

# Behandling af danske kræftpatienter i Hammelburg

## En retrospektiv opgørelse over 34 patienter

Reservelæge Lene W. Vestermark, overlæge Nina Keldsen, overlæge Per Pfeiffer & overlæge Kristian Aabo

Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling R, Herning Centralsygehus, Onkologisk Ambulatorium, Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling, og Sygehus Viborg, Medicinsk Afdeling

### Resumé

**Introduktion:** Medierne har sat tiltagende fokus på kræftbehandling i udlandet, men dokumentation af effekten savnes.

**Materiale og metoder:** Der er udført en retrospektiv opgørelse over 34 patienter, der er behandlet på Carl von Hess Krankenhaus i Hammelburg (CvHK), Tyskland.

**Resultater:** Alle patienter fik regional kemoterapi, fire patienter fik tillige systemisk kemoterapi, og 15 patienter blev efterfølgende opereret. Hos 20 patienter kunne effekten vurderes, fire patienter opnåede delvis tumorsvind, mens svulsten voksede hos 11 patienter. Medianoverlevelsen var 9,7 mdr. Femten patienter oplevede svære bivirkninger, heraf var to fatale.

**Diskussion:** I udvalgte tilfælde har patienter gavn af behandling i udlandet, men det er ofte patienter, som har fravalgt et behandlingstilbud i Danmark. Behandling på CvHK har ofte svære komplikationer og kan ikke tilrådes som standardbehandling. Den nationale kræftplan har medført et betydeligt løft af kræftbehandlingen i Danmark, så danske kræftpatienter nu tilbydes behandling på internationalt niveau, således at svært syge patienter ikke skal bruge økonomiske og menneskelige resurser på tvivlsom behandling i udlandet.

Gennem de seneste år har der i de danske medier været tiltagende fokus på kræftbehandlingen i Danmark. Dette skyldes ikke mindst en sammenligning af overlevelsen for kræftpatienter i de nordiske lande [1, 2]. Overlevelsen for danske kræftpatienter var ca. 10% dårligere end i de øvrige nordiske lande. Dette førte til, at regeringen i 1998 nedsatte Kræftstyregruppen. I februar 2000 udsendte Sundhedsstyrelsen »Den Nationale Kræftplan«, hvori Kræftstyregruppen fremlagde ti overordnede anbefalinger, som Sundhedsstyrelsen tilsluttede sig [3, 4].

Manglende behandlingstilbud blandt andet på grund af for få resurser og en nihilistisk holdning hos danske læger har gjort, at kræftpatienter i stigende grad har søgt behandling i udlandet. I medierne er der talrige enkeltstående beretninger om succesfuld stereotaktisk strålebehandling i Stockholm eller om regional kemoterapi eventuelt efterfulgt af operation på privathospitalet Carl von Hess Krankenhaus (CvHK) i Hammelburg, Tyskland. Regional kemoterapi er enten isole-

ret arteriel infusion med kemoterapeutika over eller under diafragma eller intrahepatisk via arteria hepatica, ofte suppleret med systemisk behandling [5, 6].

I 2000 var en delegation af specialister på foranledning af Kræftens Bekæmpelse (KB) på besøg på CvHK, hvor ca. 150 danske patienter indtil da var blevet behandlet [7]. Det var desværre ikke muligt at få indblik i, hvordan det var gået disse patienter.

Behandling i udlandet er fortsat et kontroversielt emne, som til stadighed debatteres, ikke mindst i pressen. Da presse-dækningen ofte er ensidig med fremhævelse af enkelte sol-strålehistorier, har vi fundet det af interesse at efterundersøge en gruppe danske patienter, der har fået behandling på CvHK, for at kunne give en mere alsidig beskrivelse af effekt og komplikationer ved behandlingen.

### Materiale og metoder

I alt 34 danske kræftpatienter, der i tidsrummet fra juni 1997 til juli 2001 fik behandling på CvHK, indgik i undersøgelsen. Samtlige onkologiske afdelinger blev forespurgt, om de havde kendskab til patienter, der havde fået behandling på CvHK. Tre afdelinger (på hhv. Herning Sygehus, Viborg Sygehus og Odense Universitetshospital) mente, at de kunne redegøre for alle egne patienter, der havde været på CvHK, i alt 17 patienter (gruppe 1). De øvrige afdelinger havde kun kendskab til enkelte patienter, og for at undgå for stor selektion blev disse patienter ikke inkluderet.

KB havde kendskab til yderligere 17 patienter (gruppe 2), som blev inkluderet i opgørelsen. Disse patienter hører til blandt de danske kræftpatienter, der var under behandling på CvHK i juli 2000, og patienter, der er medlemmer af patientforeningen for kræftbehandling i udlandet (PaKU). Der var givet patientsamtykke til brug af journalmateriale. Vi gennemgik danske journaler for oplysninger om diagnose og tidspunkt, behandling (både tilbudt og modtaget) og om behandlingen havde kurativt eller palliativt sigte. Desuden blev udskrivningsbreve med oplysninger om behandlingen på CvHK gennemgået for oplysninger om, hvorvidt der var givet regional eller systemisk kemoterapi, og om der efterfølgende var foretaget operation. Hvor det var muligt, har vi registreret objektivt tumorsvind og bivirkninger.

Overlevelsen fra start på behandlingen på CvHK er udregnet som et Kaplan Meier-estimat med censurdato 15. juni 2003. Der er anvendt nonparametrisk statistik, medianværdier efterfølges af spændvidde. De to grupper er sammenlignet med  $\chi^2$ -test. Responsen er vurderet efter WHO's kriterier [8].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

## Resultater

Data for de 34 patienter, 22 kvinder og 12 mænd, fremgår af **Tabel 1**. Medianalderen var 53 år (32-78 år).

Antallet af patienter, som henholdsvis fravalgte et behandlingstilbud, eller som ikke fik tilbudt behandling i Danmark fremgår af **Tabel 2**.

Medianoverlevelsen for hele gruppen var 9,7 mdr. Syv ud af 34 patienter var i live ved undersøgelsens afslutning (tre patienter med ikkesmåcellet lungekræft (NSCLC), en med endokrin tumor, en med sarkom, en med cancer ovarii og en med ukendt primærtumor), disse fremgår af **Tabel 1**.

Patienterne i gruppe 2 levede længere end patienterne i gruppe 1 (16 mdr. vs. 4,9 mdr.,  $p = 0,02$ ) efter behandling på CvHK.

Seks patienter med hepatocellulært karcinom, cardiacancer, pancreascancer, NSCLC eller levermetastaser fra ukendt primærtumor fik ikke tilbudt behandling i Danmark. Otteogtyve patienter havde i Danmark modtaget aktiv kirurgisk og/eller onkologisk behandling forud for opholdet på CvHK, og 12 patienter fik ny aktiv behandling i Danmark efter be-

handlingen på CvHK. Toogtyve patienter fik foretaget radiologiske undersøgelser i Danmark mhp. evaluering af den givne behandling på CvHK.

Behandlingen på CvHK fremgår af **Tabel 3**. Patienter, der fik foretaget kirurgi på CvHK, levede længere end de patienter, der ikke kunne opereres (16,3 mdr. vs. 5 mdr.). Effekten af kemoterapi kunne kun evalueres hos 20 patienter. Ingen patienter opnåede komplet tumorsvind, fire patienter opnåede partiel remission, fem havde stabil sygdom i mindst 3 mdr., og 11 havde progression.

Komplikationer i forbindelse med behandlingen fremgår af **Tabel 4**. For 11 patienter kunne vi ikke få oplysninger om komplikationer efter behandlingen. To patienter (6%) døde på CvHK, og 15 patienter oplevede alvorlige (grad 3- eller grad 4-) komplikationer til behandlingen på CvHK.

Seks patienter havde alvorlige blødningskomplikationer (en patient døde under operationen på grund af blødning, tre havde svær trombocytopeni, og to fik dårlig kontrolleret anti-koagulansbehandling).

## Sygehistorie 1

En 64-årig mand fik i juli 2000 konstateret NSCLC (adenokarcinom T2 N2 M0). Patienten påbegyndte præoperativ kemoterapi, men allerede efter tre serier med paclitaxel + carboplatin blev der konstateret et nyttilkommet pleuranært infiltrat. Finnålsaspiratet indeholdt karcinomceller, og patienten blev vurderet at være ikke-resektabel.

I januar og februar 2001 fik patienten på CvHK to serier regional kemoterapi med mitomycin C, cisplatin og vinorelbin samt systemisk cisplatin og 5-fluorouracil (FU) + *granulocyte-macrophage colonystimulating factor* (GM-CSF). I april 2001 blev der foretaget venstresidig pneumonektomi og mediastinal

**Tabel 1.** Patientkarakteristika for 34 kræftpatienter behandlet på Carl von Hess Krankenhaus i Hammelburg, Tyskland. Gruppe 1: Patienter fra de onkologiske afdelinger på Odense Universitetshospital, Herning Sygehus og Viborg Sygehus. Gruppe 2: Patienter fra Kræftens Bekæmpelse. I parentes er der anført de patienter, der var i live pr. 15. juni 2003.

	Gruppe 1	Gruppe 2
Antal patienter	17	17
kvinder	11	11
mænd	6	6
Alder (år) ved første behandling i Hammelburg	52 (32-78)	54 (47-62)
Diagnose		
cancer pulmonis	3 (1)	3 (2)
cancer coli/recti	3	1
cancer ani	0	1
cancer mammae	3	3
cancer pancreatis	0	1
endokrin tumor	0	1 (1)
cancer cervicis uteri	0	1
cancer oesophagi	1	1
malignt melanom	1	1
sarkom	1 (1)	1
cancer ovarii	2	3 (1)
hepatocellulært karcinom	1	0
ukendt primærtumor	2 (1)	0
mediantid fra primær diagnose til metastaser	4 mdr. (0-83 mdr.)	14 mdr. (0-100 mdr.)
mediantid fra metastaser til behandling i Hammelburg	8 mdr. (0-33 mdr.)	5 mdr. (0-50 mdr.)

**Tabel 2.** Patienternes motivation for at søge behandling på Carl von Hess Krankenhaus i Hammelburg, Tyskland. Gruppe 1: Patienter fra de onkologiske afdelinger på Odense Universitetshospital, Herning Sygehus og Viborg Sygehus. Gruppe 2: Patienter fra Kræftens Bekæmpelse.

Årsag til behandling i Hammelburg	Gruppe 1	Gruppe 2
Patienten fravalgte det primære behandlingstilbud	2	4
Patienten fik intet primært behandlingstilbud	3	3
Patienten fravalgte et nyt behandlingstilbud	1	5
Patienten fik ikke et nyt behandlingstilbud	11	5

**Tabel 3.** Behandling på Carl von Hess Krankenhaus i Hammelburg, Tyskland.

Behandling	Antal patienter
Regional kemoterapi	15
Regional + intravøs kemoterapi	4
Kemoterapi efterfulgt af kirurgi	15

**Tabel 4.** Antal alvorlige bivirkninger og komplikationer ved behandling i Hammelburg (grad 3-4). Tallene i parentes angiver procent i forhold til de 23 patienter, hvor komplikationer var registreret. For død er procenten angivet i forhold til alle 34 patienter.

Årsag	n (%)
Uoplyst	11 (48)
Blødning	6 (26)
Trombose	2 (9)
Sepsis	3 (13)
Død	2 (6)
Ileus	2 (9)
Korttarmssyndrom	1 (4)
Leverkoma	1 (4)
Hudnekrose (ved flowkateter)	1 (4)

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

lymfeknudedissektion. I operationspræparatet fandt man tumor i lungen med gennembrud til pleura og tumorinfiltration af samtlige lymfeknuder. Ved registeropslag 15. juni 2003 var patienten stadig i live.

### Sygehistorie 2

En 50-årig kvinde fik ultimo maj 2000 diagnosticeret hepatocellulært karcinom centralt i højre leverlap. Ved en MR-skanning konstateredes det, at tumoren målte 10×7 cm. Man vurderede, at leverresektion ikke var mulig, og patienten fik efterfølgende afslag på levertransplantation på grund af den store risiko for tumorspredning i forbindelse med indgrebet og den efterfølgende immunosuppressive behandling. Da patienten ikke kunne tilbydes aktiv onkologisk behandling i Danmark, tog hun på eget initiativ kontakt til Karolinska Sjukhuset i Stockholm, hvor man gav afslag på stereotaktisk strålebehandling på grund af tumorens store udbredelse.

Primo august 2000 blev patienten ligeledes på eget initiativ behandlet med intrahepatisk infusion af cisplatin og melphalan på CvHK. Endvidere påbegyndtes lavdosis warfarinbehandling med henblik på forebyggelse af venøs trombose.

Primo september blev patienten akut indlagt i Danmark med melæna. Hæmoglobinniveauet var 4,4 mmol/l og *International Normalized Ratio* (INR) >13,6. Trombocytallet var normalt. Patienten blev behandlet med blodtransfusion og fytomenadion intravenøst. INR faldt herefter til 1,43. Ved indlæggelsen var hun ikterisk med betydelig leverpåvirkning. Patienten blev hastigt dårligere og døde fire dage efter indlæggelsen.

### Sygehistorie 3

En 54-årig mand fik tre år tidligere foretaget resectio coli sigmoidei for en stor sigmoideumcancer Dukes C (T4N1M0) og efterfølgende adjuverende kemoterapi med FU og leukovorin (Lv). Tolv måneder senere konstaterede man udbredte levermetastaser, og patienten blev behandlet med peroral FU (UFT), Lv og mitomycin-C. Statusundersøgelserne efter den sjette behandling viste progression, hvorfor behandlingen blev seponeret.

Patienten kontaktede CvHK og fik to serier intrahepatisk GM-CSF, FU, Lv og melphalan. En efterfølgende MR-skanning viste progression samt trombose i vena cava inferior. På trods af dårlig almentilstand fik han endnu en behandling på CvHK, denne gang med mitomycin-C og oxaliplatin. Patienten døde i Danmark fire uger efter sidste behandling.

### Diskussion

Det er alment accepteret, at kræftbehandlingen i Danmark i 1990'erne havde et efterslæb i forhold til de lande, vi normalt plejer at sammenligne os med. Påvisningen af, at overlevelsen for kræftpatienter i Danmark var dårligere end i de øvrige nordiske lande [1, 2], og det faktum, at flere og flere danske kræftpatienter søgte behandling i udlandet, var medvirkende

årsager til, at Kræftplanen blev sat i værk, og at der blev afsat ekstra midler til behandling [3, 4]. Derved har de patienter, der for egen regning har fået behandling på CvHK, haft indirekte betydning for mange danske kræftpatienter. Spørgsmålet er, om de også selv har haft gavn af behandlingen.

Den gruppe patienter, vi har beskrevet, er så inhomogen, at det ikke giver mening at se på overlevelsen i forhold til hverken inden- eller udenlandske data. Opgørelsen af overlevelsen for henholdsvis gruppe 1 og gruppe 2 tjener blot til at illustrere betydningen af patientselektion, idet de patienter, vi har kendskab til via KB, må antages at være stærkt selekterede i modsætning til patienterne i gruppe 1. Det er forståeligt, at de patienter, som det gik dårligt, ikke havde overskud til at meddele dette, mens de patienter, som mente, at de havde haft gavn af behandlingen, gerne ville stå frem og anbefale den. En generalisering af behandlingseffekt ud fra anekdotiske patienthistorier i medierne giver derfor et fordrejet billede af de pågældende behandlings værdi.

Forskellen i overlevelsen for henholdsvis opererede og ikkeopererede er formentlig blot et udtryk for, at de patienter, der kan opereres, har en mindre sygdomsudbredelse og dermed en bedre prognose end de patienter, der ikke kan opereres. Generelt er der ikke holdepunkt for, at ikkekurativ resektion medfører levetidsforlængelse [9], selv om to undersøgelser har vist en effekt heraf ved nyrekræft [10, 11]. Man kan ikke se bort fra, at enkelte patienter kan have haft gavn af at blive opereret (sygehistorie 1). På den anden side er der næppe heller tvivl om, at behandlingen på CvHK har afkortet nogle patienters liv eller har været medvirkende til at forringe livskvaliteten i den sidste tid (sygehistorie 2 og sygehistorie 3).

Nærværende opgørelse kan ikke bruges som dokumentation hverken for effekt eller mangel på samme af regional kemoterapi. De fire patienter, hvor det var muligt at registrere effekt af den regionale kemoterapi, var alle patienter, der på forskellig vis afstod fra behandling i Danmark. De to af dem afbrød igangværende kemoterapeutisk behandling, og man kan derfor ikke afvise, at den danske behandling delvist bidrog til responset. En patient afstod fra fortsat tilbudt behandling, og en patient ønskede ikke tilbud om primær behandling. Rationalet for regional kemoterapi er, at man opnår en større cytostatikakonzentration i tumoren. I flere randomiserede undersøgelser har man sammenlignet regional kemoterapi med intravenøs kemoterapi [12-14], uden at der har kunnet påvises forskel, hverken i tid til progression eller overlevelse. Derfor bør regional kemoterapi kun anvendes som led i protokollerede undersøgelser. Dr. Müller, der står for behandlingen på CvHK, har publiceret to arbejder med resultaterne af regional kemoterapi hos patienter med NSCLC. I det ene opnåede ti af 18 tidligere behandlede patienter tumorsvind, og to patienter kunne efterfølgende opereres [5], og i det andet opnåede 19 af 22 tidligere ubehandlede patienter tumorsvind [6]. Resultaterne er lovende, men bør eftervises i større undersøgelser.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

De elektroniske medier, aktive patientforeninger og ikke mindst internettet har betydet, at den enkelte patient hurtigt kan finde et uoverskueligt antal behandlingstilbud både i ind- og udland, såvel i alternativt regi som inden for det etablerede sundhedssystem. Det er vanskeligt både for patienten og dennes læge at gennemskue, hvilke tilbud der er seriøse. Derfor er både Den Nationale Kræftplan og det øgede antal referenciprogrammer om behandling af de enkelte sygdomsgrupper meget værdifulde. Det er også positivt, at der er nedsat et *second opinion*-udvalg under Sundhedsstyrelsen, der vurderer, hvilke patienter der kan henvises til eksperimentel behandling i udlandet. Disse tiltag har gjort, at den danske kræftbehandling har fået et betydeligt løft, således at patienter med lungecancer ikke behøver at søge primær behandling i udlandet, som det har været tilfældet med enkelte patienter i nærværende undersøgelse. Disse patienter kan nu tilbydes systemisk kemoterapi efterfulgt af kirurgi og/eller strålebehandling på internationalt niveau og under protokollerede og kontrollerede former, hvilket må tillægges stor vægt. Nogle af de komplikationer, der er beskrevet i denne undersøgelse, kunne være undgået ved en bedre monitorering af patienterne, ligesom nogle af patienterne i det hele taget var for dårlige til onkologisk behandling.

Det er velkendt, at dårlig *performance*-status er et dårligt prognostisk tegn. Samtidig tåler patienter, der i forvejen har været igennem mange behandlinger, og som har en lav *performance*-status, dårligere de komplikationer, der kan støde til behandlingen. Alvorlige komplikationer (grad 3-4) forekom hos 57% af patienterne, og heraf var to tilfælde fatale.

Det er ikke et nyt fænomen, at uhelbredeligt syge patienter nægter at give op, når alle relevante behandlingstilbud er brugt op. Det er de danske kirurger og onkologers opgave at tilbyde patienterne den behandling, der internationalt anses for at være guldstandard, ligesom det er de bevilgende myndigheders pligt at sørge for, at de nødvendige resurser er til rådighed, således at svært syge patienter ikke bruger de sidste økonomiske og menneskelige resurser på tvivlsom behandling i udlandet.

Korrespondance: Lene Weber Vestermark, Kragemosen 72, DK-5250 Odense SV.  
E-mail: lene-vestermark@mail.dk

Antaget: 11. februar 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Engeland A, Haldorsen T, Dickman PW et al. Relative survival of cancer patients. *Acta Oncol* 1998;37:49-59.
2. Storm HH., Engholm G. Relativ overlevelse for danske kræftpatienter diagnosticeret 1981 til 1997 og fulgt til år 2001. *Ugeskr Læger* 2002;164:2855-64.
3. National kræftplan. Status og forslag til initiativer i relation til kræftbehandlingen. København: Sundhedsstyrelsen, 2000.
4. Andersen JS, Hansen SW. Kræftplanen. *Ugeskr Læger* 2002;164:2885-9.
5. Müller H, Guadagni S. Regional plus systemic chemotherapy: an effective treatment in recurrent non-small cell lung cancer. *EJSO* 2001;27:190-5.
6. Müller H. Combined regional and systemic chemotherapy for advanced and inoperable non-small cell lung cancer. *EJSO* 2002;28:165-71.
7. Holm NV. Besøg på Carl von Hess Hospital i Hammelburg. *Ugeskr Læger* 2000;162:4667-70.
8. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al. Reporting results in cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
9. Rosenberg SA. Principles of cancer management: surgical oncology. I: *Cancer, principles & practice of oncology*. 6 th. edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2001:261-2.
10. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b immunotherapy compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
11. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa based immunotherapy compared with interferon alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
12. Lorenz M, Muller H-H. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxy-uridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:243-54.
13. Martin JK, O'Connell MJ et al. Intraarterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 1990;125:1022-7.
14. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2003;361:368-73.