

Lungekræft – en teknologisk udfordring I

Diagnostik og stadienddeling

Klinisk assistent Trine Jakobi Nøttrup,
klinisk assistent Barbara Malene Bjerregaard Fischer,
klinisk assistent Charlotte Elberling Almasi,
reservelæge Halla Skuladottir & afdelingslæge Helle Pappot

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik

Overlevelsen blandt lungekræftpatienter er stærkt relateret til sygdomsstadiet på diagnosetidspunktet. Langtidsoverlevelse og helbredelse er almindeligvis kun mulig ved lokal sygdoms-udbredelse, stadium I, II og udvalgte IIIA. Omkring 45% af de danske patienter diagnosticeres i disse stadier [1]. For at forbedre chancen for helbredelse generelt behøver man bl.a. bedre værktøjer til at diagnosticere de tidlige sygdomsstadier. Udvikling af bedre metoder til diagnostik og stadienddeling kræver samarbejde på tværs af faggrænser, f.eks. mellem læger, ingeniører og fysikere. Afprøvning af nye diagnostiske metoder kompliceres bl.a. af *leadtime*-bias og *stage migration*. Førstnævnte omhandler det problem, at metoder, der muliggør tidligere diagnostik, altid vil medføre forlænget overlevelse målt fra diagnosetidspunktet, men ikke nødvendigvis lavere mortalitet. Ved *stage migration* forstås det fænomen, at mere præcis stadienddeling medfører forbedret gennemsnitlig overlevelse i alle stadiegrupper, uden at den samlede overlevelse forbedres. Dette fænomen opstår, fordi flere patienter klassificeres i de mere avancerede stadier. Endvidere er man i forskellige medicinske teknologivurderings (MTV)-rapporter, der er baseret på samme data, fremkommet med modsattede konklusioner. I denne artikel gives der eksempler på nye metoder, som i fremtiden kan tænkes at forbedre diagnostik og stadienddeling af patienter med lungekræft.

Billeddiagnostik

Multidetektor spiral-computertomografi

Computertomografi (CT) har en højere spatial opløsning end konventionel røntgen af thorax, hvorfor CT siden 1990'erne har været den foretrukne billeddiagnostiske undersøgelse af lungekræftpatienter. CT foretages oftest som en spiralskanning, hvor patientlejet bevæger sig kontinuerligt gennem skanneren, der har et roterende røntgenrør.

Multidetektor spiral-CT (MDCT) bygger på samme princip, men har flere parallelle detektorer [2]. Dette giver en højere anatomisk opløsning, hvilket giver mulighed for at gengive tumorområder i en tredimensionel rekonstruktion samt foretage præoperativ angiografi og virtuel bronkoskopi (**Figur 1**).

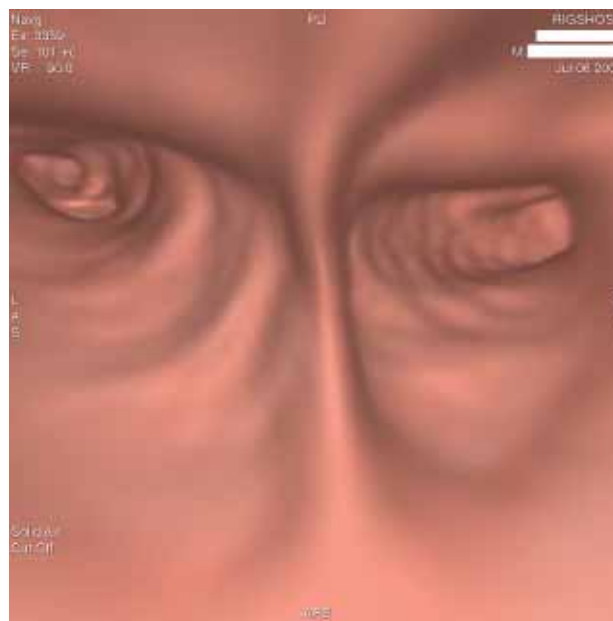
Med MDCT bliver det muligt at skelne mellem tumorinfiltration og tumoradhæsion samt at foretage detektion af metastaser i lymfeknuder af normal størrelse. Dette betyder, at man kan differentiere mellem en lokalt avanceret tumor, som potentielt er operabel (stadie IIIA), og en lokalt avanceret tumor, som almindeligvis ikke er operabel (stadie IIIB). Ved konsekutive MDCT med få ugers mellemrum kan man via volumetriske størrelsesberegninger bestemme en lungetumors vækstrate med stor nøjagtighed. Dette har betydning, når man noninvasivt ønsker at afkræfte en mistanke om malignitet, f.eks. i forbindelse med screeningsundersøgelser.

Der er ikke påvist forlænget overlevelse for lungekræftpatienter ved anvendelse af MDCT, men der er på verdensplan iværksat flere screeningsstudier for at afdække, om en sådan findes. Danske forskere tilknyttet Dansk Lungecancergruppe er ved at påbegynde et lignende studie.

Nuklearmedicinsk billedannelse

Positron-emissionstomografi/computertomografi

Positronemissionstomografi (PET) og CT i samme skanner kombinerer metabolisk og anatomisk billedannelse. Som sporstof anvendes primært det radioaktivt mærkede sukkerstof fluorodeoxyglucose, der ophobes i de metabolisk aktive kræftceller.



Figur 1. Eksempel på virtuel bronkoskopi hvor carina er vist. Billedet er konstrueret af data fra en 4-slice-spiralskanning af en lungekræftpatient.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Metoden vil formentlig kunne forbedre den præoperative stadietildeling af patienter med lungekræft [3]. Resultaterne fra enkelte studier tyder på gavnlig effekt ved behandlingsmonitorering under kemoterapi. Anvendelsen af PET/CT til planlægning af stråleterapi udforskes. Det ønskes afklaret, om subklinisk sygdom kan erkendes visuelt, om tumorvæv kan afgrænses fra atelektase, og om områder, hvor der er behov for særlig høj radioterapidosis, kan identificeres.

PET/CT anbefales af sundhedsmyndighederne i USA som standardundersøgelse i udredningen af lungekræft. Denne anbefaling har vi ikke i Danmark, men teknologiens diagnostiske værdi evalueres bl.a. på Rigshospitalet [4].

I fremtiden vil mærkning af specifikke peptider åbne mulighed for at anvende PET/CT til at undersøge relevant genekspression in vivo samt til at monitorere distribution og effekt af genterapi og nye peptider. Forskningen i disse aspekter befinder sig på et meget tidligt stadium, og genterapi er endnu ikke taget i anvendelse til behandling af lungekræft.

NeoTect single photon emission computed tomography

Single photon emission computed tomography (SPECT) er en nuklearmedicinsk, billeddannende teknik, der kan udføres med et almindeligt gammakamera, som findes på alle klinisk fysiologiske afdelinger. Når skanningen udføres med den radioaktivt mærkede somatostatinanalog ^{99m}Tc-depreotid, benævnes den NeoTect SPECT. NeoTect SPECT er i enkelte studier, af mindre lungeinfiltrater, fundet at have en diagnostisk værdi på niveau med PET [5]. Værdien af NeoTect SPECT ved undersøgelse af mediastinum er usikker, og anvendelsen af metoden til stadietildeling af lungekræft er fortsat uafklaret. Der pågår flere steder i verden studier for at afklare dette; i Danmark undersøges metoden på Århus Sygehus.

Endoskopiske metoder**Fluorescensbronkoscopi**

Dysplastiske celleforandringer, som forstadier til planocellulære forandringer, kan erkendes visuelt med fluorescens. Der findes tre kommercielle fluorescensbronkoscopisystemer. De adskiller sig ved lyskildens bølgelængde og måden, hvorpå de dysplastiske forandringer gøres visuelt erkendelige for det menneskelige øje.

Bronkoskopøren kan ved denne metode skelne intakt bronkieslimehinde fra slimhinde med dysplasi og dermed udføre målrettede biopsier. Ved anvendelse af fluorescensbronkoscopi kan dysplasi-detekteringsraten øges op til seks gange i forhold til almindelig lysbronkoscopi [6]. Tilstedeværelsen af dysplasi kan give mulighed for målrettet og tidlig iværksættelse af behandling, som f.eks. kemoprævention, yttriumaluminiumgranat (YAG)-laser, elektrokoagulering eller endobronkial radioterapi.

Det er endnu ikke vist i kliniske studier, at anvendelse af fluorescensbronkoscopi til tidlig diagnostik afspejles i længere overlevelse, men der pågår internationale randomiserede undersøgelser heraf.

Endoskopisk ultralyd

Endoskopisk ultralyd (EUL) blev oprindeligt anvendt til transøsofageal skanning, men som led i udviklingen af bedre og mere skånsomme stadietildelingsprocedurer ved lungekræft er en lignende metode blevet tilpasset, således at den kan foregå transbronkialt: endoskopisk ultralydvejledt fin nålsaspirationsbiopsi (EUL-FNA) – en billeddannende undersøgelse med mulighed for biopsitagning fra de mediastinale glandler.

I en nyere (n=69) amerikansk undersøgelse foreslår man, at EUL-FNA anvendes som en del af den primære stadietildelingsundersøgelse efter CT hos alle potentielt operable patienter med ikkesmåcellet lungecancer, således at patienter med tumorpositiv EUL-FNA kan skånes for en mere invasiv mediastinoskopi. I undersøgelsen har man fundet, at 25% af patienterne på denne måde kan undgå eksplorativ kirurgi [7].

I en dansk pilotundersøgelse (n = 11) foretaget på Thoraxkirurgisk Afdeling, Amtssygehuset i Gentofte, har man anvendt EUL-FNA til stadietildeling, undersøgelse af CT-verificeret recidiv og primær hilær lymfeknudediagnostik [8]. Resultaterne af denne undersøgelse tyder på, at teknikken er lovende med hensyn til lymfeknudediagnostik ved lungekræft og til primær diagnostik af solide tumorer lokaliseret adhæreret til hovedbronchus og trachea. Yderligere forskning for at evaluere metodens værdi foregår på nævnte afdeling.

Invasive metoder**Videoassisteret torakoskopisk kirurgi**

Video assisted thoracic surgery (VATS), torakoskopisk kirurgi, er i dag standardmetoden ved inspektion af og biopsi fra pleura og perifere lungeinfiltrater. VATS kan også bruges til visuelt at erkende lymfeknuder i regioner, der ikke kan nås ved andre, mindre invasive procedurer.

Den kirurgiske teknik ved VATS er kompliceret, men trods dette har man inden for de seneste fem år på flere centre anvendt metoden til lungeresektioner, VATS-lobektomier. Fordelen ved at benytte denne operationsmetode er en mindre stressende operation for patienten, hvor costae kan bevares, og der er vist forbedringer på bl.a. postoperative smerter, indlæggelsestid og lungefunktion [9].

Det er endnu kontroversielt at udføre operationerne, og der er tvivl om, hvorvidt man kan foretage en tilstrækkelig indsamling af lymfeknuder i forbindelse med resektionen. Metoden kan kun anvendes til patienter med T1N0M0- og T2N0M0-tumorer, større centrale tumorer kan ikke opereres med denne metode.

VATS udføres også i Danmark, og erfaringerne med de første 14 patienter er blevet offentliggjort [10]. Da langtidsresultaterne ved denne procedure på onkologiske patienter ikke er prospektivt dokumenteret, initieres der i år et europæisk randomiseret prospektivt studie med dansk deltagelse til sammenligning af åben kirurgi og VATS.

Konklusion

Nye teknologiske tiltag har muliggjort udviklingen af mere avancerede metoder til diagnostik og stadienddeling af lungekræft. Udviklingen er opstået med basis i forskning på tværs af specialer og faggrænser. Det er også i dette miljø, at evalueringen af de nye teknologiske muligheder skal foretages. Danske forskere er med i udviklingen af disse muligheder. Det betyder, at også danske patienter deltager i kliniske afprøvninger af nye metoder. Tidligere diagnostik kan muligvis forbedre overlevelsen for patienter med lungekræft. Forbedret diagnostik og stadienddeling vil endvidere muliggøre kortere udredningsforløb og tilbud om en mere differentieret behandling.

Korrespondance: *Trine Jakobi Nøttrup*, Radioterapiklinikken afsnit 3994, Finsencentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jakobi@rh.dk

Antaget: 23. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlisten ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Referenceprogram 2001. Lungecancer. Dansk Lungecancergruppe. Århus: CC PRINT 92 APS, 2001:58.
2. Ravenel JG, McAdams HP. Multiplanar and three-dimensional imaging of the thorax. *Radiol Clin North Am* 2003;41:475-89.
3. Lardinois D, Weder W, Hany TF et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.
4. Fischer BM, Mortensen J, Dirksen A et al. Positron emission tomography of incidentally detected small pulmonary nodules. *Nucl Med Commun* 2004;25:3-9.
5. Daniel K, Yusuf M, Kemp K et al. The utility of ^{99m}Tc depreotide compared with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer. *Chest* 2004;125:494-501.
6. Banerjee AK, Rabbitts PH, George J. Lung cancer 3: Fluorescence bronchoscopy: clinical dilemmas and research opportunities. *Thorax* 2003;58:266-71.
7. Wallace MB, Ravenel J, Block MI et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1763-8.
8. Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003;58:1083-6.
9. Walker WS, Codisotti M, Soon SY et al. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:397-402.
10. Hansen HJ, Krasnik M, Pedersen JH. Torakoskopisk lobektomi. *Ugeskr Læger* 2002;164:1809-13.

Lungekræft – en teknologisk udfordring II

Nye behandlingstiltag

Afdelingslæge Helle Pappot,
klinisk assistent Barbara Malene Bjerregaard Fischer,
klinisk assistent Charlotte Elberling Almasi,
reservelæge Halla Skuladottir &
klinisk assistent Trine Jakobi Nøttrup

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik

Kun 7% af danske lungekræftpatienter overlever i fem år. For at forbedre overlevelsen tages der stadig mere komplekse metoder i brug. Inden for de seneste år har forskning i forskellige aspekter af lungekræft involveret mange faggrupper: læger, biologer, humanbiologer, kemikere, biokemikere, ingeniører, medikoteknikere og fysikere. Samarbejdet og kombinationen af viden mellem disciplinerne skaber nye og til tider spektakulære resultater. I denne artikel vil vi præsentere en række fremskridt inden for avanceret og targeteret behandling af lungekræft, som er resultater af sådanne samarbejder.

Biologiske strategier

Aktuelle tiltag inden for lungekræftbiologi sigter mod at forbedre forståelsen, hindre udviklingen og hæmme progression af lungekræft.

Microarrays

Teknologiske fremskridt inden for genekspressionsprofiler muliggør samtidig analyse af tusinder af gener i vævsprøver. *Microarray*-teknologien bygger på komplementær hybridisering af cRNA eller cDNA fra en vævsprøve til prober, som repræsenterer de gener, der ønskes undersøgt. Teknikken muliggør en analyse af den enkelte vævsprøves genprofil og kan anvendes til undersøgelse af mange forskellige sygdomme.

Da overlevelsen ved lungekræft er dårlig, og behandlingsmulighederne er begrænsede, kan *microarray*-resultater anvendes til at skabe bedre forståelse for sygdommens biologi og forhåbentlig nye behandlingsstrategier baseret på molekylære mekanismer [1].

I en nyere undersøgelse udført på Strålebiologisk Laboratorium, Rigshospitalet, fandt man, at *microarray*-analysen kunne anvendes til at skelne mellem forskellige undergrupper af cellelinjer fra lungekræfttumorer af typen småcellet karcinom [2]. Viden, der i fremtiden kan tænkes anvendt til en mere differentieret behandling af patienter med lungekræft (**Figur 1**).

Kemoprævention

Kemoprævention defineres som brugen af naturlige eller kemiske stoffer til at hindre, hæmme eller ændre karcinogenesen, altså en interaktion med mekanismer, som fører til udvik-