

ler sendt delegationer til Silkeborg for at trække på de opnåede erfaringer. Anbefalingerne har blandt andet været, at etableringen af accelererede udredningsforløb for patienter med uspecifikke symptomer kræver et meget tæt samarbejde og hyppige kontakter mellem de forskellige involverede medicinske specialer samt mellem de radiologiske, klinisk biokemiske og gynækologiske afdelinger. Det er afgørende nødvendigt med hurtig adgang til at drøfte flaskehalse og andre organisatoriske problemer mellem de involverede afdelingsledelser (og hospitalsledelsen), og det er naturligvis meget vigtigt, at alle involverede specialer og afdelinger prioriterer disse komplekse udredningsforløb meget højt. De uundgåelige organisatoriske problemer vil ellers meget let blive »uløselige« og drukne i interne, skriftlige henvisninger og speciale- eller afdelingspecifikke særinteresser – herunder økonomiske særinteresser. Der skal etableres et dagligt forum for tværfaglige konferencer, hvilket lettest organiseres på brede medicinske afdelinger.

Ud over et løft for patientudredningerne virker forløbene som et uddannelsesmæssigt løft, hvor uddannelseslægerne bliver trænet i en af de mest komplekse problemstillinger inden for internmedicin: Patienter uden organspecifikke symptomer hos hvem der er mistanke om alvorlig sygdom.

I forhold til den internationale viden på området med udredning af kræft er ideen med at sikre patienter en hurtig udredning for kræft, uden at de fremviser alarmsymptomer, helt ny og innovativ.

Derfor er der et overordentlig stort behov for at få lavet solid forskningsmæssig dokumentation for stort set alle dele af disse forløb. Det drejer sig om forløb i almen praksis, hvilken billed- og laboratoriediagnostisk tilgang man skal have, hvilken udredningsstrategi

der giver de mest effektive forløb, hvilke sygdomme man diagnosticerer og hvor ofte, samt om denne tilgang har en effekt på resultatet af vores kræftindsats.

På Diagnostisk Center i Silkeborg er der tilknyttet tre ph.d.-studerende til forløbene. Den ene udfører et studie, der omfatter forløbet fra patienten oplever første symptom, til egen læge henviser til Diagnostisk Center, den anden studerer forløbet fra henvisningen til Diagnostisk Center til udredningen af patienten afsluttes (med en opfølgingsperiode), og den tredje organisation omkring Center of Excellence. På denne baggrund forventes det, at det er muligt at vurdere bl.a. de prædiktive værdier af diverse undersøgelser, økonomien i forløbene og de afledte omkostninger ved tilfældige bifund under udredningen. Samtidig forventes det, at det bliver muligt at anbefale et evidensbaseret udredningsprogram for patienter, hvor der er lægelig mistanke om alvorlig sygdom.

**KORRESPONDANCE:** Ulrich Fredberg, Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg, 8600 Silkeborg. E-mail: fredberg@sportnetdoc.dk

**ANTAGET:** 18. maj 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. Coleman MP, Forman D, Bryant H et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377:127–38.
2. Møller H, Linklater KM, Robinson D. A visual summary of the EUROCARE-4 results: a UK perspective. *Br J Cancer* 2009;101 (suppl 2):S110–S114.
3. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer* 2009;101 (suppl 2):S5–8.
4. Jones R, Latinovic R, Charlton J et al. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ* 2007;334:1040.
5. Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Præsentation af symptomer i almen praksis hos patienter med cancer. *Ugeskr Læger* 2010;172:2827–31.
6. Stapley S, Peters TJ, Sharp D et al. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer* 2006;95:1321–5.
7. Andre sygdommes betydning for overlevelse efter indlæggelse for seks kræftsygdomme i Nordjyllands, Viborg, Ringkjøbing og Århus amter 1995–2005. Århus: Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, 2007. Rapport 22.

## Landvindinger i kræftbehandlingen

Mikael Rørth

I de seneste decennier har vi oplevet en nærmest eksplosiv vækst i indsigten i kræftsygdommens grundlæggende biologi. Vi ved, hvad kræftsygdomme er på det molekylære plan, men vi er først for nylig begyndt at kunne anvende denne viden til gavn for kræftpacienterne. Dertil kommer, at der samtidig med den molekylærbiologiske indsigt er sket en voldsom udvikling inden for håndtering af store datamængder,

hvilket er en helt afgørende forudsætning for at kunne anvende f.eks. DNA/RNA-sekvens-bestemmelser til noget praktisk og en helt afgørende forudsætning for at kunne planlægge og gennemføre avancerede strålebehandlinger. Til sidstnævnte hører desuden, at den tekniske udvikling af apparatur også er en vigtig forudsætning for den moderne behandling. Udvikling inden for teknik/apparaturløsninger

#### STATUSARTIKEL

Onkologisk Klinik,  
Rigshospitalet

håndtering er ligeledes en væsentlig forudsætning for den moderne billeddannende teknik. Denne er igen en helt afgørende forudsætning for planlægning af kræftbehandlingen: En præcis beskrivelse af tumorernes placering og udbredelse vil dels kunne bruges til afgøre, hvilken behandling der skal anvendes i den givne situation, dels muliggøre, at den lokale behandling bliver så præcis og dermed så bivirkningsfattig som muligt.

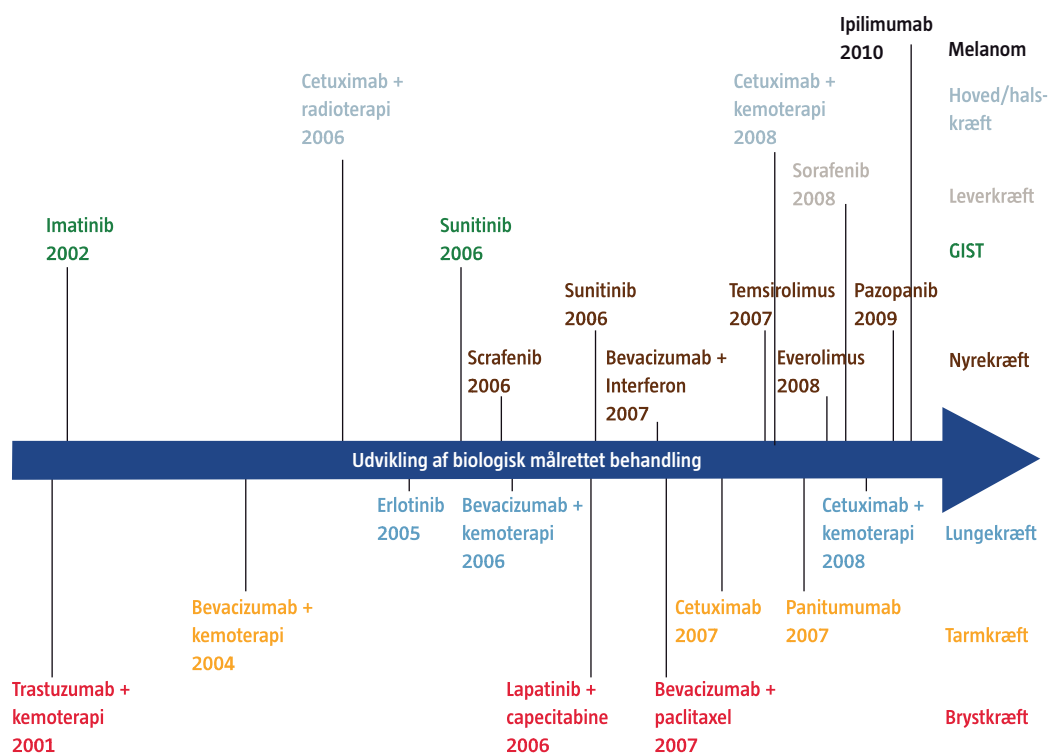
Kræft er en gensygdom. Den erkendelse stammer helt tilbage fra starten af forrige århundrede, hvor man satte kræft i forbindelse med forekomst af kromosomale forandringer. Da der var tale om et dearrangement af arvematerialet, var det i mange år nærliggende at antage, at virus indgik i udvikling af »den maligne fænotype«. Det var i jagten på virale genelementer i cancercellegenomet, at man fandt frem til, at de elementer, man havde mistanke til, allerede fandtes i genomet – og dermed til erkendelsen af, at cancergenomet kunne opstå ved ændret funktion af de normale gener i cellen. Siden erkendte man, at disse gener, som kaldtes onkogener, var varianter af normalt forekommende cellulære gener (protoonkogener). Ændret genfunktion kan fremkomme ved udskiftning af en enkelt nukleotidbase (punktmuta-

tion), eller ved at genet blev flyttet til en andet kromosom (translokation) som illustreret ved Philadelphia-kromosomet, der opstår ved en translokation mellem den lange arm af kromosom 9 og kromosom 22. Øgning af kopiantal (amplifikation) kan også føre til malign fænotype (neuroblastom og lungekræft). Studier af den sjældne kræftsygdom retinoblastom førte til opdagelsen af suppressorgenerne (2-hit-hypotesen). Hvis et tumorsuppressorgen mistes eller ændrer funktion, kan det føre til tumorudvikling. Efter disse gennembrud er det gået stærkt: hundredvis af forskellige genændringer er blevet beskrevet. Men egentlig var det først, da man pga. den tekniske udvikling og den analytiske kapacitet fik mulighed for at beskrive og sekvensbestemme det in-takte genom, som hos mennesket består af 30.000 gener og 3.000.000.000 basepar, at helhedsbilledet kunne skabes. Denne udvikling er nu kommet så langt, at man inden for få timer kan tilvejebringe sekvensen af et helt genom enten fra patienten eller fra tumoren. Når man således kan få beskrivelsen af hele cancergenomet tilvejebragt som fundament for beslutninger, tegner der sig et helt andet billede mht. individualisering af behandlingen. Når man får patientens genom fremstillet, har man mulighed for at

FIGUR 1

Biologisk målrettet behandling. Fremkomst af nye, målrettede medikamenter mod kræftsygdomme som funktion af tid siden 2001. Stoffer, der ender på -mab, er monoclonale antistoffer rettet mod vækstfaktorer eller vækstfaktorreceptorer. Stoffer, der ender på -nib, er lavmolekylære hæmmere af tyrosinkinaser. Stoffer, der ender på -imus, er mammalian target of rapamycin-hæmmere.

Figuren er komponeret af Hans von der Maase i 2010.



GIST = gastrointestinal stromatumor

afpasse behandlingsstrategier efter, hvilke genotyper patienten huser.

Kræft er en sygdom i generne, men manifestationer af de genetiske forandringer er afhængig af en lang række andre faktorer, som man kalder epigenetiske forhold. Grundlæggende drejer det sig om, at den genetiske kode skal »oversættes« primært til RNA og siden også til proteiner. Det er disse molekylers funktion, der bestemmer cellens fænotype mht. stofskifte, signalveje, strukturer som membraner m.m. – og først når man har styr på disse forandringer, kan man tegne et mere fuldstændigt billede af kræftcellens fænotype.

### MEDICINSK KRÆFTBEHANDLING

Nye behandlinger er opstået fra den beskrevne tumorbiologiske erkendelse. Det startede med udvikling af lavmolekylære hæmmere af tyrosinkinaser, der indgår i den ukontrollerede vækst f.eks. hæmning af den konstitutiv aktive tyrosinkinase ved kronisk myeloid leukæmi opstået ved dannelse af fusionsgenet *abl*, som fremkommer ved translokationen af arme fra kromosom 9 og kromosom 22 som beskrevet ovenfor. Tyrosinkinasehæmmeren imatinib revolutionerede behandlingen af kronisk myeloid leukæmi og siden af en anden sygdom med en lignende fænotype, gastrointestinal stromal tumor. Siden er der udviklet en hel stribe tyrosinkinasehæmmere, hvoraf nogle har vist effektivitet ved nyrekræft, leverkræft, visse undertyper af lungkræft m.m. (**Figur 1**). Disse stoffer er alle små molekyler, hvis navn ender på -ib for inhibitor. Den ukontrollerede cellevækst kan også skyldes et for stort antal eller forkert fungerende vækstfaktorreceptormolekyler på cellens overflade, først eksemplificeret ved HER2/neu-receptoren på overfladen af brystkræftceller. Mod disse receptorer har man udviklet et antistof (trastuzumab). Antistofferne er monoclonale, og deres navn ender derfor på -mab (*monoclonal antibody*). En række andre antistoffer er siden blevet udviklet, og en del med terapeutisk potentiale er nu i klinisk anvendelse, f.eks. rituximab ved lymfom og cetuximab ved kolorektal kræft.

Kræftsvulster behøver karforsyning for at vokse og udvikle sig, og hæmning af karyndannelse ved kræftudvikling er også blevet et mål for behandlingen. Det drejer sig om antistoffer mod en vækstfaktor fra svulstvævet, som stimulerer karyndannelsen (*vascular endothelial growth factor* med antistoffet bevacuzimab) – og om hæmning af tyrosinkinase med små molekyler i samme system (bortezomib).

Vi begynder at kunne bruge information om cancer cellens fænotype til at til- og fravælge behandling. F.eks. signalerer mutationer i *K-ras*-onkogenet resistens over for behandling med cetuximab ved kolo-



### FAKTABOKS

Kræftsygdomme er genetiske sygdomme, hvis patogenese på molekylært og cellebiologisk niveau efterhånden er klarlagt med betydelig detaljeringsgrad.

Bedre billeddannende og biokemiske undersøgelser har ført til mere præcis diagnostik og planlægning af behandling.

Udvikling af kirurgiske teknikker og bedre perioperativ behandling har forbedret overlevelsen for mange kræftpatienter.

Strålebehandling er blevet mere præcis med bedre overlevelse, bedre palliation og færre bivirkninger til følge.

I medicinsk kræftbehandling medinddrages der i stigende grad målrettede og dermed mere præcise medikamenter.

Kombinationer af de terapeutiske modaliteter er i mange tilfælde afgørende for den samlede effekt.

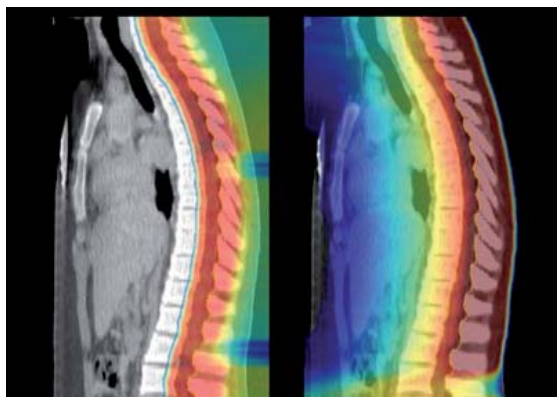
rektal kræft. En bestemt mutation i *epidermal growth factor*-receptoren medfører en klart bedre effekt af tyrosinkinasehæmmere ved ikkesmåcellet lungecancer. Mens den nye erkendelse således inden for de senere år (endelig) har smittet af på den medicinske kræftbehandling, må det naturligvis erindres, at videreudvikling af de »etablerede« cytotatiske behandlinger, både hvad angår nye stoffer og nye måder at bruge gamle stoffer på, har en meget vigtig plads i kræftbehandlingen, ikke mindst når den ses og anvendes i sammenhæng med kirurgi og strålebehandling.

### KIRURGISK KRÆFTBEHANDLING

Med den betydelige udvikling af metoder til billeddannelse (computertomografi, magnetisk resonansskanning, ultralydskanning og positronemissionstomografi) er der skabt basis for landvindinger inden for den kirurgiske kræftbehandling. Ved en bedre beskrivelse af tumorens placering og udbredelse kan muligheden for succes ved kirurgisk intervention forbedres betydeligt. Langt størsteparten af de patienter, der bliver tumorfri ved en terapeutisk intervention, opnår dette ved hjælp af kirurgi. Den perioperative indsats er forbedret med klare overlevelsesgevinster til følge. Udvikling af anæstesi har gjort interventionen mere skånsom og kortvarig med hurtigere restitution til følge. Den tekniske udvikling af endoskopisk kirurgi, anvendelse af robotter og minimalt invasiv kirurgi i det hele taget samt den systematiske udvikling af accelererede patientforløb i kirurgien har allerede givet klare gevinster og forbedret kræftpatienternes prognose. Den tekniske udvikling og opmærksomheden på den minimalt invasive strategi har også skabt en række forbedringer for den palliative, kirurgiske kræftbehandling. Her tænkes f.eks. på anlæggelse af stent i tarmsystemet, urinvejene og vena-systemet til afhjælpning af symptomgivende forsnævninger.

 FIGUR 2

Stråleintensitetsfordeling ved partikelstråling (til venstre) og konventionel højvoltsbestråling (til højre). Partikelstrålingen kan bremses meget præcist. Her illustreret ved dosisplanlægning af bestråling af et medulloblastom, hvor partikelstråling muliggør, at der afsættes meget lidt stråling i columna.



## STRÅLEBEHANDLING

Over halvdelen af alle kræftpatienter får på et eller andet tidspunkt i deres forløb strålebehandling. Strålebehandling som antineoplastisk behandlingsmodalitet stammer helt fra Mme Curies epokegørende indsats med radium og siden udviklingen af ekstern strålebehandling med anvendelse af acceleratore. Ligesom for kirurgiens vedkommende hænger nye landvindinger inden for strålebehandling sammen med den mere præcise måde at kunne beskrive en tumors udbredelse på. Udviklingen af den intensitetsmodulerede strålebehandling og senest RapidArc-teknikken muliggør tidsafhængig, præcis levering af strålebehandling. Ved hjælp af computerstyring af strålebehandling kan man tage højde for organbevægelser under behandlingen, og derved mindske strålebehandling mod hjertet og hjertets kar i forbindelse med bestråling af thoraxvæggen f.eks. ved brystkræft. Disse nye teknikker muliggør, at selve kræftsvulsten kan få en større dosis, samtidig med at påvirkningen af omgivelserne mindskes. Det betyder bedre overlevelse og færre bivirkninger.

Der kunne opnås endnu højere helbredelsesprocenter, hvis stråledosis kunne øges, men det lader sig ikke gøre med konventionel strålebehandling, fordi skaderne på det omkringliggende væv bliver for omfattende og ofte livstruende. Specielt er strålebehandling af børn et stort problem, da selv afsætning af små doser i kroppen kan medføre alvorlige bivirkninger på lang sigt pga. skader på ellers raske organer. Den højteknologiske strålebehandling med partikler, der nu er blevet en teknisk mulighed, kan formentlig forbedre strålebehandling for op imod 15% af patienterne. Specielt hos børn og ved kræft i organer, hvor strålebehandling kan være kritisk, som f.eks. øjne, hjerne og rygmarv er partikelterapi med protoner eller lette joner et helt afgørende fremskridt (Figur 2).

Partikelterapien kan gives med millimeters nøjagtighed. Selv om partikelterapien har været tilgængelig i mange år, er det først nu, man begynder at kunne behandle patienter i større tal. De nødvendige kliniske undersøgelser til fastlæggelse af behandlingseffekter og -strategier har derfor endnu ikke kunnet gennemføres for de fleste tumorsygdomme. På centre i Sverige, USA og Tyskland modtager man i dag danske patienter, især børn, til denne form for behandling.

Hvis svulsterne er små (< 3 cm) og få (< 4), er der af og til og specielt i hjernen mulighed for at raffinere den konventionelle strålebehandling med anvendelse af stereotaksi, hvor høj præcision og stabil fiksering af tumoren gør det muligt at give en meget høj stråledosis meget præcist på et lille område.

Erkendelsen af, at kræften ofte har spredt sig på diagnosetidspunktet, har dannet baggrund for behandlingsstrategier, hvor de forskellige behandlingsmodaliteter kombineres. Ved hjælp af præirradiation og præoperativ medicinsk behandling kan den efterfølgende lokale behandling (kirurgi og strålebehandling) gøres mere effektiv (f.eks. ved analkræft og øsofaguskræft). Ved samtidig strålebehandling og medicinsk behandling kan strålebehandlingens effekt øges (radiosensibilisering), og en vis systemisk effekt kan opnås med bedre overlevelse til følge (f.eks. ved hoved-hals-kræft og livmoderhalskræft). Endelig er der fortsat et stort potentiale i at videreudvikle den adjuverende behandling (= den systemiske behandling, der efterfølger lokalbehandling af patienter, der er i højrisiko for recidiv; f.eks. ved brystkræft, colonkræft og ovariekræft).

Samlet tegner der sig et billede af et betydeligt potentiale for at bedre kræftbehandling i de kommende årtier. Flere patienter kan gøres sygdomsfrie, og ved tilbagefald vil der være flere muligheder for ny behandling. For patienter, der ikke kan gøres sygdomsfrie, vil mulighederne for palliation bedres betydeligt. Den øgede indsigt i kræftsygdommens opståen vil øge mulighederne for forebyggelse, og derved kan det tænkes, at incidensen af de forskellige kræftsygdomme ændres. Disse ændringer bør også afspejle sig i de bestræbelser, man må gøre for at mindske og tage hånd om de senfølger, sygdom og behandling medfører. Der er således god grund til i fremtiden at fokusere på fysisk og psykisk rehabilitering af kræftpatienter – og der er god grund til betydelig optimisme med hensyn til mulighederne for at hjælpe nuværende og kommende kræftpatienter.

**KORRESPONDANCE:** Mikael Rørth, Onkologisk Klinik, Blegdamsvej 9, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: mikael.roerth@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 15. april 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen