål som ennå ikke er løst (Hays, 2022, 18).

Historien om persontilpasset medisin går helt tilbake til desember 1984, da genetikere satte seg fore å sekvensere hele det menneskelige genomet. I april 2003 ble dette oppnådd. En rekke trender har dukket opp siden den gang, som er beskrevet hos Hays (2022, s. 18).

Jasani, Huus og Taylor (2021), viser til en signifikant progresjon innen forebygging, tidlig oppdagelse og behandling av kreft enn tidligere. Dødeligheten totalt for alle kreftsykdommer fortsetter å gå ned, og siden 2020 har dødeligheten av kreftsykdom sunket raskere enn noen gang siden innføring av systemet som registrerer og overvåker krefttilfeller og deres dødelighet. Det vises til at dagens kreftmedisiner er bedre, at kirurgi som utføres er mindre invasiv og at nye strålemetoder gir mer presis stråling. I tillegg til dette lærer man stadig nye metoder og måter for behandling av en kreftpasient. Blant annet også om hvordan man kan få immunforsvaret til å bekjempe kreftcellene gjennom immunterapi (Jasani, Huus, Taylor 2021).

Siden gjennomføringen av det menneskelige genomsekvenseringsprosjektet i 2003 akselererte evnen til å bestemme genetiske abnormiteter i svulster som kan brukes til å designe presisjonsmedisin. Dette teknologiske innovasjonssteget har så blitt ledsaget av raske fremskritt innen teknologi, supplert med utviklende kunstig intelligens og maskinlæringsevner. Det er tydelig at det er en lys vei fremover for videre forskning og vellykket behandling av kreft (Hays, 2022).

Figur 8: Prosessen fra tradisjonell medisin til presisjonsmedisin (Hays, 2022, s. 13)



Presisjonsmedisin og persontilpasset behandling er et innovativt steg innen kreftbehandling, og kan på mange måter karakteriseres som et paradigmeskifte innen kreftbehandling. Man går bort fra en tankegang om at all kreft er lik og kan behandles likt, men beveger seg over i en individualisert fremgangsmåte å behandle pasientene på for å sikre dem den best mulige behandlingen samtidig som man ønsker dem god livskvalitet underveis.

Presisjonsmedisin er biomedisin som er drevet fremover gjennom en nettverkskombinasjon av medisin, legemiddelindustri og farmakogenetikk og genetisk testing. Et innovasjonsnettverk som krever samarbeid på tvers av samfunnet ved at klinikken, det farmasøytiske og den bioteknologiske industrien, trekker sammen mot translasjonsmedisin. Grunnforskningen vil gjennomgå store transformasjoner, og følgelig vokser et nytt sett med moralske og etiske spørsmål frem sammen med disse sosioøkonomiske endringene. Å sette i gang en samfunnsdebatt er nødvendig for å konfrontere og løse de seriøse endringene persontilpasset medisin vil fremtvinge (Hays, 2022).

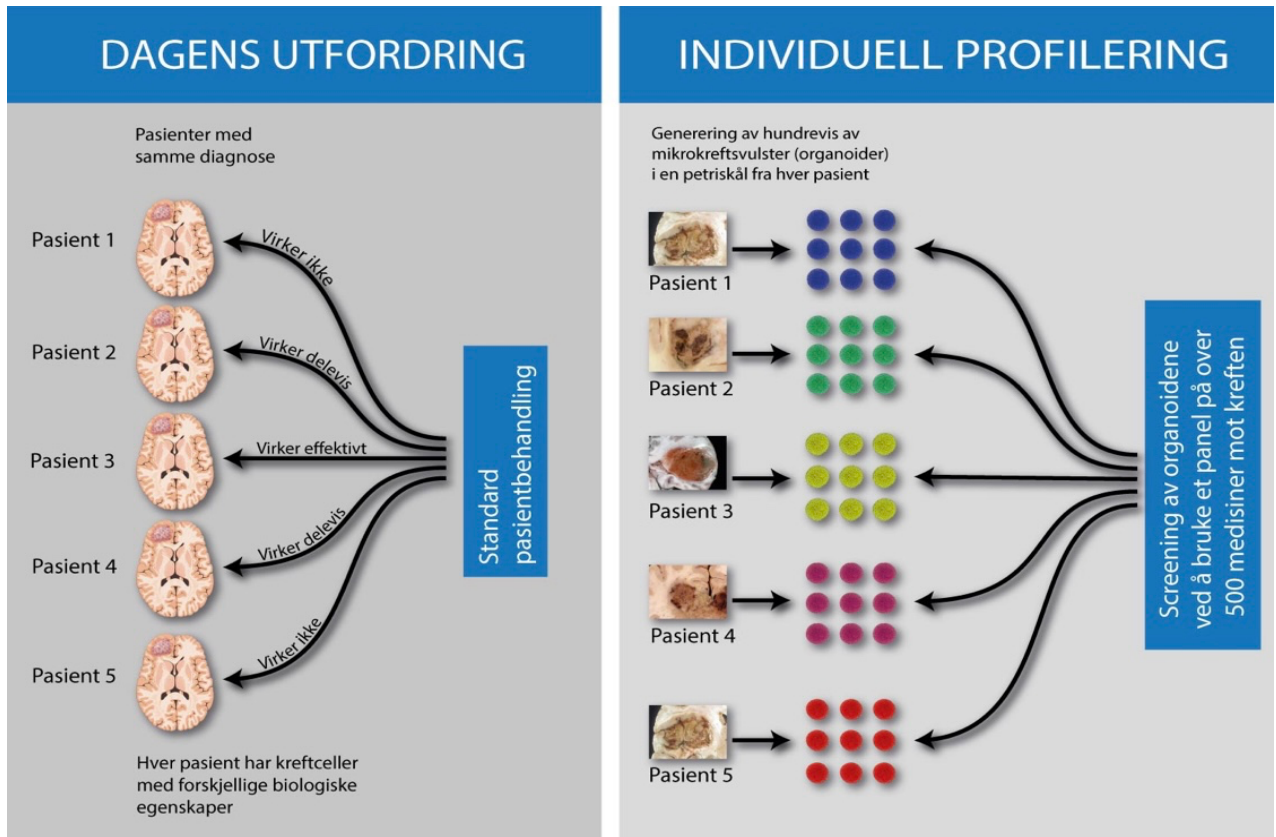
Da den nye bioteknologiloven ble innført 1. juli 2020 åpnet det opp for en ny æra av genetisk testing. Selv om de aller færreste i dag kan dra til legen for å be om en test for å se om de er predisponerte for enten Alzheimer eller kreft, legger det etiske føringer man i fremtiden må forholde seg til også muligens innen kreftbehandling. Selv om de aller fleste kreftformer ikke er arvelige finnes det noen genfeil som kan medføre at man har en forhøyet risiko for utvikling av enkelte kreftformer (Schlichting, Wist (ed), 2020). Heldigvis er helsevesenet allerede i dag dyktige på å følge opp familier hvor man ser forekomster av opphoping av kreft.

Persontilpasset medisin handler delvis om å adressere intergenetisk variasjon i befolkningen. Strategien som benyttes i dag gjennom standardiserte behandlingsforløp i pakkeforløpene favner oppunder et syn på «ett-medikament-passar-alle», eller «en-behandling-passar-alle». Selv om Storting og regjering legger frem nasjonale planer for krefthåndtering og satsing på kreftbehandling gjennom innføring av pakkeforløpene for kreft, viser den stadig økende og nye kunnskapen om kreftcellenes biologi at dette ikke er nok.

Ser man på Kreftregisterets melding om antall forekomst av hjernekreft gjennom de siste 50 årene ser man at selv om flere diagnostiseres med hjernekreft enn før gjennom stadig forbedringer av teknologiske muligheter for diagnostisering som ved hjelp av MR så er dødeligheten fortsatt høy. Den har ikke beveget seg siden Stupp et al., gjennomførte studien med bruk av cellegiften Temozolomide i sambehandling med stråleterapi. Og selv om studien var vellykket ettersom median overlevelse for gruppen som mottok denne behandlingen økte, var det likevel kun med noen måneder.

Dette understreker behovet for en økt satsing på bruk av persontilpasset medisin for pasienter med glioblastom. PFP-teknologien har som formål å bruke svulstvev etter kirurgi til å dyrke frem flere hundre små mikrosvulster som deretter gjennomgår en gensekvensering hvor man leter etter mutasjonsfeil i de ulike svulstene. Da kan man gjøre en medikamentscreening hvor det kan benyttes flere hundre medikamenter på svulstene for så å gi den som viser best effekt til pasienten.

Figur 9: Dagens utfordring for behandling av hjernekreft som glioblastom gjennom standardbehandling i pakkeforløp for hjernekreft, og individuell persontilpasset funksjonell profilering med gensekvensering og medikamentscreening for å finne best tilgjengelige behandling for hver enkelt kreftpasient (Norsk Hjernekreftkonsortium, NBTC, 2022)



Figuren over viser hvordan dagens «pakkeforløp for hjernekreft» forløper versus hvordan bruk av PFP-teknologi differensierer mellom de ulike pasientene. Ingen svulst er lik, og derfor finnes det i prinsippet ikke en behandling som passer for alle.

Utvikling av PFP-teknologi kan ses som en innovasjonsprosess sett i lys av påstanden om at «hvis innovasjon er en prosess, må vi ta høyde for utfallet av den prosessen».

Tar man utgangspunkt i modellen for innovasjonsprosess nevnt i kapitel tre og plasserer utviklingen av PFP-teknologien inn i den vil den for å forklare innovasjonsprosessen som foregår:

1. Ny og økt kunnskap om kreftcellers biologi og oppførsel har gjort det mulig å utvikle presisjonsmedisin. Kreftforskning er et fagfelt som er i stort behov av innovative aktiviteter i forskningen på bedre behandling.
2. Innovasjon innen behandlingsmuligheter for glioblastom. Sykdommen er av den mest aggressive varianten og pasientene trenger sårt oppmerksomhet og gjennombrudd innen forskning og behandling.
3. Storting og regjering melder at det skal satses på innovasjon, forskning og utdanning i helsesektoren slik at man er best mulig rustet til å håndtere de samfunnsmessige utfordringene som vil komme med en stadig eldre befolkning og med økende antall kreftpasienter.
4. Verdiskaping for pasientene i form av lenger overlevelse og bedre livskvalitet. De slipper å gjennomgå behandling som muligens ikke fungerer med de bivirkningene det kan medføre. Verdiskaping for forskeren som vil få anerkjennelse i det medisinske fagmiljøet både nasjonalt og høyst sannsynlig internasjonalt. Og bedre behandling kan medføre et ikke like tett krav til oppfølging og endring av eksisterende behandlingsplan som igjen er økonomisk gunstig for helsevesenet som slipper å bruke kostbar kreftmedisin på pasienter den ikke vil fungere for, men kan heller gi dem den best tilpassete behandlingen for deres egen genetiske sammensetning av svulsten.

Andre metoder å innovere på er ved bruk av teknologi for å gjennomføre medikamentscreening og analyser. Normalt sett er dette prosesser som ellers tar opp mot seks uker å gjennomføre per i dag, men som ved bruk av teknologi er tenkt å ta et sted mellom to og tre uker. De små inkrementelle innovasjonene som sikkert forekommer i laboratoriene rundt om er vanskelig å fange opp som utenforstående og uten medisinsk faglig kompetanse.

Det har også innen litteraturen til presisjonsmedisin blitt fremhevet patologens viktige rolle. De færreste av oss tenker nok på at patologer er involvert i diagnostisering av kreft, men det er til dem kreftvevet som fjernes kirurgisk sendes, og det er de som undersøker vevet for så i et samlet (multidisiplinært) MDT-møte avgjør hva slags endelig diagnose som settes og ut fra dette hvilken behandling som skal gis. Nå lanseres det bruk av kunstig intelligens i denne fasen, hvor automatiske prosesser skal kunne lese av svulstens og kreftcellenes genetiske sammensetting (Jasani, Huus, Taylor, 2021). De multidisiplinære teammøtene består av onkologer og annet fagpersonell som er involvert i kreftbehandlingen av den pasientgruppen som skal diskuteres.

Det er basert på ovennevnte ingen tvil om at PFP-teknologi kan være en verdifull bidragsyter innen presisjonsmedisin til behandling av glioblastom. Foreløpig er det fortsatt for tidlig å si om noen av studiene som foregår innen presisjonsmedisin kan ta over for de eksisterende pakkeforløpene som pasientene inkluderes i per i dag. Pakkeforløpene viser god inklusjon til og god total gjennomføringsevne i henhold til de frister som er satt for når en pasient skal være i gang med sin behandling. I et langstrakt land som Norge med store demografiske forskjeller i bosetting kan det være enkelt for en som bor i Oslo eller andre byer å komme seg til sykehus for å starte eller få behandling, mens det for dem som bor ulendt eller langt fra sykehus krever planlegging og være en viss grad av forutsigbarhet knyttet til behandlingsopplegget.

Nettverkssamarbeid innen presisjonsmedisin foregår ikke bare innen NBTC, men også ute i kommunene hvor fastleger samarbeider med sykehus knyttet til oppfølging, og kreftkoordinator (der hvor det er tilgjengelig) med hjemmesykepleien stiller opp for de pasientene som trenger bistand i hjemmet.

Utvikling av nye og mer persontilpassete behandlingsformer for pasienter med glioblastom er også en pådriver til grobunn for håp for pasientene. Ser vi tilbake på eksempelet fra Orkdal hvor man allerede i 2013 hadde startet opp med en kombinasjon av kreftbehandling og palliativ behandling som resulterte i økt livskvalitet for pasientene, er det ikke utenkelig at det å få høre om forskning på nye former for behandling også kan ha en positiv effekt på livskvaliteten til pasientene.

## 5.2 Problemstilling og forskningsspørsmål 2

### Forskningsspørsmål 2:

*Hvilke utfordringer (drivere og barrierer) fremmer eller hemmer teknologisk utvikling av persontilpasset behandling for pasienter med glioblastom?*

Medisinsk forskning og innovasjon er som flere ganger tidligere nevnt svært tidkrevende med høye krav til nøyaktighet. Tiden det tar å gjennomføre kliniske studier og utvikle potensielt nye behandlingsmuligheter kan bety at radikal innovasjon ikke nødvendigvis skjer innen kort tid. Dette kan være en utfordring for den teknologiske utviklingen. Vi er vant til å omgi oss med teknologi uansett hvor vi er, og med hastigheten den teknologiske utviklingen og digitaliseringen skjer i er det mulig at det innen en gitt tid er utviklet en *enda* mer attraktiv og oppgradert teknologi enn den man benytter seg av.

Ut ifra dokumentene som er analysert er det dog ingen påstander som støtter oppunder et slikt syn, men jeg tenker det er noe interessant å ta med seg ettersom man ikke vet hvordan utviklingen fremover vil utarte.

### 5.2.1 Barrierer som hemmer teknologisk utvikling av persontilpasset medisin

Implementering og godkjenning av bioteknologiloven kom i 2020. Det er klart at utfordringer knyttet til lovverk, påvirker muligheter for teknologisk innovasjon innen kreftforskning og behandling.

Kreftforeningen, 22.05.20

*«Få politiske saker engasjerer mer enn bioteknologi. Ikke så rart når det handler om liv og død. Den bioteknologiske utviklingen går raskt, og vi kan i dag utrette ting som for få år siden var nesten utenkelige. Vi kan lese av arvestoffet til et menneske på noen dager, og det koster ikke mer enn noen tusenlapper. Kunnskapen dette gir oss, er avgjørende for utvikling av persontilpasset medisin i fremtidens helsetjeneste.*

*Man vil kunne forutsi hvilke kreftpasienter som har nytte av målrettede kreftmedisiner, og hvem som bare får bivirkninger. Med genterapi kan vi også*

*gi dem som har vært ekstra uheldige i livets lotteri, en ny sjanse. Det gjelder både kreftpasienter og andre alvorlig syke som i dag har få andre håp».*

Behandlingsformen har naturligvis etiske utfordringer. Den hippokratiske ed krever at man ikke skal behandle slik at man gjør skade. Spørsmål omkring bivirkningene ved behandlingen og pasientens livskvalitet, er vanskelig å vurdere og forutsi siden hver pasients svulst er unik og hver pasient responderer ulikt på behandling. Til dette gjenstår spørsmålet, hvilke utfordringer har vi knyttet til PFP-teknologien? Er det teknologien i seg selv, driften av den eller kostnadene den vil kreve? I frykt for å slå ned åpne dører stadfester jeg likevel; det er mye politikk i utvikling av helseteknologi og (tilsynelatende) for få pasienter.

Den teknologiske utviklingen av persontilpasset medisin kan foregå på ulike metoder. Om det er gjennom leveranse av selve teknologien eller om det er forskere som selv kommer frem til nye metoder de ønsker å forske på. Som oftest er det innenfor helse en utfordring at sektoren er stor og ekstremt kompleks. Det vil alltid være motstand mot å ta risiko som kan medføre negative konsekvenser for helsenæringen eller pasientene som blir behandlet.

En annen barriere kan være en form for profesjonell motstand. Dersom noe er etablert og det får fotfeste som velfungerende innenfor akseptable rammer, kan det være motstand mot nye perspektiver eller metoder å gjøre ting på. For eksempel ved innføring av ny og ukjent teknologi. En annen form er manglende forståelse mellom de ulike partene innen det offentlige systemet. Det kan være mellom sykehusdirektør og forskningsenhetene, uenigheter knyttet til budsjetter og hva som bør prioriteres innen forskningen. Denne manglende dialogen kan også gå på tvers av forskningsenheten og behøver ikke være knyttet opp til ledelse eller andre lederskikker. Misunnelse på dem som får ting gjennomført og tilslag på søknader om økonomisk bistand eller presseomtale som medfører oppmerksomhet rundt forskningen er alle med på å bidra som en negativ årsak til å bremse innovativ aktivitet.

For pasienter med glioblastom som søker å finne en «løsning» på egenhånd, og dermed muligens søker seg til private klinikker i utlandet kan det medføre at vedkommende ikke får eller kan være en del av kliniske studier eller utprøvende behandling her hjemme fordi kravene til inklusjon da vil ekskludere dem. Selv om det ikke er en direkte barriere for teknologisk innovasjon i behandlingen er antallet pasienter såpass lavt at det kan ha stor verdi for forskningen og prosessene tilknyttet den.



En barriere kan først fremst være knyttet til selve kompleksiteten i forskning på glioblastom. En av hovedutfordringene knyttet til hvorfor behandling av hjernekreft er så komplisert, er den beskyttende blod-hjerne-barrieren vi har. Den har som formål å hindre at uønskede stoffer eller annet skal trenge inn i hjernen. Men utfordringen blir da å sørge for at når hjernen er syk så trengs det medisin inn til den. Å gi pasienter behandling i form av sterk cellegift som kun påvirker kroppen ellers, men ikke klarer å trenge gjennom dette sterke filtersystemet.

Men ikke minst er fraværet av ressurser en stor bidragsyter i manglende teknologisk utvikling for pasientgruppen. Det omhandler i stor grad manglende økonomisk reell satsing på å investere i kostbar teknologi slik at forskere og andre klinikere kan fortsette med den forskningen de ønsker å utføre. Det kan være manglende ressurser i form av tid fordi det ikke avsettes nok tid til å bedrive forskningsaktivitet, eller det kan heller fokuseres på besparelse ved å ha færre ansatte slik at forskningsaktiviteten må nedprioriteres.

En annen utfordring som kan fungere som en barriere for å drive den teknologiske forskningen og utviklingen fremover er de strenge kravene som følger av GDPR når det gjelder oppbevaring og lagring av data og personsensitive opplysninger. Hvem skal oppbevare dem, hvor lenge skal de oppbevares, og hvem skal ha tilgang til dem. Vil det ut fra det lave antallet pasienter være mulig å identifisere pasientene ut fra dataene som oppbevares og brukes i forskningen? Skal kun en eller noen i forskningsteamet ha tilgang blir teamet sårbart. Med den teknologiske utviklingen og digitalisering kommer også Big Data med alt det fører med seg hensyn som må tas. I forskningen som utføres er det strenge krav til hvem som får oppbevare, lagre og håndtere data, i tillegg følger det av Helsepersonelloven krav om taushetsplikt. Likevel kan datalagring og håndtering være en form for barriere innen teknologisk utvikling.

## 5.2.2 Drivere som fremmer teknologisk utvikling av persontilpasset medisin

Strategiske endringer innen offentlig sektor krever en sterk, ovenfra og ned politisk vilje kombinert med en politisk erkjennelse av at endring krever allokering av betydelige ressurser. Dette kan blant annet gjelde for forskningsprosjekter hvor et utfall i en gitt prosess ikke ble som forventet, men man innehar evnen til å tenke nytt.

Det er mange gode drivere i forskerne selv. Teknologisk utvikling og innovasjon innen forskning på persontilpasset medisin for pasientene med glioblastom er også til dels preget av klinikerne som utfører forskningen og besitter en enorm kunnskapsbank og indre drivkraft. Den viktigste driveren på mange måter kan man derfor hevde er forskeren selv. Ansatte i offentlige systemer kan ofte være kreative og løsningsorienterte fordi de kjenner til prosessene med å få drevet forskningen fremover og av den grunn har god evne til å tenke nytt.

En viktig driver er hvordan offentligheten, private aktører og frivillige organisasjoner dytter på politiske prosesser og beslutningstakere for å fremme forskning som man mener er av betydning. Kreftforeningen er en stor økonomisk bidragsyter inn i arbeidet med forskning på hjernekreft, og NBTC mottok hele 15 millioner kroner i grunnstøtte da de ble opprettet for å få på plass konsortiet og nettverket samt starte arbeidet med på sikt å bringe PFP-teknologien til Norge fra Luxembourg.

Slike nettverk er verdifulle for utvikling, og kan bistå med å skape oppmerksomhet rundt forskningsaktiviteten samt bidra økonomisk inn slik at nye teknologier raskere kan anskaffes enn gjennom rene byråkratiske prosesser i helseforetakene og opp mot myndighetene. Dette er en viktig støttespiller for å holde driveren til innovasjon oppe. Å vite at de støttedfunksjoner og ressurser er tilstede kan gi ro og plass til den medisinske forskningen som utføres.

For forskere som er deltakere i internasjonale studier eller studier gjennom EU kan det være positivt å få ta del i kunnskapsutveksling og læring gjennom internasjonalt samarbeid (Publin, 2002). Et eksempel på et slikt nettverk og samarbeid er mellom NBTC og Luxembourg Institute of Health. Istedenfor at forskerne sitter på hver sin plass i hvert sitt land samarbeider man om å kunne tilby den best mulige teknologien til glioblastompasienter i begge land.

En tankegang med PFP-teknologien er at den på sikt skal kunne etableres som en såkalt «seng - til operasjonsbord – til seng» standardisert prosedyre. Teknologien i PFP fordrer at man kan ta ut vevsprøve kirurgisk av svulsten som kan dyrkes, og å få være en deltagende aktør i et nettverk med klare planer og ambisjoner gir også forskerne på tvers av disiplinene i nettverket motivasjon til å fortsette.

Den største driveren i dette caset kan likevel være betydningen av å bidra aktivt til teknologisk innovasjon i kreftbehandling. Underveis som man introduseres til ny teknologi kan det vokse frem nye ideer og planer for videre former for innovative aktiviteter eller innovasjoner innen prosesser, organisasjon, leveranse eller systemer.

Det er mange faktorer som kan bidra som drivere inn i arbeidet med teknologisk utvikling av persontilpasset medisin. Etter hvert som kunstig intelligens i større grad blir en del av diskusjonen kan det være nye drivere (eller barrierer) som dukker opp.

Det viktigste er å være klar over hvor man er i prosessen.

### 5.3. Oppsummering

Ideelt sett skulle man kunne gitt alle kreftpasienter en pille og sørget for at de ble friske. Slik er det dessverre ikke. Men det er gledelig at den digitale fremdriften og økt satsing på teknologi og innovasjon brukes innen alvorlig kreftsykdom. Ved å fokusere på og utvikle medisiner og teknologi for pasienter som muligens ikke responderer på den konvensjonelle behandlingen, har persontilpasset medisin som mål å utfordre helsevesenet til å innovere seg.

Potensialet ligger i å kunne senke kostnadene knyttet til eksisterende behandling (som muligens ikke fungerer) og å ruste opp helsevesenet digitalt og innen teknologi slik at det henger med i samfunnets raske utvikling, og å kunne tilby alternativer for å forebygge sykdom ved tidlig oppdagelse og risikoprediksjon i de tilfeller hvor det er hensiktsmessig.

Biomedisinsk innovasjon er disruptiv gjennom den persontilpassede behandlingen. Fokus på utvikling av teknologiske muligheter som på sikt kan tilby pasientene en helt egen skreddersydd behandling gir et håp om et innovasjonshopp innen median overlevelse for pasientgruppen som helhet. Det handler om at leger og pasienter samarbeider om å finne den best mulige behandlingen. Med innføring av gensekvensering unngår man en tilleggsbelastning ved å påføre pasienten mulige bivirkninger av behandling med minimal eller ingen effekt. Man kan derimot per i dag ikke gi en pasient flere typer cellegift med beskjed om å teste ut hvilken som fungerer best.

Nettverksinnovasjon slik som Hjernesvulstkonsortiet kan komme pasienter tilgode, men også bidra til økt læring innad i det profesjonelle miljøet og kunnskapsutveksling. I tillegg bygger konsortiet biobank slik at man samler sammen prøver fra pasienter som kommer fremtidige nye pasienter med samme kreftform tilgode. Har man da gjennomført en gensekvensering og medikamentscreening på en pasient og funnet svakheter ved kreftcellenes mutasjoner som man kan angripe med målrettet terapi, for så å finne den samme mutasjonen hos en senere pasient vet man muligens raskere hva slags behandling som er mest aktuell. Med bredere behandling i problemstillingen vises det til denne formen for analyse som ville vært umulig å gjennomføre uten teknologi eller mulighet for å dyrke frem flere hundre mikrosvulster.

Barrierer og drivere som påvirker teknologisk utvikling kan bestå av prosesser, organisasjonsform og nettverk til påvirkning av politiske avgjørelser man må innrette seg etter eller økonomi, arbeidsbelastning eller samhold. De kan være preget av individualisme eller kollektiv forståelse. Den hippokratiske ed kan også for noen fungere som en driver i arbeidet de gjør.

Det mest overraskende med studiet var likevel at til tross for en varslet økning i antall krefttilfeller og flere eldre som vil påføre helsenæringen en belastning, og et fokus rettet mot forskning, innovasjon og utdanning så er det likevel et gap mellom det som skrives og det som gjøres. Det må ut fra planverk en forventningsavklaring til slik at man i større grad kan forstå hva slags forskning, hva slags innovasjon og hvilke teknologier det skal satses på. Per i dag stammer en god del av midlene som går til kreftforskning generelt fra blant annet Kreftforeningen og andre private aktører, frivillige organisasjoner og andre privatpersoner som donerer penger til kreftforskning. Norge skal være et foregangsland og kan

Implementeringen og godkjenning av den nye bioteknologiloven kom i 2020. Det er klart at utfordringer knyttet til lovverk, også påvirker muligheter for teknologisk innovasjon innen kreftforskning og behandling.

Hays (2022) skriver at presisjonsonkologi varsler en ny fremtid for kreftutfall til det bedre, med forbedret prognose. Dette har blitt påvist i kliniske studier og er bekreftet av ytterligere analyser på blant annet ikke-småcellet lungekreft hvor man har opplevd forbedring i behandling og overlevelse hos pasientene etter at persontilpasset behandling ble tilbudt (Hays, 2022).

Noen av de mest bemerkelsesverdige endringene har også skjedd i landskapet til kliniske studier er i kjølvannet av persontilpasset og presisjonsmedisin. Eksempelvis ved å identifisere drivermutasjoner i heterogene svulster som kan tjene som mål for terapi, kan legemiddelselskaper spare tid og penger i legemiddelutvikling ved å "utforme små, men svært effektive studier rettet mot de pasientene som er mer sannsynlig å dra nytte av behandlingen".

Disse presisjonsbehandlingene og resultatene av disse kliniske studiene, eller utviklingen av dem over tid, har ført til bevissthet blant sektorer i samfunnet om at persontilpasset medisin vil ha en definitiv innvirkning på biomedisin.

Allerede 21. januar 2015 avduket president Barack Obama Precision Medicine Initiative i sin State of the Union for medlemmer av kongressen. Han sa «*jeg lanserer et nytt landsomfattende presisjonsmedisinsk initiativ for å bringe oss nærmere å kurere sykdommer som kreft og diabetes*». Ifølge oppdragserklæringen til Precision Medicine Initiative, skal presisjonsmedisin:

*«Gjør det mulig for en ny æra av medisin gjennom forskning, teknologi og retningslinjer som gir pasienter, forskere og leverandører mulighet til å jobbe sammen mot utvikling av individuelle behandlinger. Fremtiden til presisjonsmedisin vil gjøre det mulig for helsepersonell å skreddersy behandling og forebyggingsstrategier til menneskers unike egenskaper, inkludert deres genomsekvens, mikrobiomsammensetning, helsehistorie, livsstil og kosthold. For å komme dit må vi inkorporere mange forskjellige typer data, fra metabolomikk (kjemikalier i kroppen på et bestemt tidspunkt), mikrobiomet (samlings av mikroorganismer i eller på kroppen) og data om pasienten. Dette samles inn av helsepersonell og pasientene selv. Suksess vil kreve at helsedata er portable, at de enkelt kan deles mellom leverandører, forskere og viktigst av alt, pasienter og forskningsdeltakere.»* (Calvo, F., et al, 2018 i Hays, 2022)

Obama pekte i sin tale i 2015 allerede på mye av det som forskes videre på i dag, men han tar også opp noen av utfordringene som vi som samfunn møter på. Kravet til transparans innen forskning og lagring av personsensitive opplysninger. Økte investeringer i kostbar teknologi kan muligens veies opp for færre pasienter som går gjennom det standardiserte pakkeforløpet. Dette gjelder både med tanke på sikkerhet, hvilke effekt behandlingen vil ha (dårlig for noen og bedre for andre) samt hvilke kostnadsnivå en slik behandlingsform har for helsevesenet.

Dette står i sterk kontrast til personlig medisin, som har potensialet til å sikre trygg og effektiv medisinerings på en kostnadseffektiv måte. I og med at medisinerings er personlig, vil risiko tilknyttet bruken være sterkt redusert. Det vil antakelig også gjelde for bivirkninger.

Bruken av farmakogenomikk (som nevnt tidligere i den første delen av analysen, forhindrer uønskede legemiddelreaksjoner (eller såkalt legemiddeltoksisitet) siden pasientene nå kan kategoriseres som omfattende, dårlige og middels, og raske legemiddelmetabolisatorer gjennom genetisk testing av alleler. Pasientens respons på terapi kan nå forutses gjennom genetisk profilering.

En annen måte helsevesenet kan sees gjennom linsen til personlig medisin er som "et dyptgripende skifte i tenkning fra genetikk som en spesialistinteresse som adresserer sjeldne forstyrrelser i bruken av genetisk informasjon i alle aspekter av helsevesenet" (referanse 26, s 14). Personlig medisin karakteriseres som både innovasjon og atavistisk. Som elegant og kronglete, og som både revolusjonerende og statisk.

Persontilpasset medisin kan bli ansett som kontroversielt, men den blir oppmuntret, heiet frem og støttet av noen, mens andre igjen er skeptiske og stiller overbevisende spørsmål om gjennomføringen av den. Donna Dickenson (Hays, 2022), en kjent bioetiker, har skrevet en monografi som argumenterer for at investering i persontilpasset medisin kan komme til å gå på bekostning av folkehelsen. Argumentet hennes om at persontilpasset medisin, eller potensialet til persontilpasset medisins, kan føre til trygge og effektive kurer som på lang sikt kan føre til mindre kostnader for helsevesenet har vært debattert i USA. Men mindre gransking er gitt til den sosioøkonomiske effekten av persontilpasset medisin, og Hays (2022) stiller spørsmålene rundt hva det vil si: Hva er effekter av persontilpasset medisin på pasientens kliniske utfall? Og hva er den generelle kvaliteten på et liv? Hvordan vil persontilpasset medisin påvirke helsevesenet, gjennom et sammenvevd nettverk blant biomedisinsk og farmasøytisk industri, offentlige regulatorer, og klinikere og forskere i akademia og store medisinske sentre? Dette er spørsmål og tanker til neste gang, men som jeg opplever som høyst aktuelle og veldig spennende.

## 6. Konklusjon

Det viste seg å være et svært krevende arbeid å studere et så smalt felt innen biomedisin som presisjonsmedisin med fokus på PFP-teknologi i behandling av glioblastom sett fra et innovasjonsperspektiv. Selv om den røde tråden hele veien har ligget fast har det vært en blanding av utfordrende, lærerikt, tungt og interessant underveis. Jeg har fått mye ny kunnskap rundt hvordan medisinske innovasjonsprosesser foregår, det tidkrevende og nøyaktige arbeidet som hele tiden foregår og aldri stopper opp. Jakten på et inkrementelt gjennombrudd eller innovasjonshopp i forskningen som potensielt kan bety en radikal endring for de som får diagnosen glioblastom. Det er gjennom de små mikrostepene forskningen bygger stein på stein mot fremskrittene og gjennombruddene.

Det har likevel vært utrolig spennende og givende, og det er i dag flere spennende studier på behandling for denne pasientgruppen. Innovasjonsaktiviteten i forskningsmiljøet er høy selv om det ikke utkommuniseres like tydelig ut til samfunnet ellers. Det er et lukket fora hvor resultater ofte først presenteres etter en klinisk fase er over, og da ofte innad i sine egne nettverk ettersom forskningen er kompleks og muligens for vanskelig for den menige mann å forstå før det kommer en «løsning».

Innovasjonnettverket i Hjernestrukturekonsortiet er opptatt av informasjonsdeling og samarbeid selv om de ulike forskerne er spredt over landets regionhelseforetak. På den måten har de allerede gjennomført innovative aktiviteter gjennom å samles i et nettverk på bakgrunn av et pårørendeinitiativ og ikke gjennom politisk styrte føringer. Det er et oppriktig ønske om å finne de beste løsningene for pasientene, rett behandling til rett person til rett tid.

Ingrid Stenstadvold Ross, generalsekretær i Kreftforeningen i Eikenes, 2020, uttaler i bokens etterord: *«Vi kan takke kreftforskningen for fremskrittene. Kreftforskning er nøyaktig og tidkrevende arbeid, og det er mange biter som skal legges i et puslespill.»*

Til tross for at det ikke finnes noen annen sykdomsgruppe som er forsket mer på i verden, er vi enda ikke i mål. Forskere og pasienter gjør alt de kan for å sikre nye fremskritt. Dette gir grobunn for håp også for den videre forskningsaktiviteten.



*Kunnskap om kreft og utvikling av kreftbehandling kan være for dem som trenger det - pasient, pårørende eller andre som jobber med kreft. Med kunnskap er det lettere å vurdere hva som er gode råd, og hva som er viktig for nettopp deg (Ross i Eikenes, 2020).*

Dette synes jeg er så flott skrevet at jeg har valgt å at det med i konklusjonen, for det er noe med å tenke at jo mer kunnskap man besitter innenfor et tilsynelatende skummelt felt som kreft og kreftbehandling, jo bedre rustet er du, og kan stille spørsmål du kanskje ellers ikke hadde turt å stille, for dermed igjen bli sittende uten en forklaring (som for enkelte kan være enda skumlere). Min erfaring gjennom denne masteroppgaven er at det medisinske miljøet setter pris på spørsmål og alltid tar seg tid til å svare.

Det har vært et svært tidkrevende arbeid å lese gjennom til dels tung faglitteratur innen biomedisin, presisjonsmedisin og vitenskapelige artikler om forskning. Samtidig synes jeg at verdioverføringen er akkurat som innen innovasjonsstudier hvor man tenker læring gjennom prosesser, systemer og nettverk.

For den videre veien tenker jeg at det er mye spennende både knyttet til innovasjonsprosessen ved videreutviklingen av PFP-teknologien, men også nettverksorienteringen som Hjernescvulstkonsortiet har skapt hvor informasjons- og kunnskapsdeling er sentralt. Jeg ville gjerne fortsatt å forske på innovasjonsprosesser og nettverkssamarbeid knyttet opp mot PFP-teknologi og behandling for pasienter med glioblastom.

Helt til slutt ønsker jeg å komme med en liten digresjon.

Sommeren 2022 la FHI frem rapport om fremtidens utfordringer for folkehelsen. Per i dag er hjerte- og karsykdommer den største dødsårsaken i befolkningen. I fremtiden spår FHI av kreft vil ta over denne uønskede førsteplassen. Kreft er i dag den største dødsårsaken knyttet opp mot sykdom (som tidligere nevnt i oppgaven). På 3. plass kommer nevrologiske sykdommer - med god margin. Hjernekreftpasienter lever egentlig både med både kreft og nevrologisk sykdom, og de møter nå en fremtid med utsikter til fortsatt stor sykdomsbyrde og høy dødelighet. Glioblastom behandles fortsatt etter den 20 år gamle STUPP-protokollen frem til presisjonsmedisin blir implementert som en standardisert metode for pasienter med de alvorligste formene for kreft.

Og det skjer nok ikke med det første.

Det er et behov for større integrering med pakkeforløpene i fremtiden. Etter hvert som presisjonsmedisin og persontilpasset behandling blir implementert i helseforetakene kan en tenke seg et større partnerskap eller en felles plattform med blant annet også legemiddelindustrien. På sikt kan man muligens gå sammen om utvikling av nye medikamenter.

Dette er tanker til for de videre prosessene med å studere presisjonsmedisin og persontilpasset behandling fra et innovasjonsperspektiv.

## Referanser

Consoli, D., Mina, R., Nelson, R. R. & Ramlogan, R. (ed), (2016) *Medical Innovation. Science, technology and practice*. Routledge Taylor & Francis Group London and New York. ISBN: 978-1-315-71651-0

Cunningham, P., (2005) *Innovation in the health sector – case study analysis*, Publine Report No. 19, PUBLINE Work Package 4: Synthesis Report, NIFU STEP Oslo. (Hentet 04.10.22)

D. Foray, D.C. Mowery, Nelson, R.R. (2012), *Public R&D and social challenges: What lessons from mission R&D programs?* Research Policy 41 (2012) 1967-1702.

Det Kongelige Kommunal- og Moderniseringsdepartement (2020), Meld. St. 30 (2019-2020) Melding til Stortinget, En innovativ offentlig sektor. Kultur, ledelse og kompetanse. Hentet fra

<https://www.regjeringen.no/contentassets/14fce122212d46668253087e6301cec9/no/pdfs/stm201920200030000dddpdfs.pdf> (15.08.22)

Det Kongelig Kunnskapsdepartement, *Meld. St. 5 (2022-2023) Melding til Stortinget, Langtidsplan for forskning og høyere utdanning 2023-2032.*

<https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-5-20222023/id2931400/?ch=1> Hentet 04.10.22

Eikenes, Å. H., (2020) *Ny kunnskap om kreft. På veg mot framtidens kreftbehandling*, Det norske samlaget. ISBN: 978-82-340-0278-6

Engelstad., M et al., (2018) Indikator for kliniske behandlingsstudier og antall pasienter som deltar i kliniske behandlingsstudier. Rapport fra arbeidsgruppe, februar 2018. Hentet fra

[https://www.regjeringen.no/contentassets/4516918b0e52454a81ee3c92c4685ee6/arbeidsgrupperapport\\_indikatorer-for-kliniske-behandlingsstudier-og-pasienter-som-inngar.pdf](https://www.regjeringen.no/contentassets/4516918b0e52454a81ee3c92c4685ee6/arbeidsgrupperapport_indikatorer-for-kliniske-behandlingsstudier-og-pasienter-som-inngar.pdf) (20.10.22)

Fagerberg J., Mowery, D. C., Nelson, R. R., (2005) *The Oxford Handbook of Innovation*. Oxford University Press. Reprintet 2013. ISBN: 978-0-19-928680-5

Forskningsrådet, *Program for offentlig initierte kliniske studier på kreftområdet (2011-2015)*, (08.11.22)

Hay, I. (ed.), (2016) *Qualitative Research Methods in Human Geography*, Oxford University Press, 4. Utgave. ISBN: 978-0-19-901090-5

Hays, P., (2022) *Advancing Healthcare Through Personalized Medicine*. Second Edition, Springer Nature Switzerland AG. ISBN: 978-3-030-80100-7

Helse Midt-Norge, Helse Nord, Helse Sør-Øst og Helse Vest (2020), *Forskning og innovasjon til pasientens beste, Nasjonal rapport fra spesialisthelsetjenesten*. Hentet fra <https://helse-sorost.no/Documents/Forskning/Nasjonal%20forskningsrapport%202020.pdf> (15.08.22)

Helse Midt-Norge, Helse Nord, Helse Sør-Øst og Helse Vest (2021), *Forskning og innovasjon til pasientens beste, Nasjonal Rapport fra Spesialisthelsetjenesten*. Hentet fra <https://helse-sorost.no/Documents/Forskning/Nasjonal%20rapport%20for%20forskning%20og%20innovasjon%202021.pdf> (15.08.22)

Helse og Omsorgsdepartementet, *Strategi. Sammen - mot kreft. Nasjonal kreftstrategi 2013-2017*. Hentet fra [https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/kreftstrategien\\_2013.pdf](https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/kreftstrategien_2013.pdf) (15.08.22)

Helsenorge, (2020), *Kliniske studier*. Hentet fra <https://www.helsenorge.no/kliniske-studier/om/> (15.11.22)

Helse og Omsorgsdepartementet, *Nasjonal Kreftstrategi 2018-2022 – Leve med kreft*. Hentet fra

[https://www.regjeringen.no/contentassets/266bf1ecc38940888a589ec86d79da20/regjeringens\\_kreftstrategi\\_180418.pdf](https://www.regjeringen.no/contentassets/266bf1ecc38940888a589ec86d79da20/regjeringens_kreftstrategi_180418.pdf) (15.08.22)

Hjernesvulstkonsortiet (2022) *Kliniske studier*. Hentet fra <https://www.nbtc.no/kliniske-studier/> (08.10.22)

Hjernesvulstkonsortiet (2022) *Teknologi. Persontilpasset Funksjonell Profilerings*. Hentet fra <https://www.nbtc.no/teknologi/> (08.10..22)

Hofslie, E., Klepp, O., *glioblastom* i *Store medisinske leksikon* på snl.no, <https://sml.snl.no/glioblastom> Hentet 26.04.22

Huszthy, P. C. et al., (2012) *In vivo models of primary brain tumors: pitfalls and perspectives*. *Neuro-Oncology* 14(8):979-993. Hentet fra <https://academic-oup-com.ezproxy.uio.no/neuro-oncology/article/14/8/979/1193764>

Jasani, B., Huus, R., Taylor, C., (2021) *Precision Cancer Medicine, Role of the Pathologist*, Springer Nature Switzerland AG. ISBN: 978-3-030-84086-0

Johannessen, A., Tufte, P. A. & Christoffersen, L. (2010) *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode*, Abstrakt forlag, 4. utgave, 2. opplag 2011. ISBN: 978-82-7935-298-3

Klein, E. et al., (2020) *Glioblastoma Organoids: Pre-Clinical Applications and Challenges in the Context of Immunotherapy*, *Front Oncol.* 2020; 10:604121. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753120/#B17> (10.03.22)

Kreftlex, (2022) *Kreft i hjernen*. Hentet fra <https://kreftlex.no/Sentralnervesystemet-hjernekreft> (20.10.22)

Kreftregisteret (2017) *Cancer in Norway 2016. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Special issue. The Norwegian Breast Cancer Screening Program 1995-2016. Celebrating 20 years of organized mammographic screening*. Hentet fra <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf> (17.06.22)

Kreftregisteret (2021) *Spesialutgave 2020. Kreft i Norge – hva sier tallene?* Hentet fra <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf> (17.06.22)

Kreftregisteret (2022) *Cancer in Norway 2021. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Special issue – Cancer survival in Norway 1965-2021: Extending standard reporting to improve communication of survival statistics.* Hentet fra [https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin\\_report.pdf](https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf) (17.06.22)

Malterud, K. (2002) *Kvalitative metoder i medisinsk forskning – forutsetninger, muligheter og begrensninger.* Tidsskrift for den norske legeforening. Hentet fra <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2002--2468-72.pdf> (04.10.22)

Mazzucato, M. (2018), *The Entrepreneurial State. Debunking Public vs Private Sector Myths*, Penguin Books, ISBN: 978-0-141-98610-4

*Personalized functional profiling of malignant brain tumors*, fra forelesning under Vilhelm Magnus Symposium, Neuroscience – from the clinic to the laboratory and back, Ass. Prof Sundstrøm, T. MD PhD, Department of Neurosurgery, Haukeland University Hospital, 2022. Upublisert. (21.10.22)

Schlichting, E., Wist E. (red.), (2020) *Kreftsykdommer – en basisbok for helsepersonell*, 5. utgave og 2. opplag, Gyldendal Akademisk. ISBN 978-82-05-51096-8

Skaga, E. et al. (2019), Intertumoral heterogeneity in patient-specific drug sensitivities in treatment-naïve glioblastoma, *BMC Cancer*, 2019; 19: 628. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593575/> (14.08.22)

Skaga, E. (2021), Drug sensitivity and resistance testing of brain tumor stem cells for individualized functional precision medicine, PhD-avhandling ved Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet, institutt for klinisk medisin. Hentet fra <https://www.duo.uio.no/handle/10852/82455> (28.08.22)

Stupp, R. et al., *Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for glioblastoma*, *New England Journal of Medicine*, 2005;352:987-996.

Hentet fra <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa043330>

(28.04.21)

PUBLIN, *Innovation in the Public Sector, Part of the Programme for Research, Technological Development and Demonstration on "Improving the human research potential and the socio-economic knowledge base, 1998-2002" under the EU 5<sup>th</sup> Framework Programme* Hentet fra [https://www.uio.no/om/samarbeid/samfunn-og-](https://www.uio.no/om/samarbeid/samfunn-og-naringsliv/partnerforum/arrangementer/nettverk/innovasjon/2009/publin-koch-ufd.pdf)

[naringsliv/partnerforum/arrangementer/nettverk/innovasjon/2009/publin-koch-ufd.pdf](https://www.uio.no/om/samarbeid/samfunn-og-naringsliv/partnerforum/arrangementer/nettverk/innovasjon/2009/publin-koch-ufd.pdf)

(08.11.22).

Studietur med Hjernesvulstkonsortiet (NBTC) til Luxembourg Institute of Health, mai 2022.