



Til deg som har lungehinnekreft

Årsaker, symptomer, behandling og forskning

Innhold

Til deg som har lungehinnekreft	3
Fakta om lungehinnekreft	4
Symptomer	4
Utredning	5
Sjekkliste for samtale om diagnose og behandling	7
Behandling	8
Kliniske studier	11
Livsstil – tips og råd	12
Pakkeforløp	12
Hva skjer innen forskning?	13
Pasienthistorie	14
Ordforklaringer	17
Lungekreftforeningen	18

Til deg som har lungehinnekreft

Lungehinnekreft er en svært sjelden sykdom. De siste årene har denne kreftformen rammet cirka 60-80 menn, og cirka 15 kvinner i Norge. Årsaken til lungehinnekreft er eksponering for asbestfibre, som inhaleres i lungene.



De fleste som får lungehinnekreft, har vært utsatt for asbest i jobbsammenheng og kjønnsbalansen har sammenheng med at flere menn enn kvinner har vært utsatt for asbest i jobbsammenheng. Fra asbesteksponering til kreftsykdommen viser seg tar det ofte lang tid, vanligvis 20 til 40 år. Fordi det tar lang tid fra asbesteksponeringen, til sykdommen bryter ut, rammer personer som er eldre enn 65 år. I sjeldne tilfeller kan også genetisk disposisjon bidra til sykdomsutviklingen.

Fakta om lungehinnekreft

Malignt pleuralt mesoteliom (MPM), lungehinnekreft, er kreft som oppstår i lungehinne og er oftest forårsaket av asbesteksponering tidligere i livet.

Lungehinnekreft er en kreftform som oftest diagnostiseres ved langt kommet sykdom.

I 2003 ble Skandinavisk center for behandling av lungehinnekreft etablert. Senteret er lokalisert på Rigshospitalet i København og tar imot nordiske pasienter med lungehinnekreft som er aktuelle for kirurgi.

Symptomer

De vanligste symptomene på lungehinnekreft er tungpust, brystmerter, vekttap, slapphet og hoste. Dette er symptomer som også er vanlig ved flere andre sykdommer. Ved lungehinnekreft blir symptomene ikke bedre med tiden. Det er derfor viktig å oppsøke lege dersom tungpust og ledsagende plager varer lenger enn en luftveisinfeksjon skulle tilsi. Dette kan være symptomer på lungehinnekreft:

- Tungpust
- Smerter i brystregion eller brystkasse
- Generelt tap av krefter
- Stort vekttap uten åpenbar grunn

Utredning

Det kan være vanskelig å stille diagnosen lungehinnekreft. En vevsprøve (biopsi) kan gi endelig svar, og av og til må det tas flere vevsprøver for å få stilt diagnosen. Vevsprøven vil også vise hvilken av de to hovedtypene lungehinnekreft som foreligger: Epiteloid eller sarkomatoid (eller eventuelt en blandingstype). Videre utredning vil avgjøre om det er mulig å operere, hvilket kun er mulig i spesielle tilfeller av begrenset sykdom.

Utredning skal lede til et behandlingsvalg som er basert på diagnose av type lungekreft, svulstens beliggenhet og utbredelse, samt pasientens funksjonsnivå.

Hvilke metoder som brukes for å utrede diagnosen avhenger av hvert enkelt tilfelle. Følgende forskjellige diagnostiske metoder kan benyttes:

- Sykehistorie som inkluderer yrkes- og røykehistorie og klinisk undersøkelse
- Hjerne- og lungefunksjonstester
- Komorbiditet (andre sykdommer som pasienten har), som for eksempel KOLS og hjerte- og karsykdommer
- Blodprøver
- Radiologiske undersøkelser. Dette kan være:
 - CT: En CT-undersøkelse kan vise områder av lungene som er dekket av andre strukturer i brystet, eller som ikke er synlig på røntgenbildet. Ved hjelp av CT får legen et svært nøyaktig bilde av størrelsen, plasseringen og utbredelsen av svulsten samt av mulig spredning til andre organer.
 - MR: MR-undersøkelsen egner seg til å ta bilder av hjernen og skjelettet. Bildene tas ved bruk av kraftige magnetfelt.
 - PET: I en PET-skanning dannes det bilder av svulster og metastaser. Før undersøkelsen får pasienten en svakt radioaktiv sukkerløsning i kroppen og blir i løpet av undersøkelsen ført langsomt gjennom en trommel slik at det kan tas bilder av hele kroppen. Kreftceller har et høyt energibehov og et svært aktivt stoffskifte, dermed samler sukkeret seg i disse cellene slik at kreftsvulster i ulike deler av kroppen vil synes.
 - Skjelettscintigrafi: Skjelettscintigrafi benyttes for å kontrollere om det er dannet metastaser i skjelettet. Radioaktive stoffer sprøytes inn i armvenen. Disse stoffene samles først og fremst opp der stoffskiftet er svært aktivt, altså i kreftceller.
- Bronkoskopi: Ved bronkoskopi fører legen et bøyeleg rør på tykkelse med en blyant – bronkoskopet – gjennom munnen eller nesen ned gjennom luftrøret og ned i bronkiene og forgreiningene. Målet med undersøkelsen er å ta vevsprøver eller å ta celleprøver ved «vasking» (lungeskylling) eller en liten børste.

- Finnålsbiopsi: Ved finnålsbiopsi tar legen ut celler fra lungene med hjelp av en lang, tynn nål som skyves gjennom brystveggen. Denne metoden benyttes for å bestemme om svulsten er godartet eller ondartet, og eventuell hvilken svulsttype det dreier seg om.
- Mediastinoskopi: En mediastinoskopiundersøkelse benyttes til å undersøke rommet mellom lungene, mediastinum, og ta vevsprøver. Inngrepet gjøres under narkose.
- EBUS: Ved en endoskopisk bronkial ultralydundersøkelse (EBUS) kombinerer legen bronkoskopi og ultralyd. Legen fører inn et ultralydhode på enden av bronkoskopet, og det tas vevsprøver.
- Sputum-undersøkelse: En sputum-undersøkelse benyttes til å analyseres spytt og slim som hostes opp. Dette inneholder celler som har løsnet fra slimhuden i bronkiene eller andre deler av lungene, og derfor kan det være mulig å finne svulstceller her.
- CT-veiledet biopsi: En nål stikkes gjennom brystveggen for å ta vevsprøve av svulstvev i lungehinnen/lungen like innenfor brystveggen. Gjennomlysning i en CT-maskin brukes for å sikre at man treffer riktig.



Sjekkliste for samtale om diagnose og behandling

Når du har hatt de første undersøkelsene og fått diagnosen lungehinnekreft kan det være lurt å ta med en sjekkliste i samtale med legen. Sørg for at du får så nøyaktig forklaring som mulig på alt, slik at du bedre kan forstå hva dette betyr og hvordan du skal forholde deg.

Vi har samlet noen tips til sjekkliste:

Spørsmål om diagnose:

- Er diagnosen sikker, eller finnes det fortsatt uklårheter?
- Hvilket stadium er sykdommen i?
- Har kreften spredd seg utenfor lungene?
- Bør jeg ta flere undersøkelser for å bekrefte diagnosen?

Spørsmål om behandling:

- Hvordan er prognosen?
- Skal jeg igjennom flere undersøkelser fremover?
- Hvordan blir behandlingsopplegget?
- Bør jeg behandles ved en klinikk eller et sykehus som spesialiserer seg på lungehinnekreft?

Behandling

Det finnes flere behandlingsmuligheter for deg som har lungehinnekreft. Per i dag er det ingen standardbehandling for denne kreftformen, dette innebærer at hver enkelt pasient undersøkes og vurderes individuelt, før det blir valgt behandlingsmetode.

Du kan få tilbud om kirurgi eller tradisjonell kreftbehandling som stråling og kjemoterapi. Immunterapi vil kunne bli aktuelt. Du bør diskutere de forskjellige mulighetene med legen din. Hvilken behandling som skal velges, avhenger i stor grad av sykdomsstadiet, samt alder og allmenntilstand hos pasienten.

Pasienter med lungehinnekreft, som kan være aktuelle for operasjon diskuteres i et tverrfaglig møte (MDT). Her vurderes mulighetene for kirurgi eller annen behandling.

Kirurgi

For enkelte pasienter med lungehinnekreft med begrenset sykdom kan kirurgi være aktuelt. Dette gjøres ved Skandinavisk center for behandling av lungehinnekreft ved Rigshospitalet i København. Ved Rigshospitalet utføres kirurgi, som innebærer fjerning av deler av pleura, som er den tynne hinnen som omgir lungene (partiell pleurektomi), og tilstøtende svulst i brysthulen (dekortikering). For å vurderes for kirurgi kreves god allmenntilstand.

Strålebehandling eller radioterapi

Strålebehandling, eller radioterapi, brukes for å skade arvematerialet (DNA) i de bestrålte cellene og dermed drepe cellene. Ved lungehinnekreft kan strålebehandling ha en god smertelindrende effekt, og kan også være nyttig for å redusere væskeproduksjonen fra lungehinnen.

Ved metastatisk sykdom kan pasienten tilbys lindrende og livsforlengende behandling med stråling ved siden av medikamentell behandling.

Kjemoterapi

Kjemoterapi, cellegift eller cytostatika er legemidler som dreper celler eller hemmer cellevekst og celledeling. Det anbefales at pasienter som vurderes for kirurgi behandles med 3-6 kurer med kjemoterapi.

Kjemoterapi kan være aktuelt for pasienter som ikke kan opereres, og kan lindre symptomer og forsinke sykdomsutviklingen av lungehinnekreft.

Immunterapi

Immunterapi er kreftbehandling som utnytter kroppens eget immunsystem i bekjempelsen av kreftsykdommen. Nyere studier har vist lovende resultater av immunterapi for pasienter med lungehinnekreft, men behandlingen er per 2022 ikke innført i Norge.

Dersom kreften utvikler seg mens du står på en behandling, kan det være at du bør få andre legemidler. Dette kalles gjerne å bevege seg fra en «behandlingslinje» til en annen. Den gode nyheten er at det stadig prøves ut nye legemidler i kliniske studier.

Symptomer og bivirkninger under behandling for lungehinnekreft

Når du har lungehinnekreft, kan du oppleve symptomer på kreftsykdommen og bivirkninger av behandlingen. Det er lurt å snakke med legen din om alle tegn, symptomer eller bivirkninger – spesielt hvis du merker forverring.

Vanlige tegn og symptomer ved lungekreft inkluderer:

- Vedvarende hoste, hoster opp blod
- Brystmerter
- Tungpustet
- Tilbakevendende infeksjoner (som bronkitt eller lungebetennelse)
- Følelse av tretthet og svakhet
- Vekttap

Mange opplever en intens tretthet (også kalt fatigue), som gjør det vanskelig å utføre vanlige aktiviteter og som påvirker livskvaliteten.

De som får immunterapi mot lungehinnekreft kan også oppleve bivirkninger som er direkte knyttet til behandlingen, som for eksempel:

- Diaré/kvalme/magesmerter
- Hudutslett
- Økt fare for infeksjoner
- Nedsatt appetitt
- Svimmelhet

Du bør snakke med legen din hvis du opplever noen av symptomene eller bivirkningene som er nevnt her, eller hvis du opplever forverring. Flere av bivirkningene kan gå tilbake med støttebehandling.

Noen råd om hvordan du best kan takle behandling

- Vær oppmerksom på alle forandringer som har med helsen din å gjøre: Det kan være nyttig å føre en dagbok hvor du skriver ned følelser, symptomer og bivirkninger. Dette er ting du kan snakke med helsepersonell om og kan bidra til at du føler du har bedre kontroll over livet ditt.
- Del dine erfaringer: La legen få vite om eventuelle bivirkninger. Ikke slutt å ta medisinene dine – snakk med legen.
- Finn ut mer: Hvis du vil vite mer, still spørsmål og finn ut så mye du kan om lungehinnekreft og behandling. Hent informasjon fra pålitelige kilder.



Kliniske studier

Alle potensielle nye legemidler må testes nøye for å se om de virker som de skal og trygt kan brukes av mennesker. Testingen foregår i det som kalles en «klinisk studie».

Kliniske studier kan være et godt alternativ for pasienter med behov for behandling ved progresjon, da det er vist at deltagelse i studier i seg selv gir bedre prognose. Pasienter som deltar i en studie følges alltid opp ekstra nøye gjennom prøver, sykehusbesøk og annen oppfølging. I en klinisk legemiddelstudie deles pasientene vanligvis inn i grupper som sammenlignes for at resultatet skal bli tydelig. Hverken du eller legen vet om du mottar legemiddelet som skal prøves ut i studien, eller om du har havnet i kontrollgruppen.

Legen din kan komme til å spørre om du vil delta i en klinisk studie. Det koster ingenting å delta og er helt frivillig.

Hvis du vurderer å delta i en studie, bør du finne ut så mye som mulig om studien før du bestemmer deg for om du vil være med eller ikke:

- Hva er det forskerne prøver å finne ut?
- Er det potensielle bivirkninger knyttet til legemidlet det forskes på?
- Hva må jeg gjøre?
- Hvor må jeg eventuelt møte opp?
- Hva er mine rettigheter og plikter som deltaker?
- Hva er alternativet hvis jeg ikke ønsker å delta?

Du finner en oversikt over pågående kliniske studier på www.clinicaltrials.gov (søk etter malignant mesothelioma), eller du kan gå inn på www.helsenorge.no/kliniske-studier, her finner du oversikt over alle studier i Norge.

Livsstil – tips og råd

Generelle helse råd som det å spise sunt, sove godt og få litt mosjon er viktig også for pasienter med en form for lungekreft. Vi har ikke noen spesielle kostholds råd til lungekreftpasienter, men for mange kan det være utfordrende å få i seg nok næring midt i behandlingen, og da kan råd fra ernæringsfysiolog eller personer med erfaring med ernæring av kreftpasienter være nyttige. Røykeslutt anbefales også til pasienter med lungehinnekreft, og det er mange grunner til dette. Røyking kan ødelegge appetitten, det gjør virkningen av cellegift og strålebehandling bedre, og det reduserer risiko for at det oppstår andre krefttyper. Når det gjelder trening og mosjon, kan man gjøre det en orker og det kroppen klarer. Det er ikke noe poeng i å tvinge seg til hard trening under denne tøffe behandlingen, men det er fint å holde seg i bevegelse og aktivitet.

Flere tips om hvordan leve med lungekreft finner du på Lungekreftforeningen sine sider: www.lungekreftforeningen.no

Pakkeforløp

Et pakkeforløp er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende, samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Formålet med pakkeforløp er at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendige forsinkelser i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering. Blant annet sikrer pakkeforløp for lungekreft at alle sykehus som behandler lungekreft skal ha regelmessige tverrfaglige beslutningsmøter (MDT), for å sikre kvalitetskontroll av utredning og behandling. På møter hvor lungekirurgi vurderes bør lungemedisiner, thoraxkirurg, onkolog, radiolog, patolog, nukleærmedisiner samt forløpskoordinator delta.

Det er utformet pakkeforløp for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, se www.helsedirektoratet.no for mer informasjon om pakkeforløp.

Hva skjer innen forskning?

For pasienter med inoperabel lungehinnekreft har det gjennom svært mange år ikke vært noen behandlingsmessige gjennombrudd. Heldigvis har det endret seg med nye, lovende resultater med immunterapi. Dette har økt forskningsinteressen for sykdommen. I Norge pågår det forskning som kombinerer immunterapi med kreftvaksiner for lungehinnekreft. Flere typer immunterapi testes ut i kliniske studier.

Fremskritt i stråling og kirurgi

Man jobber med å finne måter for å forbedre effekt av kirurgi og stråling og samtidig redusere bivirkninger av disse prosedyrene.

Pasienthistorie

Fikk lungehinnekreft etter asbesteksponering

Et langt arbeidsliv som maskinist på sjø og land førte til at Jarle Frøystadvåg gjentatte ganger ble utsatt for asbest. Som 63-åring fikk han påvist lungehinnekreft.

- Jeg har aldri vært syk og egentlig alltid hatt veldig god helse. Derfor var det mildt sagt et kjempesjokk å få en så alvorlig diagnose!

Rundt juletider i 2020 merket Jarle at han var litt tungpustet, men en penicillinur fra fastlegen gjorde at han følte seg bedre en kort stund. Da tungpusten kom tilbake gjennomgikk han en privat helseundersøkelse som satte fortløpende i videre undersøkelser.

- Alt gikk fort etter den legetimen, jeg ble sendt til røntgen på sykehuset hvor radiografen umiddelbart ba om CT, pustepøver og blodprøver etter bildene var tatt. CT-bildene viste at det var noe som ikke stemte, lungelegen ble koblet på og jeg fikk raskt spørsmål om jeg hadde vært utsatt for asbest. Og det hadde jeg jo.



En biopsi bekreftet diagnosen lungehinnekreft, legene var tydelige på at dette skyldtes asbesteksponering.

Asbest på arbeidsplassen

I over 40 år har Jarle jobbet som maskinist. I løpet av arbeidslivet har han gjentatte ganger vært eksponert for asbest.

– På eldre båter, som ble bygget før 80-tallet, ble asbest benyttet i isolasjonen rundt eksosrørene. Når motorene ble varme så førte dette til mye støv og til at jeg ble utsatt for asbest gjennom ventilasjonen da jeg hadde vært på vakt i maskinrommet.

Startet med cellegift

I mars 2021 startet Jarle opp på cellegift ved Volda sykehus. Hver tredje uke frem til oktober samme år fikk han kurer med tre typer cellegift. Mot alle odds var formen bra og nye CT-bilder viste at kreften ble holdt i sjakk.

– Min kone, som er sykepleier, leste seg opp på muligheter for immunterapi. Selv om legen på lokalsykehuset var skeptisk så var jeg bestemt på at jeg ville forsøke. Det ble derfor sendt søknad om deltakelse i en studie på immunterapi ved Ullevål sykehus.

Ved Ullevål var NIPU-studien igangsatt; en fase 2-studie som inkluderte pasienter med lungehinnekreft som hadde fått tilbakefall etter cellegiftbehandling. Jarle fikk først beskjed om at han ikke var kandidat, fordi svulsten han hadde var stabil. Men i oktober begynte den å vokse og han ble inkludert i studien.

Tøff start på studien

– I desember startet jeg på min første kur, og rakk to kurer før jul. Jeg som alltid har hatt to sett med duracellbatteri når det kommer til energinivå opplevde å møte veggen. Jeg ble liggende på sofaen, hadde ikke pust, mistet matlysten og var totalt utslitt. I tillegg fikk jeg nevropati og fatigue, samt ble plaget med tankkjøttbetennelse. For første gang i livet følte jeg meg helt nede for telling, det var en tøff periode.

Imidlertid bedret formen seg i løpet av vinteren. Etter noen måneder kunne Jarle dra ut på sjøen og fiske torsk igjen. Etter hvert begynte han å sykle på elsykkel og går nå ofte på tur.

Immunterapien har hatt god effekt

Siden han startet i studien, har han reist fra Ulsteinvik til Ullevål hver fjortende dag for å få en ny kur. Han har fått to typer immunterapi og formen har blitt bedre og bedre. Konsultasjoner i mai, juni og juli 2022 viste at svulsten hadde gått tilbake.

– Lungehinnekreft er så godt som uhelbredelig, derfor er jeg ikke så sikker på fremtiden, men jeg har uten tvil stor tro på immunterapien, jeg er jo et levende eksempel på at det fungerer. Etter snart ett år i studien så kan jeg ikke annet enn å skryte av Ullevål, jeg har fått fantastisk oppfølging, alle involverte har vært flotte mennesker, informasjonen har vært

god og jeg har følt meg trygg og ivaretatt hele veien. Min kone Mette, som har stått ved min side hele tiden, har vært en enorm viktig støttespiller. Samtidig har jeg kjent på at det har vært et langt lerret å bleke, men når du først har fått en så alvorlig sykdom må du gjøre det beste ut av det, og jeg har tålt behandlingene godt og psyken har vært god. Nå er svulsten på retur og alle er fornøyde!

Har valgt åpenhet

– Jeg er en type som liker å snakke med folk, da jeg ble syk var jeg tidlig klar på at jeg ville være åpen om sykdommen min til både nære og bekjente. For meg har det vært et bra trekk, da slipper folk å snakke om meg og sykdommen min bak ryggen min.

Siden lungehinnekreft er en diagnose som rammer få savnet Jarle lenge noen å snakke med som hadde samme diagnose, men etter at han kom med i NIPU-studien kom han i kontakt med andre lungehinnekreftpasienter, som også hadde fått diagnosen etter å ha vært utsatt for asbest i arbeidslivet.

– Det å få bli kjent med andre i samme situasjon har vært viktig for meg. Vi har støttet hverandre mye! Jeg kjenner på enorm takknemlighet over at jeg får være med på denne studien. Jeg hadde ikke vært der jeg er i dag hadde jeg ikke kommet med.



Ordforklaringer

Biopsi: En vevsprøve som tas fra vev hvor man ønsker å se om det er noe galt. Vevet undersøkes for å se etter forandringer og vekstmønstre.

Kreft: Navn på en gruppe sykdommer som har det til felles at celler vokser og reproduseres ukontrollert.

Fatigue: Et annet ord for intens tretthet.

Gen: Byggesteinene i DNA (genetisk materiale) som bestemmer for eksempel hårfargen din og fargen på øynene.

Behandlingslinje (1. linje, 2. linje osv.):
1. linjebehandling er det første legemidlet pasienten får mot en spesifikk sykdom (vanligvis ansett som beste behandling mot denne sykdommen). 2. linjebehandling kan gis hvis pasienten ikke får god nok effekt av den første medisinen osv.

Metastaser: Når kreft sprer seg fra en del av kroppen til en annen.

Nevropati: Nerveskade som kan være forårsaket av legemidler, svulst og kirurgi. Symptomene varierer avhengig av hvilke nerver som er berørt. Du kan oppleve smerter, overfølsomhet, nummenhet eller svakhet. Ofte merker du symptomene i hender, føtter eller nedre del av beinet. Nervene som styrer fordøyelsen og blodtrykket kan også bli berørt, noe som gir forstoppelse, svimmelhet eller andre symptomer.

Somatisk (mutasjon): Genetisk forandring som oppstår i løpet av livet – forandringene er ikke arvelige.

Svulst: En kul/klump eller hevelse som skyldes unormal vekst i vevet. Forandringen kan være godartet eller ondartet (kreft).

Lungekreftforeningen

Lungekreftforeningen er en pasientforening for deg som har eller har hatt lungekreft, og for pårørende av lungekreftrammede.

Vi gir råd, støtte og ivaretar lungekreftrammedes interesser. Sammen arbeider vi for å bedre behandling og rehabilitering for lungekreftrammede. Vi jobber for å spre kunnskap om forebygging av lungekreft og for å fremme lungekreftsaken ovenfor helsemyndigheter og politikere.

Lungekreftforeningen har 800 medlemmer. Vi har lokallag, fylkeskontakter og likepersoner spredt over hele landet. Mer utfyllende informasjon om oss og likepersonstjenesten finner du på våre nettsider.

Bli en del av vårt fellesskap – meld deg inn i Lungekreftforeningen på www.lungekreftforeningen.no

Kontakt oss:

E-post sekretariatet: post@lungekreftforeningen.no

Telefon sekretariatet: **934 70 121** – telefonen besvares mandag–fredag kl. 09-15.

Likepersonstjenesten:

Å leve med en alvorlig sykdom gir erfaringer som man ofte kan føle seg alene med. Også pårørende vil føle at de er alene med de bekymringer og usikkerhet som dette medfører. Lungekreftforeningen har derfor som mål å tilby et fellesskap for personer i samme situasjon. Vi har likepersoner, som er pasienter og pårørende som har vært gjennom sykdommen og er utdannet for å være til støtte til andre som er kommet i samme situasjon.

Lungekreftforeningens likepersoner kontakter du direkte, du finner oversikt over alle våre likepersoner på nettsiden vår: www.lungekreftforeningen.no/likepersonstjenesten
Du kan også sende en e-post til likeperson@lungekreftforeninge.no

Vi samarbeider med:



KREFTFORENINGEN

Felleskap

Samhold

Trygghet

Innholdet i denne brosjyren er kvalitetssikret av Vilde Drageset Haakensen, spesialist i onkologi og overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

Brosjyren er utviklet med støtte fra Takeda, MSD, Roche og AstraZeneca





Telefon 934 70 121

post@lungekreftforeningen.no

lungekreftforeningen.no