

LITTERATUR

1. Svendsen RP, Støvring H, Hansen BL et al. Prevalence of cancer alarm symptoms: a population-based cross-sectional study. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:132-7.
2. McAvoy BR. General practitioners and cancer control. *Med J Aust* 2007;187:115-7.
3. Moth G, Vedsted P, Olesen F. Kontakt- og sygdomsmønsteret i almen praksis. KOS 2008. Aarhus: Aarhus Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis i Aarhus, 2010.
4. Nylenna M. Diagnosing cancer in general practice: when is cancer suspected? *Br Med J* 1986;293:245-8.
5. 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;334:1-8.
6. Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer* 2009;101(suppl 2):S80-S86.
7. Shapley M, Mansell G, Jordan JL et al. Positive predictive values of $\geq 5\%$ in primary care for cancer: systematic review. *Br J Gen Pract* 2010;60:e366-e377.
8. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer* 2009;101(suppl 2):S5-S8.
9. Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Præsentation af symptomer i almen praksis hos patienter med cancer. *Ugeskr Læger* 2010;172:2827-31.
10. Topping ML, Frydenberg M, Hansen RP et al. Time to diagnosis and mortality in colorectal cancer: a cohort study in primary care. *Br J Cancer* 2011;104:934-40.
11. Potter S, Govindarajulu S, Shere M et al. Referral patterns, cancer diagnoses, and waiting times after introduction of two week wait rule for breast cancer: prospective cohort study. *BMJ* 2007;335:288.
12. Vedsted P, Olesen F. Are the serious problems in cancer survival partly rooted in gatekeeper principles? *Br J Gen Pract* 2011(i trykken).
13. Møller H, Linklater KM, Robinson D. A visual summary of the EUROcare-4 results: a UK perspective. *Br J Cancer* 2009;101:S110-S114.
14. Hamilton W. Cancer diagnosis in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;60:121-8.

Nye og kommende diagnostiske undersøgelser for kræft

Liselotte Højgaard

Billeddiagnostik er central i udredning og opfølgning ved kræftsygdom, fordi den rigtige diagnose er grundlag for den rigtige behandling. Billeddiagnostik anvendes til: primær diagnostik, stadietinddeling, evaluering af behandlingseffekt af kirurgi, kemoterapi og stråleterapi, kontrolforløb og diagnostik ved recidiv. Computertomografi (CT), magnetisk resonans (MR)-skanning og positronemissionstomografi (PET)/CT anvendes som grundlag for planlægning af stråleterapi. Med nye kurative og palliative behandlingsmuligheder er kravene til billeddiagnostik skærpede.

Denne statusartikel omhandler nye og kommende diagnostiske undersøgelser. En bredere gennemgang af de specifikke billeddiagnostiske undersøgelser i forbindelse med de mange kræfttyper må findes andetsteds [1].

DIAGNOSTISK STRATEGI

Fremtidens udfordring bliver at vælge den billeddiagnostiske undersøgelse, hvormed man bedst muligt kan stille diagnosen bedømt med sensitivitet og specificitet og med de færreste bivirkninger. *Single photon emission computer tomography* (SPECT) er gammakamerascintigrafi med en tracer, der falder hen via gammastråler, og med et gammakamera cirkulerende rundt om patienten, så der kan skabes tredimensionelle billeder ligesom med CT og MR-skanning, der er velkendte teknikker. Ved PET benytter man traccere, der henfalder via positroner, hvor patienten undersøges i et PET-kamera. Både SPECT og PET kombineres ofte med CT.

Stråledosis ved både konventionel røntgen, CT, SPECT og PET gør, at man bør vælge ultralyd eller

MR, hvis den diagnostiske værdi er tilstrækkelig god. Pris, tilgængelighed og lokal ekspertise spiller i disse år ind for valget af undersøgelsestype, men ideelt bør undersøgelser vælges efter evidensbaseret medicin (EBM)-principper.

Feltet er ikke tilstrækkeligt dækket af prospektive, klinisk kontrollerede, sammenlignende undersøgelser af den diagnostiske værdi (sensitivitet og specificitet) for alle de billeddiagnostiske modaliteter, der anvendes på de indikationer, der er nævnt i faktaboksen, og for de mange hundrede undertyper af kræftsygdom. Medicinsk teknologivurdering (MTV)-analyser af høj kvalitet foretaget på basis af gode forskningsresultater er essentielle til udvælgelse af fremtidens billeddiagnostik [2]. Den manglende forskning på et meget stort område vanskeliggør ro-

STATUSARTIKEL

Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Danmarks Tekniske Universitet



FAKTABOKS

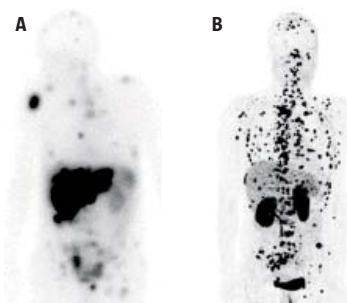
Billeddiagnostik ved kræftsygdom. Kræftpatienter henvises til billeddiagnostik med ultralyd, computertomografi, magnetisk resonansskanning, *single photon emission computer tomography*, eller positronemissionstomografi/computertomografi, afhængigt af hvilken sygdom der er mistanke om. Valget foretages efter gældende diagnostiske strategier udformet på baggrund af »relevante kræftpakker«.

Billeddiagnostik anvendes til

Diagnose
Stadieinddeling
Monitorering af behandlingseffekt (kirurgi, kemoterapi, stråleterapi)
Kontrolforløb
Recidivdiagnostik
Planlægning af stråleterapi

FIGUR 1

Neuroendokrin tumor undersøgt med ^{111}In -single photon emission computer tomography (A) og positronemissionstomografi med nyudviklet tracer (B).



buste MTV-analyser. Der er få tilgængelige omkostningseffektivitetsstudier på det billeddiagnostiske område, og metodologisk er området komplekst [3].

De danske kræftpakker med anbefalinger af de mest hensigtsmæssige diagnostiske undersøgelser er et eksempel på kliniske retningslinjer, hvor det er lykkedes at forene EBM og klinisk praksis [4]. Fremtiden bliver i endnu højere grad at fastlægge diagnostiske strategier: dels opdatering af de nuværende kræftpakker vedrørende initial diagnostik, dels nye diagnostiske retningslinjer for evaluering af behandlingseffekt, for anvendelse af billeddiagnostik til kontrol efter behandling og til diagnostik ved recidiv.

COMPUTERTOMOGRAFI

CT med *multislice*-skannere med 64, 128, 256 og op til over 1.000 skiver giver en høj anatomisk opløselighed, og kombineret med intravenøs og peroral kontrast er undersøgelserne hyppigt anvendt ved en

række kræftsygdomme, specielt i thorax, nyrer, uriner og abdominalt, inklusive brug af virtuel CT-koloskopi, hvor man med CT rekonstruerer tarmen set fra lumen. CT anvendes hyppigt som grundlag for planlægning af strålebehandling. Kombinationen med CT-angiografi som afløser for den invasive koronararteriografi har øget anvendeligheden [1].

MAGNETISK RESONANS-SKANNING

MR-skanning giver anatomiske billeder med høj opløselighed og funktionsundersøgelser med MR-spektroskopi. Mulighed for undersøgelser af flow med funktionel *magnetic resonance imaging*, traktografi med undersøgelse af nervebaners forløb m.m. og åbne MR-skannere, der kan anvendes til kirurgiske indgreb, med flytbare magneter har øget mulighederne for neurokirurgiske indgreb under MR-vejledning, og udviklingen i tredimensionel software har faciliteret dette. MR er førstevalg til undersøgelse ved kræft i bevægeapparatet (knogler, bløddede og metastaser) og ved tumorer i centralnervesystemet. MR anvendes tiltagende til leverkræft og metastaser, gynækologisk kræft og ved hoved-hals-kræft [1].

ULTRALYD

Ultralyd er særlig hyppigt brugt i Danmark, bl.a. fordi danske pionerer har haft betydning for ultralyddiagnostikkens udvikling internationalt. Fordelene ved ultralyd er let adgang til intervention med biopsi og anlæggelse af kateter, ingen stråledosis og relativt prisbilligt apparatur. Undersøgelsen er derfor et naturligt førstevalg, hvis den diagnostiske værdi af ultralyd ved den pågældende kræftsygdom er høj nok. Den anvendes især ved kræft i thyroidea, abdominal, urologisk og gynækologisk kræft og til biopsitagning [1].

NUKLEARMEDICIN OG

POSITRONEMISSIONSTOMOGRAFI

Nuklearmedicin med radioaktive lægemidler og gammakameraskintigrafi kan anvendes ved en række kræftsygdomme. Thyroideaskintigrafi anvendes ofte sammen med ultralyd ved thyroideakræft, og knogleskintigrafi anvendes til diagnostik af knoglemetastaser.

^{111}In -octreotid-skintigrafi anvendes hos patienter med neuroendokrine tumorer. Via en tracer, der bindes til receptorer på de neuroendokrine kræftceller, kan man identificere canceren. Ved PET anvender man nye tracere med samme princip, men de er mere specifikke og har formentlig højere sensitivitet til samme indikation (Figur 1). Gammakamera med SPECT findes også sammenbygget med CT som såkaldt SPECT/CT, og brugen af denne kombination er som nævnt ovenfor voksende, f.eks. ved parathyroideaskintigrafi.

FIGUR 2

Positronemissionstomografi/computertomografi af en patient med cervixkræft, hvor den grønne pil peger på fluoro-deoxy-glukose (FDG)-optagelse i primærtumoren, den røde pil peger på FDG-optagelse i en forstørret lymfeknude, og den blå pil peger på en ikkeforstørret lymfeknude.



PET-traceren ^{18}F -fluoro-deoxy-glukose er en sukkeranalog, der optages af kræftceller, man kan derfor påvise kræft på PET-skanninger (Figur 2). Brugen er steget betydeligt, siden PET/CT blev lanceret som en sammenbygget hybridscanner i 2001. PET/CT anvendes ved de indikationer, der er nævnt i faktaboksen, og specielt ved lymfom, malignt melanom, hovedhalskræft, lungekræft samt gastrointestinale og gynækologiske kræftlidelser (Figur 2) har metoden høj sensitivitet og specificitet. PET/CT medfører ændret behandling hos godt 30% af de undersøgte patienter, og anvendelse af denne undersøgelse internationalt er steget markant. I USA er der en skanner pr. 170.000 indbyggere, mens der i Danmark er en pr. 220.000 indbyggere – altså nogenlunde på samme niveau [2].

På PET-området vil udviklingen gå mod anvendelse af nye tracere til mere individuel, skræddersyet diagnostik. PET-traceren ^{18}F -fluorid anvendes til undersøgelse af knoglesystemet, PET-traceren ^{18}F -FET anvendes til diagnostik af hjernetumorer og planlægning af stråleterapi. ^{64}Cu -ATSM er en velegnet tracer til identifikation af tumorområder med hypoksi, så strålebehandlingen med henblik på opnåelse af bedre tumorkontrol kan indrettes, så der gives øget stråledosis til de hypoksiske tumorområder [5].

Til translational forskning med dyreeksperimentelle undersøgelser er mulighederne mange med undersøgelser af vævskaraktistika, således at nye lægemidler (kemoterapi) kan udvikles målrettet og billigere: Med forskellige tracere kan tumormetabolisme, hypoksi, angiogenese, apoptose, invasiv fænotype og celleproliferation belyses [5].

POSITRONEMISSIONSTOMOGRAFI/ MAGNETISK RESONANS-SKANNING

Der er for nylig udviklet en helkrops-PET/MR-skanner, der med 3 T-MR laver anatomiske billeder med submillimeterpræcision, og samtidig optages PET i en helkrops-PET/MR-skanning, der kan optages på en halv time; undersøgelsen vil formentlig blive udbredt til diagnostik af kræftsygdomme i gastrointestinkanalen, gynækologisk og urologisk kræft og især til undersøgelser af tumorer i centralnervesystemet og knoglerne. Specielt hos børn er den diagnostiske værdi vigtig at undersøge, fordi stråledosis ved PET/MR-skanning bliver mindre end ved PET/CT, da CT-skannerens bidrag til stråledosis forsvinder.

BILLEDER OG MOLEKYLÆRBIologi

Kombinationen af molekylærbiologiske billeder med gener, epigenetik (arvelige forandringer, der ikke direkte involverer forandringer i DNA) og markører bliver fremtidens metode, også til screening og tidlig diagnostik [6]. Et velfungerende landsdækkende it-

system til billeder og biobankdata er nødvendigt som grundlag for dette bud på morgendagens *personalized diagnostics*. Kombination af den molekylære medicin med den diagnostiske information fra billederne vil formentlig betyde en markant forbedring for patienternes muligheder for kurativ behandling og færre bivirkninger [6].

FREMTIDSPERSPEKTIVER

P.t. har vi i Danmark et underforbrug af billeddiagnostik i forhold til de øvrige vestlige lande, og især for almen praksis er der for ringe tilgængelighed til den rigtige undersøgelse uden ventetid [7, 8]. Det vil formentlig være mindre kostbart at øge brugen af den rigtige billeddiagnostiske undersøgelse tidligt i patientens udredning, specielt hvis den diagnostiske strategi fastlægges vejledt af EBM, men det er ikke undersøgt systematisk. Omkostningseffektivitetsundersøgelser viser dog, at det kan betale sig at benytte avanceret billeddiagnostik [9].

Den moderne, velinformerede patient vil efterspørge den bedste undersøgelse uden gener og bivirkninger, og det er opgaven for de billeddiagnostiske eksperter at vejlede patienterne og de henvisende klinikere. Stråledosis er vigtig at undgå for børn og unge, men for personer over 50 år er det af mindre betydning [1]. I fremtidens billeddiagnostik af kræftsygdom vil man anvende kombinationer af ultralyd, CT, MR, SPECT og PET, og undersøgelserne vil forhåbentlig blive bredt tilgængelige uden ventetid og udført og beskrevet med høj kvalitet. Selve protokollen for gennemførelse af den billeddiagnostiske undersøgelse på skanneren er af stor betydning for undersøgelsens kvalitet [10], og diagnostiske strategier bør også omfatte beskrivelser af de praktiske undersøgelsesprotokoller.

Med de nye store sygehuse med høj grad af specialisering bliver det forhåbentlig »den bedste af alle verdener« for fremtidens kræftpatienter, således at den nødvendige diagnostik er til stede lige der, hvor patient og kliniker er. For involverede klinikere og forskere på kræftområdet er det vigtigt, at vi påtager os et aktivt medansvar og arbejder for at opnå de bedste muligheder for fremtidens kræftpatienter.

KORRESPONDANCE: Liselotte Højgaard, Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: lottepet@rh.regionh.dk

ANTAGET: 17. maj 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSE: Andreas Pfeifer & Andreas Kjær, Rigshospitalet og Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, takkes for Figur 1.

LITTERATUR

- Schroeder TS, Schulze S, Hilsted J et al, red. Basisbog i medicin & kirurgi. 4. udgave. København: Munksgaard Danmark, 2010;759-81.
- Højgaard L. Are health technology assessments a reliable tool in the analysis of the clinical value of PET in oncology? Who audits the auditors. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:637-41.

3. Buck AK, Herrmann K, Stargardt T et al. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med* 2010;51:401-12.
4. Pakkeforløb for lungekræft. København: Sundhedsstyrelsen, 2009.
5. Michalski MH, Chen X. Molecular imaging in cancer treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:358-77.
6. McDermot U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *New Engl J Med* 2011;364:340-50.
7. Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Præsentation af symptomer i almen praksis hos patienter med cancer. *Ugeskr Læger* 2010;172:2827-31.
8. Sources and effects of ionizing radiation, UNSCEAR Report 2008, vol I, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications.html> (25. feb 2011).
9. Søgaard R, Fischer BM, Mortensen J et al. Preoperative staging with PET/CT: cost effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 6. januar 2011, epub ahead of print.
10. Pedersen BG, Blomqvist L, Brown G et al. Postgraduate multidisciplinary development program: impact on the interpretation of pelvic MRI in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:328-34.

Organisation af udredning af patienter med uspecifikke alvorlige symptomer

Ulrich Fredberg¹ & Peter Vedsted²

STATUSARTIKEL

1) Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg, og
2) Forskningsenheden for Almen Praksis i Aarhus, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

Danmark har en dårligere femårsoverlevelse for kræft end mange af de lande, vi sædvanligvis sammenligner os med [1-3], og danske kræftpatienter har mere fremskreden kræft på diagnosetidspunktet, end patienter i de andre skandinaviske lande har. En del af forklaringen er derfor sandsynligvis forsinket diagnostik.

Dette førte i 2007-2008 til, at man udviklede kræftpakkerne. Kriterierne for at henvise var, at den praktiserende læge havde begrundet mistanke om, at det eller de symptomer, patienten frembød, skyldtes en bestemt kræftform.

USPECIFIKKE ALVORLIGE SYMPTOMER

Et af argumenterne for at kunne lave en lang række specifikke kræftpakker, var, at patienter med kræft udviser særlige symptomer. F.eks. at en patient med kolorektalcancer ofte har blod i afføringen, eller at brystkræft viser sig som en knude. Den praktiserende læge forventedes nemt at kunne placere patienterne i den korrekte pakke.

De fleste kræftpatienter, der kommer i almen praksis, har imidlertid vage og ukarakteristiske debutsymptomer, der dels har en lav positiv prædiktiv værdi, og dels ligner helt benigne symptomer som f.eks. hoste, træthed, væggtab, rumlen i maven mv. [4]. Det vides, at næppe mere end 50% af kræftpatienterne har alarmsymptomer, første gang de konsulterer egen læge, og at de øvrige symptomer fordeles sig ligeligt på alvorlige, uspecifikke symptomer (»denne patient er syg, og det kan være kræft«) og på symptomer, der ikke umiddelbart giver en mistanke om alvorlig sygdom (f.eks. skuldersmerter) [5].

Karakteristisk for gruppen, der har alvorlige, uspecifikke symptomer er, at de ikke kan placeres i en bestemt kræftpakke, selvom man tror, det er kræft.

Derfor vil disse patienter være i risiko for at blive placeret på diverse ventelister til forskellige undersøgelser, og der vil kunne gå lang tid, før man opdager kræftsygdommen. Det er derfor vigtigt, at man tilbyder praktiserende læger at få disse patienter udredt hurtigt og bredt.

PAKKEFORLØB FOR PATIENTER

HVOR DER ER LÆGELIG MISTANKE OM KRÆFT

Sundhedsstyrelsen har nedsat en arbejdsgruppe, der skal udarbejde et pakkeforløb for den gruppe patienter, hvor der er lægelig mistanke om alvorlig sygdom, der kunne være kræft (lidt misvisende blandt fagfolk kaldt »okkult cancer«, der ikke må forveksles med »pakkeforløb for metastaser uden organspecifik kræfttype«). Denne pakke vil i forhold til de andre specifikke kræftpakker kræve endnu større organisatoriske ændringer og samarbejde på tværs af specialer og afdelinger.

Hos patientgruppen, hvor der er lægelig mistanke om kræft, kendes der kun få fælles kliniske/epidemiologiske karakteristika, da gruppen ikke er velbeskrevet, og da der mangler mere grundlæggende forskning på området. Det drejer sig hyppigst om patienter med et eller flere af følgende symptomer uden umiddelbar forklaring:

- Utilsigtet væggtab
- Feber uden kendt årsag
- Påfaldende, nyopstået træthed
- Uforklaret, nyopstået smerte
- Forhøjet sænkingsreaktion, C-reaktivt protein, basisk fosfatase eller calciumniveau
- Anæmi
- Appetitløshed/kvalme